

Individuelle Immuntherapie der Peritonealkarzinose

Alfred Königsrainer

Wissenschaftliche Grundlagen

Die Peritonealkarzinose (PC) stellt eine Tumorzellaussaat in das Bauchfell (Peritoneum) und damit ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium mit einer mittleren Überlebensdauer von 6 Monaten dar (Abb. 1). Es handelt sich dabei entweder um primäre maligne Erkrankungen des Peritoneums oder häufiger um Absiedelungen von Tumoren des Magen-Darm-Traktes oder der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. Eine in unserer Abteilung häufig durchgeführte Behandlung setzt sich aus der kompletten chirurgischen Entfernung des tumorbefallenen Peritoneums und multiviszeralen Resektionen in Kombination mit einer intraabdominellen hyperthermen Chemotherapie (HIPEC) zusammen. Diese Form der chirurgischen Therapie stellt aktuell ein Standardverfahren in der Behandlung der PC dar und führt beim peritoneal metastasierten Dickdarmkrebs zu einem 5-Jahresüberleben von bis zu 25%. Die präoperative Bildgebung spielt eine zentrale Rolle in der Beurteilung der Resektabilität. Unsere Arbeitsgruppe konnte kürzlich zeigen, dass sich das PET-CT, welches neben der anatomischen Lokalisation Auskunft über die Stoffwechselaktivität der einzelnen Tumorknoten gibt und damit eine "topographische" Landkarte erstellt, am besten zur Operationsplanung eignet (Abb. 2). Rezente Daten zeigen weiters, dass ein chemotherapie-induzierter Zelltod durchaus stimulierend auf das Immunsystem wirken und damit eine Antitumorabwehr induzieren kann. Dieses Erkenntnis ist wesentlich für die Etablierung kombinierter chemimmuntherapeutischer Therapien.

Ziele

Ziel unserer Arbeiten ist es, die Überlebensrate von Patienten mit Peritonealkarzinose mit Hilfe einer adjuvanten, individuellen Immuntherapie zu verlängern. Im Anschluss an das chirurgische Standardverfahren soll ein immunstimulierendes, patientenindividuelles Multipeptid-Vakzin verabreicht werden. Dieses besteht aus synthetisch hergestellten Eiweißbruchstücken, sogenannten Peptiden. Peptide werden an der Oberfläche jeder Körperzelle präsentiert und schützen diese vor einem Angriff durch das körpereigene Im-

munsystem. Mutationen bedingen in Tumorzellen einen veränderten Peptidpool. Unsere Aufgabe besteht in der Identifizierung dieser tumorspezifischen Peptide und in der Herstellung eines Vakzins, mit dessen Hilfe wir eine Aktivierung des Immunsystems in Tumorpatienten erreichen wollen.

Strategie

Frisches Tumor- sowie korrespondierendes Normalgewebe werden während der Operation asserviert und in einem ersten Schritt vergleichend auf Mutationen untersucht. Hauptaugenmerk legen wir dabei auf tumorspezifische Mutationen, das heißt, Mutationen, die lediglich im Tumor und nicht im Normalgewebe auftreten. In einem zweiten Schritt werden dieselben Gewebeproben massenspektrometrisch untersucht, um tumorspezifische Peptide auf der Zelloberfläche zu identifizieren. Diese beide Analysen werden dahingehend zusammengeführt, dass Peptide aus tumorspezifisch mutierten Genen in einem dritten Schritt als Impfcocktail synthetisch hergestellt werden (Abb. 3). Diese Multipeptidcocktails werden in einer anschließenden klinischen Studie Patienten mit Peritonealkarzinose als Vakzine verabreicht.

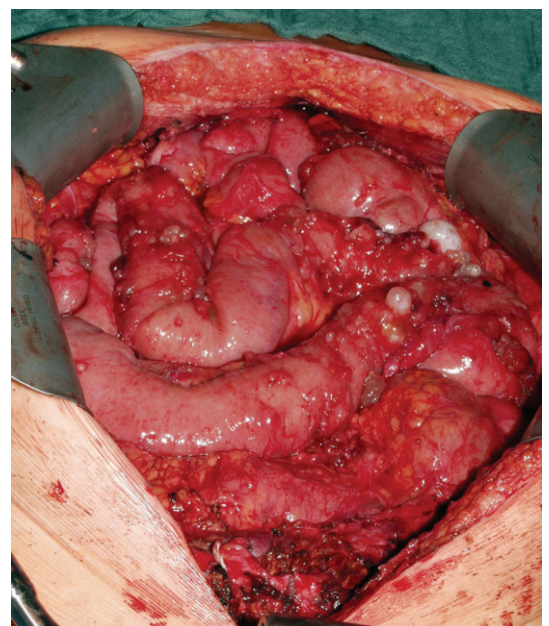


Abb. 1: Intraoperativer Befund einer ausgedehnten Peritonealkarzinose.

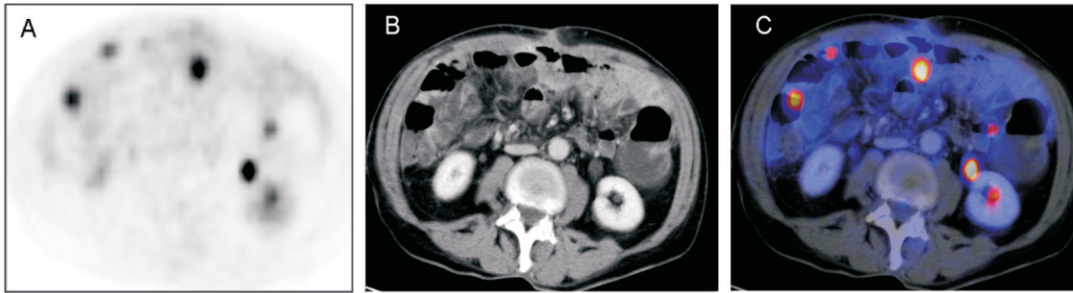


Abb. 2: (A) PET, (B) CT, (C) PET-CT mit Auskunft über die anatomische Lokalisation als auch über die Stoffwechselaktivität der Peritonealkarzinose.

Individual Immunotherapy of Peritoneal Carcinomatosis

Peritoneal carcinomatosis has been regarded as a uniformly lethal clinical entity. It defines metastasis of cancerous tumors onto the inside surfaces of the abdomen (peritoneum). This results either from primary malignancies of the peritoneum or, more often, from regional spread of primary gastrointestinal or gynaecological tumors. Peritoneal carcinomatosis is an advanced form of cancer associated with short survival (4–6 months) and poor quality of life, which may lead to bowel obstruction, ascites and pain. However, the introduction of cytoreductive (debulking) surgery combined with hyperthermic intraabdominal peritoneal chemotherapy (HIPEC) (1) has drastically increased 5 year survival rates up to 25% in colorectal carcinoma patients (2) and thus is nowadays a standard therapeutic approach for primary resectable patients

with peritoneal carcinomatosis. Recent evidence clearly indicates that chemotherapy-induced apoptosis can induce strong antitumor immune responses. Up to date, peritoneally spread gastrointestinal tumors are treated with mitomycin C (MMC, an immunoinhibitory substance), whereas gynaecological tumors are treated with cisplatin (CDDP, a stimulatory agent). This is of note for the design of combined chemo-immuno-therapeutic protocols. Therefore, the aim of this project is to provide substantial work for the development of an individual, adjuvant, multi-peptide-based vaccination trial for peritoneally-disseminated colorectal and ovarian cancer after cytoreductive surgery and intraabdominal chemotherapy.

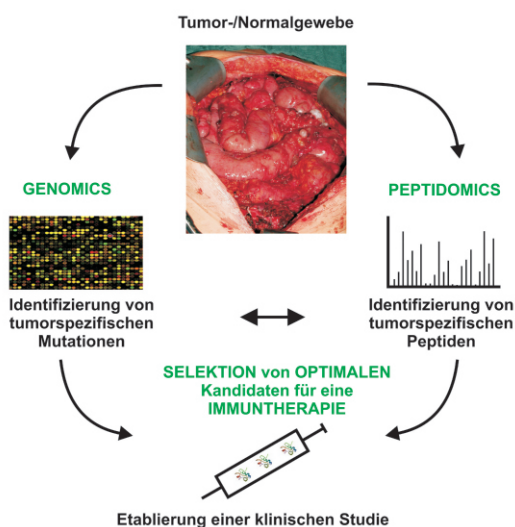


Abb. 3: Vergleichende Analysen von Mutationen als auch von zelloberflächen-präsentierten Peptiden dienen als Grundlage zur Herstellung eines Multi-peptidvazins.

Projektleitung

Prof. Dr. Alfred Königsrainer
Dr. Stefan Löb

Eberhard Karls Universität Tübingen
Klinik für Allgemeine-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

Tel.: 0049(0)7071/29 86620
Fax: 0049(0)7071/29 5588

alfred.koenigsrainer@med.uni-
tuebingen.de
stefan.loeb@med.uni-tuebingen.de

www.medizin.uni-
tuebingen.de/allgemeine-chirurgie/

