Immuntherapie

Innovative Ansätze zur Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms

Interview: Anne Kummerlöwe

Die medikamentöse Immuntherapie hat in den letzten Jahren grundlegend eine stark progressive Entwicklung in der Behandlung von Tumorerkrankungen erfahren. Sämtliche Formen von in der Mundhöhle entstandenem Kopf- und Halskrebs wurden bis dato überwiegend operativ sowie durch Strahlen- und Chemotherapie behandelt. Da diese Methodik mit signifikanten Nebenwirkungen einhergehen kann – und damit die Lebensqualität des betroffenen Patienten beeinträchtigt –, zeigt sich mit der Immuntherapie eine chancenreiche Alternative. Als engagierter Mediziner und Wissenschaftler mit hoher Expertise in diesem Bereich legt PD Dr. Dr. Stefan Hartmann, Oberarzt an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum Würzburg, neben dem Fokus auf Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie das Augenmerk ebenso auf möglichst allumfassende, individuell angepasste Betreuung der ihm vorstelligen Patienten. Die Immuntherapie basiert auf der Stimulierung des körpereigenen Immunsystems, um Krebszellen zu erkennen und anzugreifen, wobei Dr. Hartmann davon überzeugt ist, dass dieser medikamentöse Ansatz das Potenzial hat, die Überlebensaussichten nicht nur seiner Patienten maßgeblich zu verbessern.

Im folgenden Interview teilt er sein Fachwissen und erläutert weiterhin geplante Schritte der wissenschaftlich-medizinischen Forschung zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

© Universitätsklinikum Würzburg

PD Dr. Dr. Stefan Hartmann

Dr. Hartmann, wie sieht die gegenwärtige palliative Therapie des Mundhöhlenkarzinoms aus? Wer sollte diese Therapie durchführen?

Das Thema ist durchaus kontrovers und wird zwischen den Fachgebieten auch unterschiedlich angenommen. Die medikamentöse Tumortherapie wird z. B. in der HNO-Heilkunde, der Dermatologie, der Pneumologie und der Urologie durch die jeweilige Fachdisziplin selbst angewandt. In der MKG-Chirurgie ist dies noch nicht so weitverbreitet bzw. tatsächlich recht ungewöhnlich. In unserer Einrichtung in Würzburg ist dieser Ansatz wahrscheinlich historisch einfach immer weitergewachsen. Die meisten chirurgisch Tätigen geben die Systemtherapie aber schlichtweg an die Hämato-Onkologie oder auch an die Strahlentherapie ab.

Wie ist grundsätzlich der Stand aktueller Forschungsbemühungen, die den Einsatz der Immuntherapie vorantreiben?

Das Gebiet der Immuntherapie ist gegenwärtig ein äußerst vitales. Ich würde hier im Wesentlichen drei Themenbereiche herausgreifen wollen. Erstens kann man ganz allgemein festhalten, dass verschie-

dene klinische Studien zur Erprobung anderer Behandlungsintentionen laufen und nicht mehr alleine das palliative Behandlungssetting im Vordergrund steht. Hier sind derzeit insbesondere adjuvante und neoadjuvante Therapiekonzepte in der klinischen Erprobung. Das zweite große Themenfeld ist die Therapiesequenz. Gegenwärtig ist beispielsweise noch nicht klar, an welcher Stelle die Immuntherapie im adjuvanten Behandlungssetting (im Zusammenhang mit einer regelhaft stattfindenden Strahlentherapie) am besten platziert werden sollte. Große Themenbereiche sind Kombinationen aus verschiedenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, von denen man sich eine bessere Wirksamkeit als in der Monotherapie verspricht. Hier gab es in der Vergangenheit auch noch keinen einzelnen durchschlagenden Erfolg, der zu einer Zulassung einer Kombinationstherapie aus verschiedenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren geführt hat.

Ist eine Dosisindividualisierung bei unterschiedlichen Patienten notwendig? In welchem Intervall erfolgt die Infusion?

Typischerweise haben wir ein relativ fixes Schema, welches sich im Groben am Zulassungsstudiendesign orientiert. Diese Studien arbeiten mit sehr engmaschiger Bildgebung. In der klinischen Routine haben wir das aber etwas weiter gefasst, da dies anders nur schwer zu erfüllen wäre. Unabhängig davon beginnen wir die Therapie mit einer Standarddosierung – je nach Präparat. Pembrolizumab von MSD wird alle drei Wochen gegeben, unabhängig von Faktoren wie Geschlecht oder Körpergewicht. Alle Erwachsenen erhalten 200 Milligramm. Insgesamt kommt man auf zwölf Wochen, also vier Gaben bis zur ersten Bildgebung. Ein ebenfalls zugelassenes Präparat – mit etwas engerer Indikation als Pembrolizumab – ist Nivolumab. Dieses Präparat wird mit einer fixen Dosierung von 240 Milligramm alle zwei Wochen gegeben, sodass bis zur ersten Bildgebung sechs Applikationen stattfinden. Am Ende dieser drei Monate erfolgt ein Re-Staging mittels erneuter Bildgebung von Hals, Thorax, Abdomen etc., um sinnvoll einschätzen zu können, wie im Anschluss weiterverfahren werden sollte. Diese umfangreiche Bildgebung ist unserer Meinung nach notwendig, da neben klinisch gut einsehbaren Lokalisationen in Mundhöhle und Gesicht auch die oben genannten Bereiche regelmäßig auf ein Ansprechen der Therapie hin untersucht werden müssen.

Welche Mechanismen wirken bei der Anwendung der von Ihnen genannten Medikamente?

Die beiden derzeit zugelassenen Medikamente zur Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms sind PD-1-Inhibitoren, die die Interaktion zwischen PD-1 und PD-L1 unterbinden. Diese Moleküle gehören zu den sogenannten Immun-Checkpoints, welche eigentlich physiologische Regelmechanismen zur Begrenzung überschießender Immunreaktionen und Entzündungen darstellen. Eine Vielzahl von Tumoren macht sich diesen Mechanismus zunutze, um sich vor dem Immunsystem, welches an der Abwehr von Tumorerkrankungen wesentlich beteiligt ist, zu „verstecken". Konkret verhindert diese Signalachse die Aktivierung bestimmter weißer Blutkörperchen, welche unter Normalbedingungen Tumorzellen erkennen und abtöten würden. Konzept der Immuntherapie ist daher, dass die körpereigene Überwachung durch das Immunsystem wieder funktioniert und Tumorzellen gewissermaßen demaskiert und damit dem Angriff von Lymphozyten zugänglich gemacht werden. Es ist also so, dass die Immuntherapie nicht unmittelbar auf die Tumorzellen wirkt, sondern indirekt über eine neuerliche Aktivierung des Immunsystems einen Angriff auf den Tumor vermittelt.

Wie ginge es weiter, sollte sich eine gewisse Tumoraggressivität zeigen oder ein Tumor sich der Medikation/Therapie „anpassen"?

Entsprechend der gegenwärtigen Zulassungslage erhalten etwa 85 bis 90 Prozent der Patienten in einer palliativen Situation eines Mundhöhlenkarzinoms derzeit eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor. Wie bereits dargelegt, werden diese Patienten regelmäßig einer umfassenden Bildgebung und klinischen Untersuchung zugeführt. Bei Nichtansprechen der Therapie oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen der Therapie wird auf eine zugelassene Zweitlinientherapie gewechselt. In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um eine molekular zielgerichtete Therapie gegen ein spezifisches Protein, welches vermehrt auf den Tumorzellen anzutreffen ist. In Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und dem vorhandenen Therapiedruck kann diese zielgerichtete Therapie um eine Chemotherapie erweitert werden.

Wie weit kann man sich von Leitlinien der Behandlungsmodalitäten entfernen?

Ich kann hier natürlich nur über den Standort Würzburg sprechen. Wir arbeiten mit einem etablierten Standard im Rahmen der Zulassung und wie in der S3-Leitlinie abgebildet.

Dennoch ist eine Leitlinie lediglich eine Handlungsempfehlung und keine Richtlinie. Sie brauchen allerdings gute Argumente, wenn Sie von der Leitlinie abweichen wollen. Insbesondere für die medikamentöse Tumortherapie gibt es einen hohen Evidenzlevel, der uns den Behandlungspfad insbesondere in der Erst- und Zweitlinientherapie sehr klar darlegt. In gegebenenfalls danach noch notwendigen Therapielinien, bei Versagen der vorher genannten Ansätze, ist die Evidenz deutlich geringer. Hier positioniert sich auch die Leitlinie weniger klar, sodass individuelle Konzepte zur Anwendung kommen können. In jedem Fall sollte die Behandlung der Patienten in einem interdisziplinären, organspezifischen Tumorboard abgestimmt werden. Darüber hinaus kann ein molekulares Tumorboard in Einzelfällen durch Sequenzierung des Tumorerbgutes individuelle Therapiemöglichkeiten aufzeigen.

Welche Faktoren und Kriterien beeinflussen die Behandlungsentscheidungen und therapeutischen Ziele?
Alle Patienten werden in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen. Die endgültige Therapieempfehlung wird im Konsens dieses Tumorboards gefasst. In die Entscheidungsfindung fließen verschiedene Aspekte ein. Dies sind zum einen medizinische Aspekte, wie Zulassungssituation, Vortherapie, gegenwärtiger Therapiedruck etc., und selbstverständlich auch der Behandlungswunsch des Patienten. Wir können auf Grundlage unseres medizinischen Fachwissens für den Patienten einen sinnvollen Therapieplan erarbeiten. Die Entscheidung darüber, ob der Patient die Therapie durchführen lassen möchte, liegt letztlich aber immer bei ihm.

© Universitätsklinikum Würzburg

Auf dem Bild zu sehen von links nach rechts: Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler, Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter, Claudia Raimondo, Rainer Janotta und PD Dr. Dr. Stefan Hartmann.

Sind Ihre Patienten hauptsächlich in palliativer Behandlung oder gleichfalls in kurativ neoadjuvanter Therapie?
In der gegenwärtigen Situation behandeln wir im Rahmen der Zulassung lediglich Patienten in palliativer Situation. Darüber hinaus gibt es begründete Einzelfälle, bei denen wir eine Anwendung verschiedener Medikamente außerhalb der Zulassung befürworten. In dieser Situation muss im Vorfeld die Kostenübernahme durch die Krankenkasse geklärt werden (Off-Label Use). Darüber hinaus sind eine besonders gründliche Aufklärung und engmaschige Führung des Patienten notwendig.
In einem neoadjuvanten Setting behandeln wir derzeit keine Patienten.

Macht es für die Therapieempfehlung einen Unterschied, ob es sich um eine Erstdiagnose oder ein Rezidiv handelt?
Die entscheidende Frage ist, ob chirurgische und strahlentherapeutische Therapiekonzepte ausgeschöpft bzw. zielführend einsetzbar sind. Immer wenn dies nicht der Fall ist, ist eine medikamentöse Tumortherapie in Betracht zu ziehen. Die Frage, ob es sich hierbei um eine Erstdiagnose oder ein Rezidiv handelt, ist nicht unbedingt alleine entscheidend. Wir sehen Patienten mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden (ausgedehnte Fernmetastasierung), die chirurgisch und strahlentherapeutisch allein nicht sinnvoll zu behandeln sind und sich damit von Anfang an für eine palliative Systemtherapie qualifizieren. Auf der anderen Seite sehen wir auch zahlreiche Patienten, die umfangreich vortherapiert wurden und letztlich im Rahmen eines inoperablen und auch nicht strahlentherapeutisch behandelbaren Rezidivs dann palliativ behandelt werden.

Kann durch diese medikamentöse Therapie eine volle Remission erreicht werden? Beziehungsweise wie lange kann unter dieser Therapieform behandelt werden und wie hoch ist die Progressionsrate?
Grundsätzlich kann man diese Frage mit „ja" beantworten. Wir haben sowohl im Rahmen verschiedener Zulassungsstudien als auch der Routineversorgung einige Patienten in unserer Klinik behandelt, die unter einer Immuntherapie in einem palliativen Behandlungssetting eine Vollremission und letztlich faktisch eine dauerhafte Heilung erreicht haben. Dieses teilweise phänomenale Ansprechen sehen wir allerdings leider nur bei etwa 15 Prozent der Patienten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht absehbar, ob es sich hierbei wirklich um eine dauerhafte Heilung handelt, weil die Nachbeobachtungszeiträume noch nicht lang genug sind.

Sie haben im Rahmen der DGMKG meets DGZMK-Tagung gemeinsam mit Prof. Dr. Urs Müller-Richter zum Aufbau Ihrer Therapieambulanz im Besonderen, aber auch Möglichkeiten und Fallstricke im Allgemeinen gesprochen. Wie ist der Status quo?
Die MKG-Chirurgie am Universitätsklinikum Würzburg bietet das komplette Spektrum unseres Faches an. Darüber hinaus haben wir eine eigene Therapieambulanz eingerichtet, in der wir unsere Patienten ambulant mit allen zugelassenen Medikamenten auch selbst behandeln. Dies ist im bundesweiten Vergleich eher unge-

wöhnlich, da die meisten Systemtherapien zur Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms nicht von MKG-Chirurgen selbst durchgeführt werden. Selbstverständlich erfordert der Aufbau einer solchen Einrichtung Zeit und bindet Personal. Darüber hinaus gibt es eine Lernkurve für das Management der Patienten. Hier ist insbesondere das Nebenwirkungsmanagement hervorzuheben, da dies im Zusammenhang mit der Immuntherapie nicht unproblematisch ist. Wir können glücklicherweise aufgrund guter Zusammenarbeit mit angrenzenden Fachdisziplinen auf ein breites und tragfähiges Netzwerk zurückgreifen, welches uns bei der Behandlung der komplexen Patienten unterstützt. Im vergangenen Jahr haben wir etwa 500 Infusionen in unserer Therapieambulanz durchgeführt. Wir rechnen in den kommenden Jahren mit einem zunehmenden Aufkommen an Patienten und Infusionen, da die Indikationen stetig erweitert werden und die Patienten bei guter Verträglichkeit und soliden Ansprechraten lange in Therapie bleiben.

Welche Arzneimittelinteraktionen oder weitere systemische Risikofaktoren muss man beachten, z. B. in Bezug auf eine Mukositis oder eine Kieferknochennekrose?

Mit Nekrosen haben wir keine Probleme. Dennoch gibt es auch onkologische Medikamente, die medikamentenassoziierte Nekrosen hervorrufen – Tyrosinkinase-Inhibitoren beispielsweise. Das sind aber zielgerichtete Medikationen bei der Behandlung z. B. von Nierenzellkarzinom, Leberzellkarzinom oder Lungenkarzinom. Die Immuntherapie selbst führt nicht zu medikamentenassoziierten Nekrosen. Mukositiden wiederum können tatsächlich vorkommen, denn jedes Organsystem, sei es Haut, Schleimhaut, Muskulatur, Gehirn oder endokrine Drüsen, kann prinzipiell von immunvermittelten Nebenwirkungen getroffen werden. Aber eine Osteonekrose, z. B. durch Bisphosphonate, die im Fokus der Zahnärzte, Oralchirurgen und Kieferchirurgen steht, ist in der Tat kein Thema.

Sollte man sich dennoch vor Infusionsgabe einer zahnärztlichen Untersuchung unterziehen bzw. könnten oralmedizinische (invasive) Sanierungsmaßnahmen unter der Therapie problemlos durchgeführt werden? Oder könnte eine beeinträchtigte Immunantwort zu Problemen führen?

Auch in einer palliativen Behandlungssituation sind regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen und gegebenenfalls notwendige Maßnahmen in jedem Fall zu empfehlen. Durch die Immuntherapie selbst sind hier keine besonderen Probleme zu erwarten. Dies unterscheidet sich klar von klassischen Chemotherapien.

Sind Zahnmediziner genügend sensibilisiert, was die Erkennung von Mundschleimhautveränderungen und Mundhöhlenkarzinomen anbelangt?

Man muss hier grundsätzlich festhalten, dass dem Zahnarzt in der Erkennung von Mundschleimhautveränderungen, die Vorläufer von bösartigen Erkrankungen sein können, eine zentrale Bedeutung zukommt. In der studentischen Ausbildung ist dieses Thema daher auch fest verankert. Zu Ursachen, molekularen Entstehungsmechanismen, Aussehen und konkreten Beobachtungsintervallen verschiedener Mundschleimhautveränderungen kann man umfangreich diskutieren. Für den Praktiker heruntergebrochen bleibt es weiterhin dabei, dass jede unklare Mundschleimhautveränderung, die länger als zwei Wochen besteht, abgeklärt werden sollte. Dies geschieht idealerweise durch eine Biopsie. Wenn bereits ein hochgradiger Verdacht auf ein Mundhöhlenkarzinom vorliegt, ist eine unmittelbare Vorstellung bei einem Facharzt oder einer entsprechenden Fachabteilung anzuraten.

Wieso werden viele dieser Tumorerkrankungen erst so spät entdeckt?

Die Gründe hierfür sind mit Sicherheit individuell. Es befinden sich in der Mundhöhle Bereiche, die für den Patienten selbst schwer einsehbar sind. Insbesondere wenn der Patient nicht regelmäßig in zahnärztlicher Behandlung ist oder dort keine systematische Untersuchung der Mundschleimhaut stattfindet, können hier Mundhöhlenkarzinome übersehen werden. Bei einem gewissen Teil der Patienten ist es so, dass augenscheinlich ein bösartiger Tumor vorliegt, dieser aber teilweise wegen des Lebensstils oder auch der Angst vor therapeutischen Konsequenzen nicht behandelt wird. Unabhängig von all den genannten Gründen, warum eine Tumorerkrankung gegebenenfalls erst zu einem späteren Zeitpunkt erkannt wird, ist in jedem Fall tunlichst von belehrenden oder herablassenden Äußerungen gegenüber dem Patienten abzusehen. Es gilt, dem Patienten mit dem Zeitpunkt der Diagnose beiseitezustehen, mit ihm gemeinsam die Therapieoptionen zu erläutern und in die Zukunft zu blicken. Der Blick in die Vergangenheit hilft nicht weiter.

PD Dr. Dr. Stefan Hartmann

Kontakt

PD Dr. Dr. Stefan Hartmann
Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Würzburg
Pleicherwall 2
97070 Würzburg