

Chancen der Disease Interception in der Onkologie

Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

Einführung

Die steigende Anzahl der Krebsdiagnosen stellt weltweit eine Herausforderung für Medizin und Gesellschaft dar. Nach einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation erhält jeder fünfte Mann und jede sechste Frau im Leben eine Krebsdiagnose. Als entscheidender Faktor hierfür wird das steigende Durchschnittsalter der Bevölkerung angesehen. Die Zahl der krebsbedingten Todesfälle im Jahr 2018 wurde laut der IARC (Internationale Agentur für Krebsforschung) auf 9,6 Millionen geschätzt. Eine aktuelle Studie der IARC geht davon aus, dass allein in Europa jährlich 3,2 Millionen Menschen neu erkranken und 1,7 Millionen sterben. Laut der Studie, die in *Annals of Oncology* veröffentlicht wurde, sterben die meisten Menschen an Lungenkrebs, kolorektalen Krebsformen sowie Brust- und Magenkrebs.¹

Wie kann man Krebs verhindern, frühzeitig erkennen oder besser heilen? Das Konzept der Disease Interception passt sich hier als zukunftsweisender Baustein ein (Abb.1 modifiziert nach Beane et al., *Lancet Oncology* 2017).²

Prävention

Neben dem Alter sind für viele Arten von Krebserkrankungen Faktoren bekannt, die das Erkrankungsrisiko beeinflussen können. Durch das rechtzeitige Erkennen und Vermeiden gesundheitsschädlicher Einflüsse (Rauchen, Alkohol, umweltschädigende Substanzen, Bewegungsmangel, fettreiche Ernährung, chronische Infekte) kann das persönliche Krebsrisiko gesenkt werden und somit eine aktive Prävention greifen. Aktuelle Auswertungen des Deutschen Krebsforschungszentrums belegen, dass über ein Drittel der Krebsneuerkrankungen in Deutschland so vermeidbar wären.³

Früherkennung

Viele maligne Erkrankungen entwickeln sich sehr langsam über mehrere Vorstufen hinweg und werden häufig erst in späten Stadien erkannt. Bis zur Diagnose-

Einbettung der Disease Interception in herkömmliche Maßnahmen in der Onkologie

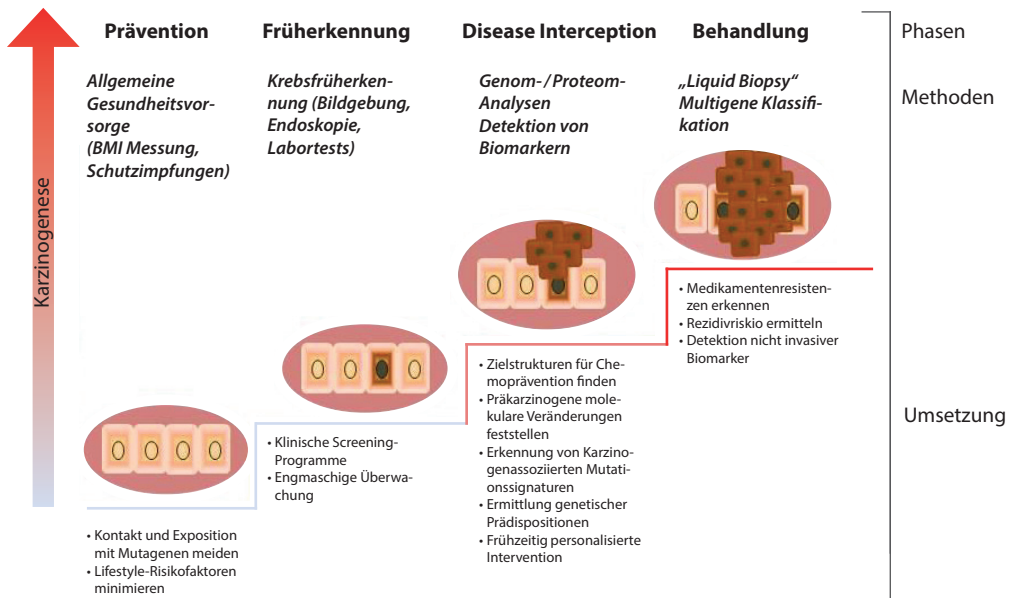


Abb. 1: Durch Maßnahmen der Prävention soll die Krebsentstehung verhindert werden. Die Gesellschaft selbst kann das Risiko einer Krebserkrankung durch die Minimierung oder Vermeidung bekannter Lebensstilfaktoren reduzieren. Die Aufklärung über bekannte Risikofaktoren, wie Genussmittelkonsum (Tabak, Alkohol), Umwelteinflüsse, Ernährungsgewohnheiten und Bewegungsmangel (Übergewicht, Adipositas) tragen dazu bei, das persönliche Krebsrisiko zu senken. Chronische Infektionen, etwa mit tumorfördernden Viren, sind bekannte Auslöser und können durch Impfungen vermieden werden. Allgemeine Früherkennungsmethoden ergänzen die Prävention und tragen zur engmaschigen Überwachung maligner Veränderungen bei.

Durch die Disease Interception ist es darüber hinaus zu Beginn des Krankheitsverlaufes möglich, über die Erkennung genetischer Faktoren und Biomarker therapeutisch zielgerichtet zu intervenieren und somit den Ausbruch oder das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, bis hin zu einer individualisierten frühzeitigen Behandlung der manifesten Erkrankung. Mit Hilfe von Genom- und Proteom-Analysen, die als wichtige Methoden der Disease Interception gelten, können Karzinogen-assoziierte Mutationssignaturen und genetische Prädispositionen ermittelt werden, um damit Hochrisiko-Patienten frühzeitig zu erkennen. Durch die genaue Analyse präkanzerogener Gewebe können mögliche Zielstrukturen für eine zielgerichtete Chemoprävention und Biomarker identifiziert werden.

Im Fall der fortgeschrittenen Krebserkrankung können weniger invasive Biomarker, die über „Liquid Biopsy“ ermittelt werden, für die Individualisierung der Behandlung und der Krankheitsüberwachung hilfreich sein.

stellung haben so die Erkrankungen Zeit, sich durch komplexe genomische Veränderungen zu manifestieren und zu diversifizieren, was bereits zur Resistenz gegenüber Therapeutika beitragen kann. Demzufolge können fortgeschrittene Tumore häufig nur wenig effektiv behandelt und noch weniger geheilt werden.

In diesem Zusammenhang gibt es in Deutschland bereits gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramme, die freiwillig sind und deren Kosten von den Krankenkassen getragen werden. Ziel der prophylaktischen Intervention ist es, Krebsarten bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung zu erkennen, Vorstufen frühzeitig zu entfernen und zu behandeln. Durch umfassende Routine-Tumor-Screenings ist dies z. B. für Brustkrebs, Darmkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs und Prostatakrebs möglich.

Studienergebnisse belegen, dass die Mortalität bei Brustkrebs um 20 % zurückging⁴ und CT-Screenings bei Hochrisiko-Patienten die Lungenkrebssterblichkeit um 20 % senken.⁵

Entscheidend hierbei ist aber die Sicherheit und Zuverlässigkeit der Methode. Der Patient darf nicht unnötig belastet werden, und der Nutzen muss größer sein als das mögliche Risiko. Ebenso muss eine frühe Behandlung zu einem besseren und längeren Überleben führen als im späteren Erkrankungsstadium.⁶

Disease Interception

Disease Interception in der Onkologie bedeutet, wertvolle Zeit in der Entwicklungsphase der Erkrankung durch therapeutische personalisierte Intervention zu nutzen, um so den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern.

Bisher wurde insbesondere versucht, mit allgemeinen therapeutischen Interventionsmaßnahmen wie der Chemoprävention, der Tumorentwicklung vorzubeugen.

Grundlage hierfür waren im Wesentlichen statistische Biomarker oder Assoziationsstudien (Tabelle 1).

Medikamentengruppen	Krebsart	Referenzen
COX-2 Inhibitoren	Darmkrebs	7; 8
antihormonelle Substanzen	Brustkrebs	9
nichtsteroidale Entzündungshemmer	Darmkrebs	10

Tab. 1: Beispiele für Chemoprävention in der Krebstherapie

Die tägliche Gabe von Entzündungshemmern scheint vor allem beim Darmkrebs protektiv zu sein. Der genaue Wirkmechanismus ist bis jetzt allerdings noch unklar. Aktuelle Untersuchungen mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern wurden begonnen, in denen die Anwendung dieser Medikamente hinsichtlich der Veränderung von Krebsbiomarkern untersucht wird.¹⁰ Das Nebenwirkungsrisiko einer solchen Therapie (z. B. eine erhöhte Blutungsgefahr) sollte allerdings vertretbar sein und bei jedem einzelnen Patienten abgeklärt werden.

Jüngste Fortschritte auf dem Gebiet der Genomik und Proteomik bieten große Möglichkeiten, die molekularen Veränderungen während der Karzinogenese besser zu verstehen und damit neue Strategien in der frühzeitigen zielgerichteten Therapie, der sog. Disease Interception, zu entwickeln. Umfangreichere genomische Analysen von prämaligen Läsionen könnten die Liste weiterer Kandidatengene, die für molekulare Angriffspunkte codieren, erweitern. Außerdem kann im Vorfeld durch genetische Tests individuell abgeklärt werden, ob Chemopräventionsmaßnahmen wirken können.

Das bessere Verständnis der veränderten molekularen Prozesse, die der Entstehung bösartiger Erkrankungen vorangehen, ermöglicht eine bessere Erprobung gezielter Therapien, wie z. B. Immuntherapien oder Impfstoffe, basierend auf Neo-Antigenen.

So entstand auf Basis des zellulären/molekularen Profils von präkanzerösem Gewebe und dessen Mikroumgebung der GenomAtlas von Krebsvorstufen (PCGA).¹¹ Er zeigt neue Zielstrukturen auf, die möglicherweise als neue, frühe Biomarker in der Überwachung und in der Therapie genutzt werden können. Hierdurch können auch genetische Prädispositionen ermittelt werden. Dies ermöglicht eine bessere Einteilung in Hochrisiko-Patienten verbunden mit einer engmaschigen Überwachung. Außerdem ermöglicht diese Technologie die Detektion sogenannter kanzerogen-assoziiertes Mutationssignaturen in Tumorarten.^{12, 13}

Diese intensive Forschung an Frühformen von Krebserkrankungen ermöglicht es, frühe molekulare Abläufe in der Karzinogenese zu verstehen, und so neue Therapieansätze zu entwickeln.

Behandlung

Lange Zeit konnte eine Krebsdiagnose nur durch invasive Methoden gestellt werden, in dem Tumormaterial mittels Biopsien entnommen wurde; meist ein auf-

wändiges Verfahren, das risikobehaftet ist, die Diagnose und somit die Behandlung verzögert und bei gutartigen Tumoren unnötig ist.

Zunehmend befinden sich minimal invasive Methoden wie Genom-basierte Tests in Entwicklung, die die Diagnose möglicherweise beschleunigen können.

So könnten genexpressions-basierte Diagnostikverfahren mittels Biomarker unnötige invasive Eingriffe für Patienten mit gutartigen Lungenveränderungen vermeiden.¹⁴

Darüber hinaus können Tumorzellen und ihr genetisches Material (zirkulierende DNA, Exosomen, zirkulierende Tumorzellen (CTC)) nicht nur im Gewebe nach einem invasiven Eingriff, sondern auch im Blut nachgewiesen werden. Dies wird als „Liquid Biopsy“ bezeichnet.

Mit dieser Methode kann das Ansprechen auf die Therapie, können Medikamentenresistenzen und das Rezidiv-Risiko überwacht werden. Dieses System wurde durch die FDA für die Kontrolle (CTC im Blut) von Patienten mit Brust-, Prostatakrebs und Kolorektalkarzinom zugelassen.¹⁵

Durch weitere Hochdurchsatz-Technologien zur DNA- und RNA-Analyse wurden mehrere Multigen-Klassifikationen entwickelt (z. B. für Brustkrebs bei östrogenrezeptor-positiven, nodal negativen Patientinnen). Diese können wichtige Werkzeuge darstellen, um das Rezidiv-Risiko früh zu erkennen.¹⁶

Herausforderungen für Disease Interception

Wie bereits erwähnt, muss im Rahmen der zunehmenden Möglichkeiten der Früherkennung insbesondere im Bereich der therapeutischen Intervention jedoch immer der Nutzen für den Patienten abgewogen werden.

Die aus der Früherkennungsmaßnahme abgeleitete therapeutische Intervention muss, wie dargelegt, auf mögliche Nebenwirkungen und ihre Effektivität geprüft werden. Dies gilt insbesondere, wenn selbst eine frühe Intervention nicht mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit der Heilung einhergeht. Hier stellt die Identifizierung einer Patientengruppe, die von einer solchen frühzeitigen Intervention profitiert, häufig eine Herausforderung dar, da hier hohe Ansprüche an Biomarker hinsichtlich ihrer prädiktiven Aussagekraft, einen Ausbruch der Erkrankung über einen bestimmten Zeitraum vorherzusagen, gestellt werden müssen. Hierbei ist sowohl eine mögliche Überbehandlung von Patienten, die auch ohne Behandlung über Jahre keinen Krankheitsausbruch erlebt hätten, als auch das Vorent-

halten einer Therapie („Untertherapie“) für Patienten mit einem vorzeitigen Ausbruch der Erkrankung und den daraus folgenden, möglicherweise irreparablen, körperlichen Beeinträchtigungen zu berücksichtigen.

Beispielkrankung aus der Onkologie – Multiples Myelom

Eine beispielhafte Konstellation hierfür findet sich bei den malignen Plasmazellerkrankungen, d. h. dem Multiplen Myelom und seinen Vorstufen. Es handelt sich hierbei um eine typischerweise von transformierten Plasmazellen im Knochenmark ausgehende bösartige Erkrankung, die weiterhin in aller Regel nicht heilbar ist, die zweithäufigste Krebsart des blutbildenden Systems und ca. 1 % aller neudiagnostizierten Krebsarten ausmacht. Die Erkrankung beginnt mit einer, oft nicht diagnostizierten, gutartigen Präkanzerose, der sogenannten monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), und entwickelt sich in einem sehr heterogenen Verlauf über eine zunächst symptomlose Zwischenstufe mit unterschiedlicher Latenzzeit zu einer malignen Erkrankung, dem symptomatischen Multiplen Myelom. Aufgrund eingeschränkter, nicht zur Heilung führender Therapieoptionen, überwiegend basierend auf Steroiden und Chemotherapeutika, galt über viele Jahrzehnte hinweg die Richtlinie, eine Therapie erst mit dem Auftreten definierter Organfunktionseinschränkungen, wie Blutarmut, Nierenversagen und Knochenschäden einzuleiten.¹⁷ Erkrankungsformen, die zwar die sonstigen Definitionen eines Multiplen Myeloms erfüllten, jedoch keine Einschränkungen in den genannten Organfunktionen aufwiesen, wurden asymptomatisches multiples Myelom oder *Smoldering Myeloma* genannt. Durch in den letzten beiden Jahrzehnten aufgekommene zahlreiche neue Behandlungsansätze, die meist spezifischer und besser verträglich sind, stellte sich jedoch zunehmend die Frage, ob ein frühzeitiger Therapiebeginn nicht von Vorteil sein könnte. Die Herausforderung hierbei war, sowohl eine Übertherapie von Patienten mit *Smoldering Myeloma* zu vermeiden, die zum Teil auch ohne Therapie oft jahrelang einen stabilen Krankheitsverlauf aufwiesen; ebenso jedoch auch eine „Untertherapie“ bei denjenigen Patienten zu vermeiden, die rasch Organschäden entwickelten, welche häufig nicht mehr reversibel sind (z. B. Knochenbrüche oder Nierenversagen). Durch retrospektive klinische Studien zur prädiktiven Bedeutung z. B. von Befunden in bildgebenden, serologischen und Knochenmarksuntersuchungen gelang es, Biomarker zu identifizieren, die für die jeweilige Patientengruppe eine Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Organschäden von 50-80 % innerhalb von 1-2 Jahren anzeigten. In einer internationalen Konsensuskonferenz 2014 wurden daraufhin die entsprechenden Leitlinien um diese

Biomarker erweitert, so dass Patienten mit mindestens einem dieser Merkmale nun der neu definierten Gruppe mit „therapiepflichtigem multiplen Myelom“ zugerechnet werden.¹⁸ Diese Entscheidung basierte auch auf einer im Jahr 2013 veröffentlichten Studie, die Patienten mit *Smoldering Myeloma* und den Nachweis dieser Hochrisiko-Merkmale randomisiert verglich zwischen der zuvor gültigen, abwartenden Strategie bis zum Auftreten von Organschäden – und einer frühen therapeutischen Intervention durch die Gabe von Immunmodulatoren und Glucocorticoiden, eine Kombination an Medikamenten, wie sie mittlerweile auch für die Erstlinientherapie der Erkrankung zugelassen ist. Hierbei zeigte sich, dass nicht nur Organschäden erheblich später bzw. seltener auftraten, sondern auch, dass das Überleben der Patienten in der behandelten Gruppe signifikant verlängert wurde.¹⁹

Allerdings ist das *Smoldering Myeloma*, entsprechend der neuen Definition der Leitlinien von 2014, auch weiterhin eine sehr heterogene Erkrankung. Im Wesentlichen lassen sich die klinischen Verläufe in drei Gruppen zusammenfassen. Patienten, die auch weiterhin mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von ca. 75% innerhalb von fünf Jahren in ein behandlungspflichtiges Stadium übergehen, unterscheiden sich von Patienten, die eine sehr langsam zunehmende Krankheitsaktivität über viele Jahre hinweg aufweisen und teilweise sogar über mehr als 10 Jahre stabile Phasen der Erkrankung haben. Für die erstgenannte Gruppe an Patienten mit einem sogenannten Hochrisiko – *Smoldering Myeloma* – werden nun zunehmend Behandlungsansätze in klinischen Studien geprüft, mit dem Ziel, entweder durch moderne, zielgerichtete Therapien ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, oder sogar durch intensive Kombinationstherapien möglicherweise eine Heilung zu erzielen. Für den ersten Ansatz bieten sich insbesondere Formen der Immuntherapie, z. B. durch monoklonale Antikörper an, da diese häufig von wenig Nebenwirkungen begleitet sind und in den frühen Stadien der Myelomkrankung das körpereigene Immunsystem der Patienten im Allgemeinen noch wenig beeinträchtigt ist. Hierzu wurden 2017 erste, vorläufige Daten präsentiert, die im Rahmen der CENTAURUS-Studie unter Einsatz verschieden häufiger Gaben eines monoklonalen Antikörpers, den Effekt auf den Krankheitsverlauf untersuchten. Es zeigten sich erste Hinweise auf einen Vorteil einer längerfristigen Antikörpergabe.²⁰ Dieses Konzept der frühzeitigen Immuntherapie wird aktuell in einer randomisierten Studie (AQUILA) im Vergleich zur alleinigen Beobachtung prospektiv getestet.

Der andere Ansatz, Patienten mit *Smoldering Myeloma* und hohem Progressionsrisiko mit dem Ziel einer möglichen Heilung intensiv zu behandeln, wird derzeit ebenfalls in mehreren Studien verfolgt. Hierbei kommen Kombinationstherapien

aus z. B. einem Proteasomeninhibitor, einem Immunmodulator, einem Steroid und ggf. einem monoklonalen Antikörper zum Einsatz, teilweise sogar unter Einbeziehung einer hochdosierten Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Erste Ergebnisse zeigen sehr hohe Ansprechraten mit einem hohen Anteil an Patienten, bei denen selbst mit den empfindlichsten Messverfahren keine Krankheitsaktivität mehr nachweisbar ist.^{21, 22}

Angesichts dieser vielversprechenden, jedoch noch sehr frühen, Ergebnisse bleibt eine Reihe entscheidender Fragen zur Behandlung von Patienten mit *Smoldering Myeloma* offen. Wird eine alleinige Immuntherapie den schädigenden Krankheitsbeginn ausreichend lange verzögern? Wie definiert sich eine „ausreichend lange Verzögerung“ aus medizinischer Sicht? Wie lässt sich die Verzögerung aus Patientensicht definieren? Wird alternativ dazu eine intensive Therapie (mit intensiven Nebenwirkungen und Risiken von Komplikationen) eine endgültige Heilung erreichen können? Wird es gelingen, weitere Patientenuntergruppen zu identifizieren, die insbesondere von einer „milden“ Therapie bzw. von einer sehr intensiven Therapie profitieren?

Ausblick

Diese oder ähnliche Fragen stellen sich für viele Ansätze der Disease Interception in der Onkologie. Prospektive, kontrollierte klinische Studien werden hierfür eine Antwort liefern, sofern sie begleitet werden von umfangreichen Biomarkeranalysen zur Identifizierung der jeweilig bestgeeigneten Patientengruppe und, mindestens ebenso wichtig, von Analysen der Lebensqualität der Patienten, insbesondere in Erkrankungsstadien, die nach bisherigen Leitlinien keine Behandlung erhalten würden.

Literaturverzeichnis:

1. IARC – Internationale Agentur für Krebsforschung
<http://www.apotheke-mayr.com/Medizin/Allgemein/Allgemeine-Info/Krebs-wird-Gesundheits-system-belasten>
Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al.: Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-92. Epub 2007 Feb 7
2. Beane J, Campbell JD, Lel J. et al.: Genomic approaches to accelerate cancer interception. *Lancet Oncol.* 2017;18(8)e494-e502.
3. Ärzte Zeitung online, 13.09.2018
4. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al.: Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA.* 2015; 314:1615–34.
5. Ärzteblatt online, 18.07. 2013
6. DKFZ, www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/frueherkennung.php
7. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, et al.: Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med.* 2006; 355:885–95.
8. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al.: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2006; 355:873–84.
9. Lazzeroni M, Serrano D, Dunn BK, et al.: Oral low dose and topical tamoxifen for breast cancer prevention: modern approaches for an old drug. *Breast Cancer Res.* 2012 Oct 29;14(5):214.
10. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature Publishing Group.* 2016:1–14.
11. Campbell JD, Mazzilli SA, Reid ME, et al.: The Case for a Pre-Cancer Genome Atlas (PCGA). *Cancer Prev Res (Phila).* 2016; 9:119–24.
12. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al.: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013; 500:415–21.
13. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, et al.: Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. *Nature Publishing Group.* 2016; 48:607–16.
14. Silvestri GA, Vachani A, Whitney D, et al.: A Bronchial Genomic Classifier for the Diagnostic Evaluation of Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; published online May 17. doi: 10.1056/NEJMoa1504601
15. Krebs MG, Metcalf RL, Carter L, et al.: Molecular analysis of circulating tumour cells-biology and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11:129–44.
16. Györfy B, Hatzis C, Sanft T, et al.: Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res.* 2015; 17:11.
17. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, et al.: Multiple myeloma. *Lancet.* 2009 Jul 25;374(9686):324-39.
18. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12): e538-48.
19. Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):438-47.
20. Hofmeister CC, Chari A, Cohen Y, et al.: Daratumumab monotherapy for patients with intermediate or high-risk smoldering multiple myeloma (SMM): Centaurus, a randomized, open-label, multicenter phase 2 study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2017;130 (Suppl.1):510.

Prof. Dr. med. Marc-Steffen Raab

ist Oberarzt der Medizinischen Klinik, Abteilung Innere Medizin V des Universitätsklinikums Heidelberg und seit Oktober 2018 Inhaber der Professur für klinische und experimentelle Hämatologie an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg. Er ist stellvertretender Leiter des Heidelberger Myelomzentrums und zeichnet verantwortlich für das zugehörige translationale Forschungsprogramm, inklusive frühe klinische Studien.

**Wichtige Stationen:**

- Medizinstudium an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen, der Universität Zürich und der Tulane University, New Orleans, LA, USA
- Facharztausbildung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Klinik V des Universitätsklinikums Heidelberg
- Postdoctor-Fellowship am Dana-Farber Cancer Institut der Harvard Medical School, Boston, USA
- Habilitation
- Forschungsgruppenleiter am Deutschen Krebsforschungszentrum und Universitätsklinikum Heidelberg