

# Individualisierte Tumor-Therapie im Zeitalter der Hightech-Medizin

Den Festvortrag am Dies academicus 2005 hielt Prof. J. Rüdiger Siewert, Ärztlicher Direktor des Klinikums rechts der Isar der TUM

»Hightech ist eine das menschliche Leben begleitende Innovation, die insbesondere dann dankbar angenommen wird, wenn es zum Beispiel darum geht, Urlaubs- oder Geschäftsorte möglichst zeitschnell im Flugzeug zu erreichen. Nichts ist sicherer als der Auto-Pilot. Jeder Passagier glaubt daran.

Kommt Hightech dagegen im Bereich der Medizin zur Anwendung, beobachtet man beim Patienten ein deutliches Zögern. Hightech-Medizin wird häufig gleichgesetzt mit seelenloser Technisierung der Medizin; diese Annahme suggeriert, dass Hightech dem direkten Arzt-Patientenverhältnis störend entgegensteht. Diese Vorurteile abzubauen, soll wichtiges Ziel dieser Ausführungen sein, denn in einer Technischen Universität ist kraft Auftrag Medizinische Forschung immer auch technologisch geprägt; mit anderen Worten: An einer Technischen Universität ist es selbstverständlicher Auftrag der Medizin, den klinischen Fortschritt unter besonderer Einbeziehung der Medizintechnik voranzutreiben.

An unserer Technischen Universität bestehen in der Tat ideale Voraussetzungen für solche Kooperationen. Ausgehend von der im Klinikum rechts der Isar beheimateten klinischen Forschung, erwächst Translationsforschung aus der engen Ko-

operation mit der Grundlagenforschung am Campus Garching (Abb.1). Die Technische Universität hat für verschiedene TU-Lehrstühle deshalb Brückenköpfe im Klinikum rechts der Isar errichtet, um so den technologischen Fortschritt zu nutzen und in die Klinik zu transferie-



Abb. 1

ren. Besonderes Beispiel für diese Brückenkopfbildung ist das so genannte MITI, das Institut für Minimalinvasive Therapeutische Interventionen. Dritter Partner im Bund der Translationsforschung der TU ist die interessierte Industrie.

Es verwundert nicht, dass die Medizintechnik boomt; die Zukunftsfähigkeit dieser Forschung ist erkannt und auch bereits an der Börse realisiert, zumindest drückt sich das in einem überproportionalen Wertanstieg der Medizin-Technik Aktien des so genannten *World Healthcare Equipment* aus.



Prof. J. Rüdiger Siewert

Warum haben wir als zweites tragendes Thema für diesen Vortrag die Onkologie gewählt? Nicht nur weil »Krebs« eine der quantitativ wie qualitativ wichtigsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts ist - immerhin ist es in den letzten zehn Jahren zu einer Inzidenzzunahme um mehr als 25 Prozent gekommen - sondern vor allem auch deswegen, weil an einer Technischen Universität die Bedeutung der Medizintechnik oder der High-Tech Medizin für die Verbesserung der Prognose der Krebskrankheit aufgezeigt werden soll.

Worin liegt der medizinische Fortschritt in der Onkologie im Jahr 2005? Die onkologische Therapie des Jahres 2005 ist wesentlich individualisierter geworden, das heißt, man kann von einer für den Patienten maßgeschneiderten Therapie sprechen. Dies ist vor allem Ausdruck der an einer Universitätsklinik gelebten Interdisziplinarität: Das gemeinsame Bemühen aller an der Krebstherapie beteiligten Ärzte um den Krebspatienten führt zu einer

Verbesserung der Prognose des Individualpatienten.

Die Krebserkrankung wird immer häufiger zu einer chronischen Erkrankung, das heißt, immer mehr Menschen überleben immer länger, bedürfen aber einer kontinuierlichen, meist multi-modalen Therapie. Dazu gehören auch operative Re-Eingriffe. Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass dieses verbesserte Überleben mit »chronifizierter« Krebskrankheit mit guter Lebensqualität einhergeht.

### Individualisierung der Therapieplanung

Diese eben genannten Thesen sollen näher erläutert werden. An erster Stelle ist die Individualisierung der Therapieplanung zu nennen. Im



Abb. 2

Laufe der Jahre ist es nicht zuletzt durch die Möglichkeiten der Medizintechnologie, insbesondere der bildgebenden Verfahren, zu einer neueren, besser werdenden Diagnostik gekommen. Besonders erwähnenswert ist, dass heute die diagnostische Erfassung des gesamten menschlichen Körpers nahezu atraumatisch möglich ist, das heißt, dass sich invasive diagnostische Maßnahmen (zum Beispiel Angiographie) überlebt haben. Diese sogenannten atraumatische Ganzkörpererfassung des Patienten durch moderne bildgebende Verfahren führt zu einem deutlich verbesserten Tumor-

Staging, und damit zu einer verbesserten Einsicht in das individuelle Tumorausmaß des untersuchten Patienten. (Abb.2)

Darüber hinaus hilft moderne Medizintechnologie auch, mehr Einsicht in die Tumorbiologie des Einzelpatienten zu gewinnen. Hier seien die Gen-Chips erwähnt, aber auch die Darstellung des Tumormetabolismus durch molekulares Imaging. All diese neuen Einsichten und Erkenntnisse können für den Patienten nur genutzt werden, wenn es gelingt, sie technologisch und durch institutionalisierte Interdisziplinarität zusammenzuführen. Zudem müssen die verschiedenen an der Behandlung beteiligten medizinischen Disziplinen zu einer »konzertierten Aktion« gebracht werden. Diese Interdisziplinarität in der Therapieplanung wird heutzutage durch so genannte »Tumorboards« sichergestellt, wie sie im Klinikum rechts der Isar über Jahre entwickelt wurden.

### Response-Evaluation

Die bislang vorliegenden Forschungsergebnisse zeigen eindeutig, dass es offenbar Tumoren gibt, die gut auf verschiedene onkologische Therapien ansprechen, leider aber auch solche, die sich offenbar jeder therapeutischen Bemühung entziehen. Eine Differenzierung in biologisch günstige (sogenannte Responder unter Induktionstherapie) und biologisch ungünstige Tumoren (Non-Responder unter Induktionstherapie) ist die wichtigste Herausforderung in der derzeitigen Onkologie. Hilft die Erfassung dieses wichtigen Prognose-Faktors doch Patienten, die auf die Therapie ansprechen, konsequent und zielstrebig zu behandeln, auf der anderen Seite solchen Patienten, die nicht erfolgsversprechend behandelt werden können, die Belastung einer onkolo-

gischen Therapie und auch der Volkswirtschaft die Kosten einer solchen Therapie zu ersparen.

Die ideale Konstellation wäre, das Response-Verhalten bzw. die Biologie des Tumors bereits vor Therapiebeginn voraussagen zu können. Hierfür hat die moderne Medizintechnologie die so genannten Gen-Chips entwickelt, die derzeit in klinischer Erprobung sind. Derartige Gen-Chips erfassen viele hundert bis tausende von verschiedenen Genen und können einen entsprechenden Gen-Cluster sichtbar machen und darstellen. Auf diese Weise wäre eine Response-Prediction theoretisch denkbar, allerdings ist noch reichlich klinische Forschung notwendig, bis die aufgezeigten Gen-Cluster gelesen und richtig interpretiert werden können.

Bereits zur klinischen Reife ist dagegen das molekulare Imaging - zum Beispiel die Sichtbarmachung des Glukosestoffwechsels von Tumoren - durch Positronenemissionsto-

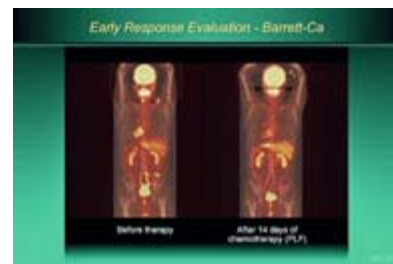


Abb. 3

mographie gelang. Mit diesem molekularen Imaging gelingt es, Tumoren und deren Metastasen, soweit sie einen erhöhten Glukosestoffwechsel haben, darzustellen. Hieraus ergeben sich wichtige bildliche Informationen im Hinblick auf mögliche Fernmetastasen. Noch wichtiger aber ist es, dass anhand des Glukosemetabolismus des Tumors relativ

früh, das heißt etwa 14 Tage nach Therapiebeginn, festgestellt werden kann, ob der Tumor auf die gewählte Therapie anspricht oder nicht. Damit ist die Tür geöffnet für eine differenzierte Behandlung von Respondern und Non-Respondern (Abb.3).

Diese neuen Erkenntnisse werden derzeit in klinischen Studien getestet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Man kann aber schon jetzt sagen, dass die metabolische Response in sehr guter Übereinstimmung mit dem klassischen Goldstandard der histopathologischen Response eines Tumors steht. Es braucht nicht viel Phantasie vorauszusagen, dass diese neuen Erkenntnisse auch zu einer neuen Kultur klinischer Studien führen wird, weil nur in Kenntnis des Response-Verhaltens von Tumoren weiterführende Studien ausgeführt werden können. Die onkologische klinische Forschung steht vor einem Neubeginn.

Auch für die onkologische Chirurgie sind auch auf dem Boden die-

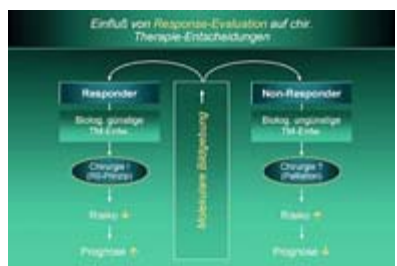


Abb. 4

ser Response-Evaluation neue Therapiestrategien zu erwarten. Bei biologisch günstigen Tumoren, das heißt bei Respondern, ist auch das chirurgische Operationsrisiko geringer und die zu erwartenden Erfolge größer. Hier lohnt jeder chirurgische Einsatz. Auf der anderen Seite ist bei biologisch ungünstigen Tumoren, das heißt bei den Non-Respon-

dern, die chirurgische Aggressivität wohl künftig zurückzunehmen und etwaige Operationen auf palliative Maßnahmen zu beschränken (Abb.4).

### Informationstechnologie als Voraussetzung für Interdisziplinarität

Die flächendeckende Einführung moderner IT-Technologien im Klinikum hat dazu geführt, dass die wünschenswerte Interdisziplinarität in der Behandlung der Tumorerkrankung jedes einzelnen Patienten praktikabel geworden und erfreulicherweise auf dem Weg zur Routine ist. Nur mit moderner Informationstechnologie gelingt es zeitgerecht und in guter Qualität, alle Informationen des einzelnen Patienten an einem Ort im Klinikum zu bündeln und dort einer Gruppe von Ärzten (Tumorboard), die an der Therapie des Krebskranken möglicherweise beteiligt sind, zu demonstrieren. Auf dem Boden dieser Informationen und auf dem Boden einer interdisziplinären Diskussion, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hinzuziehung aller national und international verfügbaren Informationen zum Krankheitsbild, wird es möglich, ein interdisziplinär abgestimmtes Therapiekonzept für den einzelnen Patienten zu erstellen und damit für den Tumorpatienten die optimale Chance zu eröffnen. Diese moderne Struktur eines interdisziplinären Tumorboards ist am Klinikum rechts der Isar weitgehend für Deutschland entwickelt worden und in diesem Jahr von der Deutschen Krebshilfe mit dem *Deutschen Krebshilfepreis* ausgezeichnet worden.

### Chronifizierung der Tumorerkrankung

Neben diesen medizintechnischen Einflüssen auf die Onkologie hat in besonderer Weise auch die moderne molekularbiologische Forschung zur Verbesserung der Therapieergebnisse geführt. War über Jahre die medikamentöse Onkologie durch die Entwicklung immer wieder neuer Zytostatika geprägt, ist in den letzten Jahren eine wesentliche Ergänzung dieser Therapie durch sogenannte Target-Therapien erreicht worden (Abb.5). Derartige Target-Therapien greifen in als wichtig erkannte Schritte in der Onkogenese ein und versuchen diese zu blo-

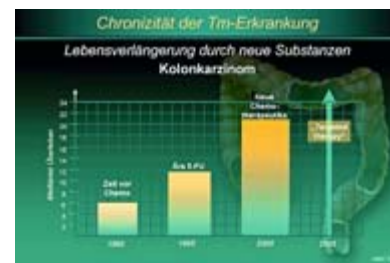


Abb. 5

ckieren. Dazu bedient man sich molekularer Antikörper. Es ist zum Beispiel möglich, den VEGF-Rezeptor zu blockieren, der verantwortlich dafür ist, dass ein wachsender Tumor stets neue Gefäße bilden kann, um seine Sauerstoffversorgung sicherzustellen. Nach Blockade dieses Rezeptors kommt es zu einer Atrophie des Tumors, da neue Gefäße nicht mehr gebildet werden können.

Ein ähnliches therapeutisches Prinzip stellt die Blockade des EGF-Rezeptors, des so genannten Wachstumsrezeptors, dar. Auf diese Weise gelingt es, bei bestimmten Tumoren eine deutliche Verlangsamung des Tumorwachstums oder sogar einen Wachstumsstillstand zu erreichen.

Auch die ideale Lösung des Krebsproblems ist zumindest theore-

tisch klar. Gelänge es, das menschliche Immunsystem darauf zu programmieren, die erste maligne Zellteilung oder den Beginn des Tumorzustands als pathologisch zu erkennen, und diese rasch zu eliminieren, wäre das Problem zu lösen. Die mit Antikörpern markierte Tumorzelle könnte vom adaptierten Immunsystem erkannt und eliminiert werden. Ein DFG-Sonderforschungsbereich zum Thema: »Zielstrukturen für selektive Tumorinterventionen« versucht, dieses Problem zu lösen und wird vom Klinikum rechts der Isar aus (Prof. Hermann Wagner, Lehrstuhl für Immunologie) geleitet.

### Hightech-Medizin in der onkologischen Therapie

»Hightech-Medizin von morgen - mit menschlichem Antlitz« - die *Frankfurter Allgemeine Zeitung* hat im November 2005 dieses Motto zum Thema des Jahres ausgerufen. Sie hat damit die medizintechnologische Forschung an der TUM sozusagen zu neuen Aktivitäten aufgefordert. Bislang wurden vorwiegend die diagnostischen Fortschritte in der Onkologie, die durch die moderne Medizintechnologie erreicht

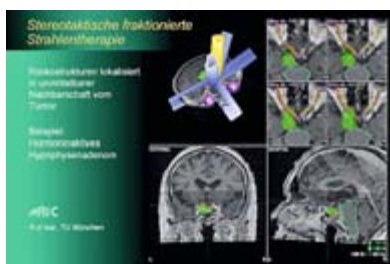


Abb. 6

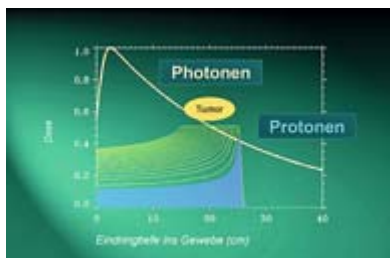


Abb. 7

worden sind, dargestellt. Im Zentrum dieser Entwicklung stand die immer geringer werdende Invasivität diagnostischer Maßnahmen. Die gleiche Zielsetzung gilt aber auch für die moderne onkologische Therapie. Auch hier wird durch medizintechnologische Forschung versucht, vor allen Dingen das Zugangstrauma in der Krebstherapie zu verringern und damit therapeutische Eingriffe für den Patienten akzeptabler zu machen.

Sozusagen der Prototyp einer Therapie, die das Zugangstrauma fast eliminiert, ist die stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie. Diese kommt insbesondere bei Hirn- und Tumoren der Schädelbasis zum Einsatz. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass bei der Entwicklung dieses Therapieprinzips an der TU-München und im Klinikum rechts der Isar Pionierarbeit geleistet wird (Prof. Michael Molls, Lehrstuhl für Strahlentherapie) (Abb.6). Noch konsequenter als der Einsatz der traditionellen Photonen wäre der Einsatz von Protonen (Abb.7). Hiermit könnte man noch fokussierter Tumoren treffen und Nebenwirkungen im umgebenden Gewebe annähernd vollständig vermeiden. Auch hier ist bereits die Zukunft am Horizont erkennbar. Diese wird in dem Auswechseln der Protonen gegen Schwerionen zu sehen sein. Auch hier ist wieder in besonderem Maß Medizintechnik gefordert.

Eine andere möglicherweise noch nebenwirkungsfreiere Therapie, die zur Tumorerstörung vor Ort führen kann, könnte die Entwicklung eines hochintensiven fokussierten Ultraschalls werden. Diese Entwicklung befindet sich derzeit aber noch in der experimentellen Phase.

### Vermindertes Zugangstrauma durch minimalinvasive Chirurgie

Dieser Bereich wird wie kein anderer durch die moderne Medizintechnologie beeinflusst und weiterentwickelt. Die derzeit zur Verfügung stehenden laparoskopischen oder thorakoskopischen Operations-



Abb. 8

methoden sind noch unzulänglich und durch Verwendung starrer langer Instrumente mit zu wenig Bewegungsspielraum vor Ort unbefriedigend. Die Schnittstelle zwischen menschlicher Hand und Maschine ist noch nicht ideal überbrückt. Ziel moderner Entwicklungen ist es, auf den Transmitter langer starrer Instrumente zu verzichten und die Geschicklichkeit der menschlichen Hand über Robotiksysteme (zum Beispiel Master-Slave-Systeme) direkt an den Ort des Geschehens zu bringen (Abb.8). Dieses Ziel ist in der Tat derzeit bereits erreicht und auch schon in klinischer Anwendung. Der Aufwand dafür ist aber noch relativ groß und entsprechend dem notwendigen Aufwand ist der Preis für derartige Geräte exzessiv hoch. An der TUM werden in Zusammenarbeit mit der DLR (Prof. Gerd Hirzinger) aber erfolgsversprechende Weiterentwicklungen vorangetrieben, die diese Problem überwinden helfen sollen.

Ein anderes, bereits besser gelöstes therapeutisches Prinzip ist die Navigation, das heißt, man kann im menschlichen Körper den Krankheitsprozess lokalisieren, minimalinvasiv ansteuern und entsprechende Therapieprinzipien vor Ort zur Anwendung bringen. Navigationssysteme sind annähernd ausgereift, für unbewegte Organsysteme, wie das



Abb. 9

Skelettsystem oder den Schädel. Sie haben aber noch viele Unzulänglichkeiten bei bewegten Organen, wie zum Beispiel Herz oder Leber. Zudem ist durch Lagerungsartefakte die Übertragung der präoperativen Navigationsbefunde an in OP-Situs immer noch schwierig. Hier wird durch eine Synthese der präoperativen Planungsbildgebung und dem intraoperativen Ultraschallbefund eine Augmentation der Wirklichkeit im operativen Situs ermöglicht werden (Abb.9).

Nicht zuletzt werden sich moderne onkologische Therapieprinzipien mehr und mehr physiologischer Zugangswege in den menschlichen Organismus hinein bedienen. Dazu gehört beispielsweise der Gastrointestinaltrakt (Weiterentwicklung der Endoskopie) ebenso wie das Tracheobronchialsystem, aber ganz besonders auch das Gefäßsystem (Weiterentwicklung der interventionellen Radiologie). Bei Nutzung dieser physiologischen Wegesysteme könnte das Zugangstrauma immer weiter verringert werden.

## Integriertes Innovationsnetzwerk

An der TUM bestehen ideale Voraussetzungen für die Weiterentwicklung der Medizintechnik und der Onkologie. Die Roland-Berger-Consulting hat unlängst die Voraussetzungen für Innovation und Wachstum im Gesundheitswesen in Form eines integrierten Innovationsnetzwerkes beschrieben. Die TUM erfüllt ideal diese Voraussetzungen (Abb.10). Im Zentrum steht das Universitätsklinikum rechts der Isar, das in ein Netzwerk der integrierten Versorgung mit peripheren Krankenhäusern, Rehabilitationszentren, niedergelassenen Ärzten und Krankenversicherungen eingebunden ist. Dieses Netzwerk »Integrierte Versorgung« kooperiert mit den verschiedenen Forschungsinstituten der TUM, wie der Informationstechnologie, der Medizintechnologie und der Biotechnologie. Forschungsverbünde müssen zur molekularen biologischen Forschung hergestellt werden.

Diese idealen Voraussetzungen der Einbindung der modernen Hightech-Medizin in die Umgebung einer modernen Technischen Universität



Abb. 10

zeigen bereits Erfolge. Nicht ohne Grund ist die »Medizin« der TUM im unlängst publizierten Focus-Ranking an erster Stelle zu finden.«



»An der TUM bestehen ideale Voraussetzungen für die Weiterentwicklung der Medizintechnik und der Onkologie... Im Zentrum steht das Universitätsklinikum rechts der Isar, das in ein Netzwerk der integrierten Versorgung mit peripheren Krankenhäusern, Rehabilitationszentren, niedergelassenen Ärzten und Krankenversicherungen eingebunden ist.«

Fotonachweis S. 3 - S. 29:  
 Uli Benz: 14  
 Albert Scharger: 11  
 Bernhard Maier: 1  
 Faces by Frank: 1  
 Staatskanzlei Riga: 1  
 alle anderen Fotos und Grafiken:  
 TUM/privat