

News

2 | 2018



600 Teilnehmer des 7. Patiententags kamen Mitte April 2018 gemeinsam in Bewegung

TZM



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER

- **Molekulare Diagnostik und Therapie:
Auf dem Weg zur Präzisionsonkologie**
Philipp J. Jost, C. Benedikt Westphalen
- **Uroonkologie:
Neues von der ASCO-Jahrestagung 2018**
Praxisverändernde Neuigkeiten zu Nierenzell-,
Prostata- und Urothelkarzinom sowie zum Hodentumor
Robert Tauber
- **CANKADO: Digitales Tagebuch für Patienten**
Wirksame E-Health-Unterstützung mit
patientenorientiertem Datenschutz
Verena Hofmann, Timo Schinköthe
- **Seltene erbliche Tumorsyndrome:
Das Li-Fraumeni-Syndrom**
Mutationen im *TP53*-Gen verursachen
multiple Tumorerkrankungen
Verena Steinke-Lange, Elke Holinski-Feder

Comprehensive Cancer Center München

Molekulare Diagnostik und Therapie



Philipp J. Jost, C. Benedikt Westphalen*

Auf dem Boden rasanter technischer Entwicklungen und wissenschaftlicher Erkenntnisse wächst das Verständnis für die molekularen Grundlagen maligner Erkrankungen zusehends. Um die Herausforderungen der Präzisionsonkologie zu meistern, wurden am CCC München spezielle diagnostische und therapeutische Programme sowie interdisziplinäre molekulare Tumorboards etabliert.

Auf dem Weg zur Präzisionsonkologie

Krebserkrankungen sind durch Fehler im Erbmaterial von Körperzellen verursacht. Diese Veränderungen in der DNS führen letztlich zur malignen Entartung einer Zelle, die bei Krebspatienten wegen fehlender oder nicht ausreichend aktiver Reparatur- beziehungsweise Apoptosemechanismen in der Lage ist, sich weiter zu teilen und damit zum Ursprung eines malignen Tumors zu werden.

In den letzten Jahren wurden die genetischen Veränderungen in Krebszellen immer detaillierter aufgeschlüsselt und verstanden. Gleichzeitig ist die Analyse des zellulären Erbguts technisch gesehen sehr viel einfacher geworden. Es besteht nun die Möglichkeit, präzise die genetischen Veränderungen jedes einzelnen Tumors zu verstehen. Vor diesem Hintergrund hat sich der Begriff Präzisionsonkologie etabliert.

Im engeren Sinne beschreibt Präzisionsonkologie ein Konzept, in dem die umfassende molekulare Charakterisierung einer malignen Erkrankung zu einer zielgerichteten Therapie für den individuellen Patienten führen soll. Die teils bahnbrechenden Erfolge zielgerichteter Therapieansätze bei ver-

schiedenen malignen Erkrankungen haben dazu beigetragen, dass Patienten in zunehmendem Maße umfassender molekularer Diagnostik zugeführt werden. Die Interpretation und Klassifikation der gefundenen tumorgenetischen Alterationen, die Ableitung möglicher Auswirkungen auf die Biologie der Tumorzellen und schließlich die Zuordnung möglicher therapeutischer Zielstrukturen, die zur Erstellung eines molekularpathologischen Befundes führen, sind ein erster komplexer Schritt auf dem Weg zur Präzisionsonkologie.

Die Konzeption darauf basierender therapeutischer Strategien und Behandlungsoptionen birgt weitere Schwierigkeiten in sich, da sich individualisierte Therapieansätze zum Teil nur noch unzureichend in

*Stellvertretend für die gesamte Autorengruppe: Klaus Hans Metzeler, Kristina Riedmann, Philipp Blüm, Julian Walter Holch, Madeleine Flach, Nicole Pfarr, Hannah Malena, Andreas Jung, Wilko Weichert, Thomas Kirchner, Peter Herschbach, Volker Heinemann, Philipp J. Jost und C. Benedikt Westphalen

klassischen randomisierten Studienkonzepten abbilden lassen. Während der Begriff Präzisionsonkologie ein hohes Maß an Präzision suggeriert, finden sich für eine Vielzahl der individualisierten Therapieansätze heute allerdings noch nur vergleichsweise schwache wissenschaftliche Evidenzen [3]. Zudem ist der Zugang zu neuen zielgerichteten Substanzen nur im Rahmen klinischer Studien oder im individuellen Heilversuch (Off-label-Einsatz) möglich.

Folglich sind zur Umsetzung präzisionsonkologischer Therapieansätze hochspezialisierte diagnostische und therapeutische Strukturen notwendig: Molekulare Tumorboards begegnen diesen vielfältigen Anforderungen im Sinne eines interdisziplinären Ansatzes [1, 2]. Seit 2016 halten die beiden Standorte des Comprehensive Cancer Center München (CCC München) regelmäßige interdisziplinäre und standortübergreifende molekulare Tumorboards ab, um Krebspatienten Zugang zu neuartigen diagnostischen Möglichkeiten und innovativen Therapieansätzen zu ermöglichen.

Erweiterte molekulare Diagnostik

Der rapide technische Fortschritt im Bereich der hocheffizienten Erbgutanalyse (auch als Hochdurchsatzsequenzierung bezeichnet) bildet die Grundlage für eine erweiterte molekulare Diagnostik und dementsprechend auch für die Präzisionsonkologie. Heute lassen sich genetische Veränderungen im Erbgut von Krebszellen (bezeichnet als Mutationsanalysen) an einer großen Zahl von Genen mit einem technisch hohen, jedoch finanziell vertretbaren Aufwand durchführen.

Dabei unterscheidet man die fokussierte Analyse von Genen, die einen nachgewiesenen prädiktiven oder prognostischen Wert haben, mittels sogenannter Gentypenanalysen, im Englischen als Gene Panels bezeichnet, die etwa 20–500 Gene abdecken können. Aufgrund des substanzial höheren Aufwandes wird hiervon die Analyse des gesamten kodierenden Genoms, also die Sequenzierung des gesamten Exoms, unterschieden, englisch als

Whole Exome Sequencing (WES) bezeichnet. Noch umfassender ist die Sequenzierung des gesamten Genoms, das Whole Genome Sequencing (WGS), welches sowohl kodierende als auch regulierende Abschnitte der DNA umfasst.

Da die Sequenzierung von definierten Gentypen auch aus archiviertem FFPE-Material (Formalin-fixiert und in Paraffin eingebettet) erfolgen kann, steht diese Technik in der klinischen Diagnostik im Vordergrund. Demgegenüber stellen umfassendere Erbgutanalysen wie WES und WGS spezielle Anforderungen an das Material und werden aufgrund der großen Datenmengen und der hohen Anforderungen an Bioinformatik und Interpretation derzeit noch überwiegend in klinischen Studien genutzt.

Ob eine Körperzelle entartet oder nicht, ist nicht ausschließlich von der Veränderung im kodierenden Teil des Erbguts abhängig. Zur Entartung der Zelle führt diese Mutation, wenn der veränderte Code im Rahmen der Genexpression tatsächlich in das entsprechend veränderte Transkript umgesetzt wird. Entscheidend für die potenzielle maligne Veränderung einer Zelle ist also nicht nur die Veränderung der kodierenden Sequenz im Erbgut, sondern auch die „Umsetzung“ oder „Verwendung“ dieser veränderten Erbinformation. Neben dem Genom (der Basensequenz der gesamten DNA im Zellkern) stellt deshalb das Transkriptom (die für die Biosynthese eines Proteins notwendige Abschrift eines Teils der DNA) eine wichtige zusätzliche Informationsebene dar. Somit können Genomanalysen durch die Analyse der Transkription (oder Genexpression) mittels Transkriptomsequenzierung erweitert werden.

Liquid Biopsy – Mutationsanalyse aus Körperflüssigkeiten

Gelegentlich stellt sich die Frage, wie bei Patienten vorgegangen werden soll, bei denen keine neuerliche Biopsie des Tumors möglich ist. Zum einen erlaubt die bereits erwähnte Analyse von Gewebe aus klassischer histologischer Aufarbeitung (FFPE) heutzutage eine robuste Möglich-

keit zur Gentypenanalyse (Targeted Gene Panel Sequencing). Zum anderen stehen auch auf der Seite der Analytik neue Möglichkeiten zur Verfügung, beispielsweise die Mutationsanalyse aus Körperflüssigkeiten. Bei diesem Verfahren spricht man von einer sogenannten flüssigen Biopsie oder Liquid Biopsy [4]. Die Methodik steht bisher allerdings nur für wenige ausgewählte Tumorentitäten zur Verfügung. Die Entwicklungen zeichnen aber ein Bild einer in Zukunft deutlich breiteren Anwendungsmöglichkeit dieser Methodik.

An beiden Standorten des CCCM steht eine breite Palette an diagnostischen Verfahren zur Verfügung, um Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen individuell der optimalen Diagnostik zuzuführen. Des Weiteren ist das CCCM Prüfzentrum für das sogenannte NCT-MASTER-Programm. MASTER steht für Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication. Das Programm wird getragen vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Kooperation mit dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK). Das CCCM ist darüber hinaus Prüfzentrum für die pädiatrische INFORM-Studie (Individualized Treatment For Relapsed Malignancies in Childhood). In diesen explorativen Studien kann ausgewählten Patienten eine umfassende molekulare Diagnostik (inklusive WGS, Transkriptom-Sequenzierung und Humangenetik) angeboten werden, sodass dieses Studienangebot die diagnostischen Kapazitäten des CCCM optimal ergänzt.

Molekulare Tumorboards

Mit Hilfe der oben skizzierten diagnostischen Werkzeuge lassen sich bei einer Vielzahl von Krebspatienten Veränderungen im Tumorgenom nachweisen. Diese Veränderungen können teils bekannte tumortreibende Faktoren sein oder aber auch bisher in Tumoren nicht bekannte oder nicht funktionell untersuchte Mutationen darstellen.



Während sich aus dem molekularen Profil in einer Minderheit der Fälle eine eindeutige und unmittelbare therapeutische Konsequenz ergibt, bedarf es in der Mehrheit der Fälle einer interdisziplinären klinisch-wissenschaftlichen Analyse, um eventuelle Behandlungspfade zu identifizieren. Dies ist das Betätigungsfeld der molekularen Tumorboards am CCCM. Diese interdisziplinären Konferenzen setzen sich zusammen aus onkologisch tätigen Klinikern verschiedener Fachrichtungen sowie (Molekular-)Pathologen und Wissenschaftlern. Gemeinsam interpretieren diese Experten die Ergebnisse der erweiterten molekularen Diagnostik, integrieren sie in das klinische Gesamtbild und definieren schließlich im Konsens klinische Empfehlungen bezüglich weiterer diagnostischer oder therapeutischer Schritte (Abb. 1).

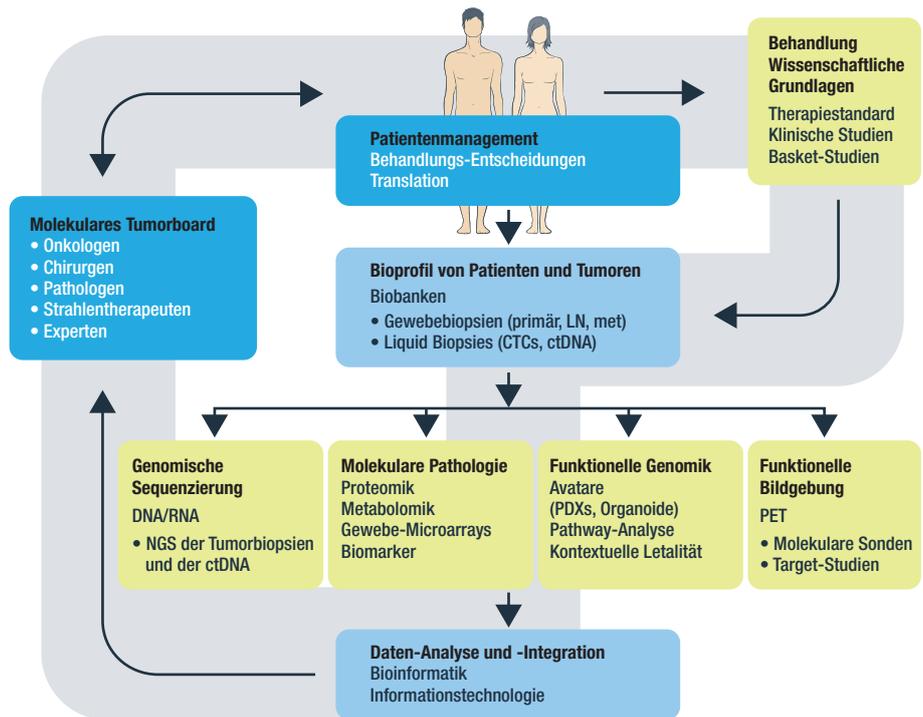


Abbildung 1: Grundlagen der Entscheidungsfindung in einem molekularen Tumorboard. CTCs zirkulierende Tumorzellen, ctDNA zirkulierende Tumor-DNA, LN Lymphknoten, met metastasiert, NGS Next Generation Sequencing. Adaptiert nach Vancouver Prostate Centre.

Um die Expertise beider Standorte zu bündeln, bedienen sich die molekularen Tumorboards eines audiovisuellen Systems, das eine Falldiskussion in Echtzeit ermöglicht. Des Weiteren werden relevante Daten in einer Cloud-basierten Plattform ausgetauscht.

Therapeutische Möglichkeiten

Die Umsetzung therapeutischer Empfehlungen stellt, neben und aufgrund der häufig eingeschränkten Evidenz, aktuell die größte Herausforderung in der Präzisionsonkologie dar. In der Regel stehen für die gefundenen genomischen Veränderungen keine in der Indikation zugelassenen Substanzen zur Verfügung [3]. Bevorzugt wird dementsprechend der Einschluss in eine molekular-stratifizierte klinische Studie empfohlen. Auf diesem Gebiet bietet das CCCM seinen Patienten ein breites therapeutisches Angebot. Aufgrund der stetig wachsenden Anzahl an möglicherweise therapeutisch relevanten Zielstrukturen findet sich allerdings nicht für jede Veränderung im Tumorgenom eine passende Studie an einem der beiden Standorte des CCCM. In diesen Fällen wird nicht selten eine Empfehlung für den Medikamenteneinsatz im individuellen Heilversuch (off label) ausgesprochen.

Um die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit dieser individuellen Heilversuche besser abschätzen und abbilden zu können, werden alle betroffenen CCCM-Patienten in eine prospektive Registerstudie eingeschlossen.

Zusammenfassung

Die Präzisionsonkologie auf dem Boden einer erweiterten molekularen Diagnostik hat das Potenzial, im Bereich der Onkologie ein zentrales therapeutisches Werkzeug zu werden. Aufgrund der häufig eingeschränkten unmittelbaren klinischen Evidenzen und des hohen diagnostischen, personellen sowie ökonomischen Aufwands wird diese Form der Onkologie überwiegend spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Das CCCM begegnet diesen Herausforderungen mit einem ambitionierten, therapeutisch ausgerichteten Programm, welches fachliche und diagnostische Expertise mit einem breiten Angebot an (frühen) klinischen Studien kombiniert.

Molekulare Diagnostik und Therapie

Kontakt

CCC München, Standort Klinikum der Universität: Dr. med. Benedikt Westphalen, Koordinator klinische/translationale Forschung, CCC München – Comprehensive Cancer Center, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München – Campus Großhadern Marchioninistraße 15, 81377 München
Tel.: (089) 4400-75250
Fax: (089) 4400-78698
E-Mail: cwestpha@med.lmu.de

CCC München, Standort Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität
Prof. Dr. med. Philipp Jost, Medizinische Klinik III Hämatologie und internistische Onkologie, Klinikums rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München
Tel.: (089) 4140-5941
Fax: (089) 4140-4879
E-Mail: philipp.jost@tum.de

Literatur

- Holch JW, Westphalen CB, Hiddemann W, et al. (2017) [Precision Oncology and "Molecular Tumor Boards" - Concepts, Chances and Challenges]. Dtsch Med Wochenschr 142(22):1676-1684.
- Holch JW, Metzeler KH, Jung A, et al. (2017) Universal Genomic Testing: The next step in oncological decision-making or a dead end street? Eur J Cancer 2017;82:72-79.
- Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL (2018) The evidence framework for precision cancer medicine. Nat Rev Clin Oncol 15(3):183-192.
- Siravegna G, Marsoni S, Siena S, et al. (2017) Integrating liquid biopsies into the management of cancer. Nat Rev Clin Oncol 2017.