

Durchbruch in der Bio-Marker Forschung: Das Tumorsupressor-Gen p53 konnte in klinischen Studien als globaler prädiktiver Marker identifiziert werden.

- Prädiktiv, nicht prognostisch: Erstmals konnte eine starke Wechselwirkung zwischen dem Marker p53 und dem Ansprechen auf eine Chemotherapie festgestellt werden.
- Mit dem Überleben assoziiert: Die gezeigte Wechselwirkung ermöglicht Rückschlüsse auf die wahrscheinliche Wirksamkeit einer Chemotherapie bei dem jeweils getesteten Tumor.
- Klinische Anwendung: Ein hoch sensibler Test schafft jetzt die Voraussetzungen, p53 als prädiktiven Marker in der Krebstherapie zur Anwendung zu bringen.

Dass eine genetische Veränderung des p53 Tumor-suppressor Gens (TP53) in einem Tumor für den Patienten nichts Gutes bedeutet, ist seit Längerem bekannt. Aber warum das so ist, wurde jetzt an der Medizinischen Universität Wien (MUW) herausgefunden. Das Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Daniela Kandioler konnte erstmals nachweisen, dass zwischen dem p53-Gen und zahlreichen chemotherapeutischen Substanzen eine starke Wechselwirkung besteht.

Bei über 600 Krebspatienten wurde jetzt in mehreren klinischen Studien bestätigt, dass häufig angewandte Chemotherapien bei Patienten mit normalem p53 Genstatuts wesentlich wirksamer sind als bisher angenommen, während sich die gleiche Chemotherapie bei Patienten mit mutiertem p53 Genstatus negativ auf deren Überleben auswirkt. Diese Wechselwirkung konnte bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs, Dickdarmkrebs und Lebermetastasen nachgewiesen werden und dürfte auch für Lungen- und Brustkrebs relevant sein.

Bis dato ungelöste Frage: Prognostisch oder prädiktiv?

Dem Tumor-suppressor Gen p53 wurde dank seiner einzigartigen biologischen Funktionen schon immer ein großes Potenzial als Bio-Marker attestiert. Die Hürde bestand darin, dass bisher der Marker-Typ (prognostisch oder prädiktiv) nicht bekannt war. Prognostische Marker schätzen bei Krebserkrankungen die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls, ohne Berücksichtigung einer medikamentösen Therapie. Prädiktive Marker schätzen die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Krebstherapie. Beide beeinflussen daher auf unterschiedliche Weise das Überleben.

Bisher ging man davon aus, dass ein mutiertes p53 Gen im Tumor per se eine schlechte Prognose für den Krebspatienten bedeutet, mit der Folge, dass Studienergebnisse missinterpretiert wurden. Hinderlich war auch, dass bisher zahlreiche unterschiedliche p53 Tests verwendet wurden, die stark abweichende, widersprüchliche und zum Teil wenig exakte Resultate lieferten.

Mit Hilfe eines hoch sensitiven, standardisierten Gen-Tests (MARK53[®]Analyse) konnte jetzt reproduzierbar gezeigt werden, dass zwischen dem p53 Gen und chemotherapeutischen Substanzen eine starke Wechselwirkung besteht.

Doch worin besteht diese Wechselwirkung?

Das p53 Gen kontrolliert sämtliche Schlüsselfunktionen im Leben und Sterben einer Zelle und wird besonders dann aktiv, wenn es zu einer Schädigung der Erbinformation (DNA) kommt. Durch das Anhalten des Zellzyklus verhindert das p53 Gen zunächst die Zellteilung und die Weitergabe der geschädigten Erbinformation. Danach leitet das p53 Gen, wenn möglich, die Reparatur der DNA oder - bei massivem Schaden - den programmierten Zelltod ein.

Viele Chemotherapeutika nützen genau diesen Mechanismus des programmierten Zelltodes, indem zahlreiche chemotherapeutische Substanzen massive DNA Schäden verursachen, die über ein intaktes p53 Gen zum Zelltod führen.

Unglücklicherweise ist in Krebszellen das p53 Gen aber häufig selbst von einer genetischen Veränderung (Mutation) betroffen und kann daher in ca. 50% aller bösartigen Tumore diese Aufgabe nicht wahrnehmen. Die Folge: Resistenz gegen Chemotherapie und Bestrahlung. Das bedeutet, wenn das p53 Gen in den Tumorzellen mutiert ist, sind Chemotherapie und Bestrahlung unwirksam, verursachen aber die bekannten Nebenwirkungen beim Patienten.

Das heißt, je nach p53 Status (normales oder mutiertes p53 Gen) kann sich die Krebstherapie positiv oder negativ auf das Überleben der Patienten auswirken. Genau diese Wechselwirkung zwischen Chemotherapie und p53 Status wurde jetzt erstmals in den vorliegenden klinischen Studien gezeigt.

„Der klinische Einsatz des p53 Marker ist die wahrscheinlich vielversprechendste Strategie, die Effizienz der Krebstherapie sprunghaft zu steigern und gleichzeitig das Risiko für die Patienten zu reduzieren. Denn die Frage, welcher Patient auf eine Krebstherapie anspricht und welcher nicht, ist eine ganz entscheidende“, erklärt die wissenschaftliche Leiterin Prof. Kandioler.

Spezielle Sequenzierung zur Bestimmung des Marker Status

Zur exakten Bestimmung des Marker Status (mutierte oder normale p53 Gensequenz) wurde für die Studien ein **neues, hoch sensitives Verfahren entwickelt (MARK53®Analyse)** und für die Routineanwendung vereinfacht und standardisiert. Das Verfahren basiert auf der Methode der direkten Gensequenzierung, sprich der kompletten Aufklärung des genetischen Codes des p53 Gens.

1) Pilotstudie: Auswirkung des p53 Status bei der Therapie von Lebermetastasen

In dieser klinischen Studie wurde untersucht, ob es sich beim p53 Gen um einen prognostischen oder prädiktiven Marker handelt. An der Studie nahmen 76 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen teil, die zwischen 2001 und 2003 an der Medizinischen Universität Wien behandelt wurden. Alle Patienten waren im gleichen operablen Tumorstadium. Die Therapie bestand entweder aus einer präoperativen Standard-Chemotherapie bestehend aus 5FU/Oxaliplatin plus Operation oder einer primären Operation (Chirurgie only). Der Marker Status (mutierte oder normale p53 Gensequenz) wurde mit der MARK53®Analyse ermittelt. Die Mutationsfrequenz betrug 55 Prozent. Das Studienziel war zu evaluieren, ob ein unterschiedlicher Marker Status mit einer unterschiedlichen Prognose einhergeht oder, ob ein unterschiedlicher Marker Status ausschließlich das Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie beeinflusst und damit prädiktiv ist.

Wichtigste Ergebnisse:

- Ohne Chemotherapie (Chirurgie only) war das Überleben der Patienten trotz unterschiedlichem Marker Status gleich.
- Mit einer präoperativen Chemotherapie war das Überleben der Patienten bei unterschiedlichem Marker Status deutlich abweichend. Patienten mit einem mutiertem p53 Marker Status hatten ein fünffach erhöhtes Risiko zu sterben als Patienten mit einem normalen p53 Marker Status.
- Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten betrug nur 22 Prozent, bei Patienten mit normalem p53 Marker Status lag die Überlebensrate dagegen bei 60 Prozent.
- Bei Patienten mit mutiertem p53 Marker Status brachte die chemotherapeutische Behandlung sogar schlechtere Überlebensraten als eine rein chirurgische Behandlung.

„Diese Studie konnte erstmals zeigen, dass der Marker p53 ausschließlich das Ansprechen auf die Chemotherapie vorhersagt und damit rein prädiktiv ist. Die Ergebnisse bedeuten auch, dass bei Patienten mit Lebermetastasen und einem mutiertem p53 Marker Status, die präoperative Chemotherapie mit 5FU/Oxaliplatin einen erheblichen Schaden verursacht“, so Kandioler.

2) Pilotstudie: TP53 als prädiktiver Marker bei Speiseröhrenkrebs

In der nachfolgenden klinischen Studie wurde die Vorhersagekraft des Markers p53 untersucht. Zwischen 2001 und 2007 nahmen an der MUW und dem Klinikum Sankt Pölten 36 Pilot-Patienten prospektiv an der Studie teil und wurden über sieben Jahre nachbeobachtet. Ziel war es, zu evaluieren, ob sich mit Hilfe der MARK53 Analyse das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie auch bei Speiseröhrenkrebs voraussagen lässt. Alle Speiseröhrenkrebs-Patienten erhielten eine präoperative Standard-Chemotherapie mit Cisplatin/Fluorouracil und wurden anschließend operiert. Am OP-Präparat konnte das Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie exakt histologisch festgestellt werden. Die Mutationsfrequenz betrug 50 Prozent.

Wichtigste Ergebnisse:

- Patienten mit normalem p53 Marker Status überlebten signifikant länger – im Median um 1,5 Jahre – als Patienten mit mutiertem p53 Marker Status.
- Bei normalem p53 Marker Status erwies sich die verwendete präoperative Standard-Chemotherapie als überraschend wirksam, während die gleiche Therapie bei Patienten mit mutiertem p53 Marker Status wirkungslos bzw. sogar kontraproduktiv war.

„Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten von einer präoperativen Chemotherapie deutlich profitieren, wenn der Tumor ein normales p53 Gen hat. Ist das p53 Gen jedoch mutiert, leben Patienten mit präoperativer Chemotherapie deutlich kürzer als Patienten die nur operativ also ohne Chemotherapie behandelt wurden. Auch hier bestätigt sich, dass die Standard-Chemotherapie bei mutiertem p53 Marker Status eindeutig kontraproduktiv ist“, so Kandioler.

3) TP53 beeinflusst Wirkung der Standard-Chemotherapie bei Dickdarmkrebs

Diese Studie bei Dickdarmkarzinom-Patienten ist die bisher größte Serie, mit der die beschriebene Wechselwirkung zwischen Marker und Ansprechen auf eine Chemotherapie bestätigt wurde. Für die Studie wurden 389 Dickdarmkrebs-Patienten mit Lymphknotenbefall mit dem Wirkstoff Fluorouracil postoperativ behandelt. Durchgeführt wurde die Behandlung im Rahmen einer Studie der *Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group* zwischen 1991 bis 1999. Die Patienten wurden über zehn Jahre nachbeobachtet. Der Marker Status wurde retrospektiv aus dem archivierten Tumormaterial dieser Patienten mit Hilfe der MARK53® Analyse ermittelt. Die Mutationsfrequenz betrug 33 Prozent. Das Ziel war zu evaluieren, ob ein unterschiedlicher Marker Status die Chemotherapie beeinflusst.

Wichtigste Ergebnisse:

- Bei Low-Risk Patienten (Patienten mit weniger als vier positiven Lymphknoten) mit normalem p53 Marker Status zeigte sich die postoperative Chemotherapie wirksamer als bisher angenommen. Die 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten lag bei 81 Prozent.
- Bei Low-Risk Patienten mit mutiertem p53 Marker Status was das Überleben mit postoperativer Chemotherapie mit 62 Prozent deutlich schlechter. Das Risiko zu sterben war für diese Patienten doppelt so hoch.

- Bei High-Risk Patienten (mehr als 7 positive Lymphknoten) beeinflusste der Marker Status das Überleben nicht.

International wird Fluorouracil alleine bekanntlich als zu schwache bzw. unwirksame Therapie für High-Risk Dickdarmkrebs-Patienten angesehen. Das wird durch bestätigt, dass keine Wechselwirkung zwischen Fluorouracil und dem p53 Marker in der High Risk Gruppe zu sehen ist.

Marker Status ist aussagekräftiger als das TNM-System

In dieser retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass der Marker das Überleben von Low-Risk Dickdarmkrebspatienten mit postoperativer Chemotherapie stärker beeinflusst, als die traditionellen prognostischen Kategorien des TNM-Systems, wie z.B. Tumorgöße oder Lymphknotenbefall.

Die TNM-Klassifikation wurde in den 50er Jahren entwickelt und dient der Stadieneinteilung von bösartigen Tumoren. Die Klassifikation basiert auf statistischen Untersuchungen, die das voraussichtliche Verhalten von Tumorerkrankungen aufgrund der Größe des Tumors und des Lymphknotenbefalls beschreiben. Die Einstufung einer Tumorerkrankung nach den Kategorien des TNM-Systems erlaubt die Einschätzung einer Prognose und bestimmt bis heute die weitere Therapie.

Aus den Ergebnissen der bisher vorliegenden Studien leitet sich für Kandioler die Konsequenz ab, in Zukunft den p53 Marker Status in klinischen Studien zu berücksichtigen. Denn wird der p53 Marker Status bei der Studienplanung nicht berücksichtigt, kann es zu einer ungleichen Verteilung von Patienten mit normalem und mutiertem Marker Status, und in weiterer Folge zu einer Fehlbeurteilung der tatsächlichen Wirksamkeit einer Chemotherapie, kommen.

Prospektiv randomisierte PANCHO Studie

Aufgrund der bereits vorliegenden Erkenntnisse wurde eine österreichweite Studie initiiert, die erstmals prospektiv randomisiert den prädiktiven Wert des Markers TP53 untersucht. An dreizehn Zentren in Österreich nahmen 168 Patienten mit Speiseröhrenkrebs an der PANCHO-Studie (p53 adaptierte neoadjuvante Chemotherapie beim operablen Oesophaguskarzinom) teil. Die Studie gehört zu den größten Speiseröhrenkrebsstudien weltweit und wird demnächst veröffentlicht.

Jetzt geht es für Kandioler darum, den Marker p53 in die breite, klinische Anwendung zu bringen, um jene Patienten zu selektieren, die von einer präoperativen Chemotherapie tatsächlich profitieren. Mit der MARK53[®] Analyse steht jetzt ein standardisierter und klinisch geprüfter Test zur Verfügung. Die Kosten des Gentests belaufen sich auf 900 Euro, inklusive eines Forschungskostenbeitrags, der weiterhin eine Pharma-unabhängige Forschung garantieren soll.

Rückfragehinweis:

Mag. Christina Aumayr-Hajek, Pressesprecherin

Dorotheergasse 7, A-1010 Wien

E-Mail: c.aumayr@freistil-pr.at, Tel: +43/ (0) 676/427 3788

Weitere Informationen: www.p53.at , www.kandioler.at und www.mark53.com

Zur Person

Univ. Prof. Dr. Daniela Kandioler MBA, ist seit 2002 Professorin für Allgemeinchirurgie an der Medizinischen Universität Wien (MUW). An der chirurgischen Universitätsklinik (AKH-Wien) ist sie seit über 10 Jahren als Oberärztin tätig und darüber hinaus Zusatzfachärztin für Gefäßchirurgie und Thoraxchirurgie. Im Zentrum ihrer Tätigkeit als Universitätsprofessorin an der Medizinischen Universität Wien steht die Anwendung genetischer Marker zur Verbesserung der Wirksamkeit der Krebstherapie.

Seit rund zwanzig Jahren beschäftigt sich die Universitätsprofessorin bereits mit klinischen Marker Studien als Grundlage für eine individualisierte und effizientere Krebstherapie.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der onkologischen Chirurgin liegen im Bereich der Biotechnologie, der translationellen Forschung, sowie in der Evaluierung von genetischen Markern in klinischen Studien bei folgenden Krebsarten:

- Dickdarm / Enddarmkrebs
- Brustkrebs
- Speiseröhrenkrebs
- Magenkrebs
- Bauchspeicheldrüsenkrebs
- Lebermetastasen
- Lungenkrebs
- Eierstockkrebs
- Familiäres Krebsyndrom

1994 errichtete Kandioler eine molekulargenetische Forschungseinheit im Verband der Chirurgischen Forschungslabors der MUW – damals noch ein Novum in der Chirurgie – und leitet seither den Forschungsschwerpunkt p53 Research (www.p53.at) an der chirurgischen Universitätsklinik in Wien. Die Forschungsgruppe produzierte bisher Publikationen mit einem Journal Impact Factor von 217 und konnte bereits zwei Patente einreichen. Über eine Million Euro an Forschungsgeldern konnten bisher für den Forschungsschwerpunkt p53 Research lukriert werden.

1999 erhielt Kandioler den Theodor Billroth Preis der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie, Titel der Arbeit: *TP53 genotype but not immunohistochemistry is predictive for response to cisplatin based neoadjuvant therapy in stage III NSCLC.*

Als akademischer Sponsor leitet die onkologische Chirurgin seit 2004 klinische Studien, deren zentrale Ausrichtung darin besteht, die Vorhersage des Therapieansprechens mithilfe des genetischen Tumormarkers p53 zu erforschen. So etwa beim Lungenkarzinom, Speiseröhrenkrebs und dem Dickdarmkarzinom.

Titel der klinischen Studien:

1. Evaluation of Response to Induction Chemotherapie with Gemcytabine/ Cisplatinum in correlation to p53 genotype, NSCLC Stage IIIA and B, Phase II Study.
2. PANCHO - p53 adjusted neoadjuvant chemotherapy for potentially respectable oesophageal cancer, prospective randomized, predicitive marker trial.
3. PART 1 - prospective phase II study to evaluate the impact of p53 gene mutations on patients with preoperative radiotherapy for T2 and T3 rectal cancer. Status: recruiting.

Kandioler ist im Vorstand der *Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)*, der *European Federation of Colorectal Cancer (EFR)* und Mitglied der *TP53 International Collaborative Group*. 2009 organisierte sie als Präsidentin das ACO-ASSO Meeting zum Thema *Individualisierte Krebstherapie*.

Darüber hinaus hat Kandioler als Chief Editor etliche Jahre die Zeitschrift *Interdisziplinäre Onkologie* herausgegeben und ist Board Member und Reviewer für eine Reihe wissenschaftlicher Journale.

Weitere Informationen unter: www.p53.at and www.kandioler.at