

Ansprechen auf Chemotherapie

p53-Status als prädiktiver Marker

WIEN – Dass die Mutation des Tumorsuppressorgens p53 bei etlichen bösartigen Tumoren eine wesentliche Rolle spielt, ist schon länger bekannt. Neu ist die Erkenntnis, dass ein starker Zusammenhang zwischen p53-Status und dem Ansprechen auf eine Chemotherapie existiert.

Während Patienten mit normalem p53-Status sehr gut auf die üblichen Chemotherapien ansprechen, wirkt sich bei jenen mit mutiertem p53 die gleiche Chemotherapie sogar schädlich auf das Überleben aus. Das sind jedenfalls die Ergebnisse des Forschungsteams rund um die Chirurgen Univ.-Prof. Dr. DANIELA KANDIOLER von Universitätsklinik für Chirurgie, Wien, die sich seit rund 20 Jahren mit klinischen Markern für eine individualisierte und effiziente Krebstherapie befasst. Dem p53-Gen wurde aufgrund seiner biologischen Funktionen immer schon ein großes Potenzial als Biomarker zugesprochen, allerdings war es bislang nicht gelungen, einen Gentest zu entwickeln, der sensitiv genug ist, um den Zusammenhang zwischen Genstatus und dem wahrscheinlichen Ansprechen auf die Therapie nachzuweisen. Mit der Entwicklung eines standardisierten hochsensitiven Tests ist dies nun gelungen. Prof. Kandioler: „Mithilfe der MARK53-Analyse ist es möglich, den p53-Genstatus aus praktisch jedem Tumormaterial zu ermitteln und in weiterer Folge Rückschlüsse bzw. Voraussagen für die wahrscheinliche Wirksamkeit einer Chemo- oder Strahlentherapie für den getesteten Tumor zu treffen.“

Pilotstudien

In Studien nachgewiesen wurde der Zusammenhang bislang für Lebermetastasen, für das Ösophagus- und das Dickdarmkarzinom. Ähnliches dürfte jedoch auch für Lungen- und Brustkrebs gelten. Die Pilotstudie, die bereits zwischen 2001 und 2003 durchgeführt wurde, zeigte bei 76 Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, dass es sich beim p53 um keinen prognostischen, sondern um einen rein prädiktiven Marker handelt. Denn ohne Chemotherapie war das Überleben der Patienten trotz unterschiedlichem p53-Status gleich. Hingegen war bei mutiertem p53 das Überleben mit Chemotherapie deutlich schlechter als ohne Chemotherapie. „Diese Studie konnte erstmals zeigen, dass der Marker p53 ausschließlich das Ansprechen auf die Chemotherapie vorhersagt und damit rein prädiktiv ist“, erklärte Prof. Kandioler. Ebenso habe die Studie bestätigt, dass die Chemotherapie bei mutiertem Marker-Status einen erheblichen Schaden verursache und somit kontraproduktiv sei.

Wie stark die Vorhersagekraft des Markers p53 für die Wirksamkeit ei-

ner neoadjuvanten Chemotherapie ist, wurde in weiterer Folge für das Ösophaguskarzinom untersucht. Die 36 Patienten, die an der prospektiven Studie teilnahmen und über sieben Jahre nachbeobachtet wurden, erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie und wurden anschließend operiert. Während die chemotherapeutische Behandlung bei Patienten

mit normalem p53-Status überraschend gut ansprach, hatten jene mit mutiertem p53-Status einen erheblichen Überlebensnachteil – die einen überlebten im Median um 1,5 Jahre länger als die anderen (medianes Überleben 26,2 vs. 8,6 Monate).

Erstaunlich auch das Ergebnis einer retrospektiven Analyse von Daten der ABCSG (389 Patienten mit

Dickdarmkarzinom und Lymphknotenbefall, die postoperativ mit dem Wirkstoff Fluorouracil behandelt und über zehn Jahre nachbeobachtet worden waren). Hier wurde mittels MARK53-Analyse retrospektiv aus dem archivierten Tumormaterial der p53-Status erhoben, die Mutationsfrequenz betrug 33 Prozent. Prof. Kandioler: „In dieser

retrospektiven Studie konnten wir zeigen, dass die Wechselwirkung zwischen Marker und der postoperativen Chemotherapie das Überleben stärker beeinflusst als die traditionellen prognostischen Kategorien des TNM-Systems, wie z.B. Tumorgöße und Lymphknotenbefall.“ *GLU*

Pressegespräch anlässlich des 54. Österreichischen Chirurgenkongresses; Wien, Mai 2013