

# Versorgung von Patienten mit individualisierten Krebstherapien

Am Beispiel der flächendeckenden Implementierung molekularer Diagnostik werden Herausforderungen und Chancen von interdisziplinären Netzwerken deutlich.



Prof. Dr. Reinhard Büttner, Institut für Pathologie und Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) der Universität zu Köln

Die letzten 20 Jahre haben große Veränderungen und wegweisende Innovationen bei der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren gebracht. Sowohl die Biomarkeranalytik wie auch die Möglichkeiten individualisierter Therapieverfahren und multimodale Kombinationstherapien haben sich enorm entwickelt und erfordern einen hohen Grad an Spezialisierung und Bereitschaft zur Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen diagnostischen und therapeutischen Spezialisten.

## Individualisierte Therapien

Das Konzept Individualisierter Therapien beruht auf der Identifikation von Zielstrukturen und Vulnerabilitäten in Krebszellen, die effektivere und vielfach auch weniger toxische – Therapien erlauben als konventionelle, nicht-selektive Chemotherapien. Mit der Entwicklung des ersten therapeutischen, monoklonalen Antikörpers gegen den in einem Teil von Mammakarzinomen amplifizierten Membranrezeptor HER2 hat eine Entwicklung eingesetzt, die bis heute zur Zulassung zahlreicher weiterer mono- oder bispezifischer Antikörper geführt hat. Der Einsatz des ersten niedermolekularen Tyrosinkinase-Inhibitors gegen das Fusionsprotein bcr/abl bei der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) hat eine rasante Entwicklung eingeleitet, in der jedes Jahr neue spezifische zielgerichtete Inhibitoren entwickelt werden. Ein weiterer, initialer Meilenstein war die Entdeckung, dass Lungenkrebskrankungen mit aktivierenden Mutationen im Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptorgen (EGFR) selektiv und effektiv auf Therapien mit EGFR-gerichteten

Tyrosinkinaseinhibitoren reagieren. Eine dritte Säule von Immuntherapien wurde durch die Entwicklung von Immuncheckpoint-Inhibitoren eingeleitet, deren Ende durch weitere Kombinationen und Entwicklung spezifischer zellulärer Immuntherapien, Kombinationen und personalisierte Tumorvakzinierungsstrategien noch gar nicht absehbar ist. Nicht zuletzt die Entdeckung einer spezifischen Verletzlichkeit von Tumorzellen durch intrinsische DNA-Reparaturdefekte hat zur Zulassung von PARP-Inhibitoren geführt, die das Ansprechen auf Therapien bei Patienten mit BRCA Mutationen wesentlich verbessern können.

Gerade die molekularpathologische Identifikation von geeigneten Patienten für diese Therapien durch den Nachweis von BRCA-Mutationen, genomischen Signaturen der Homologen Reparatur Defizienz (HRD) und vieler weiterer HRR Gene stellt eine große Herausforderung an diagnostische Laboratorien dar. Umfangreiche molekulare Analysen mit komplexer Immundiagnostik, Genom- und Transkriptomsequenzierung sowie Liquid-Diagnostik aus dem Blut von Krebspatienten prägen heute den Alltag Molekularpathologischer Labore an den großen, universitären Krebszentren.

## Präzise Biomarkeranalytik

Parallel zu dieser explosiven Dynamik bei der Entwicklung neuer individualisierter Therapien haben die Erfordernisse einer präzisen Biomarkeranalytik durch

Molekularpathologische Laboratorien sowie die Anforderungen an das Spezialwissen der Beteiligten zugenommen. Viele Tumorentitäten erfordern daher heute eine komplexe Genomdiagnostik mit Genpaneln und Next-Generation-Sequenzierung (NGS), Genexpressionspaneln sowie multiplen immunhistochemischen Analysen. Das hat zur Etablierung von Referenzpathologischen Laboren, z.B. bei der Diagnostik von Lymphomen, geführt, aber auch zur Einrichtung großer, interdisziplinärer Netzwerke wie dem nationalen Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) oder dem Konsortium für Familiären Brust- und Eierstockkrebs. Im nNGM analysieren derzeit 20 interdisziplinäre Diagnostikzentren deutschlandweit

jede Lungenkrebsprobe aus kooperierenden Krankenhäusern und Facharztpraxen, um durch genomische Analysen und weitere Daten ein optimales und individualisiertes Therapiekonzept zu erarbeiten.

## Interdisziplinärer Ansatz

In diesen von der Deutschen Krebshilfe geförderten Netzwerken arbeiten Pathologen, Molekulargenetiker, Bioinformatiker, Onkologen Thoraxchirurgen, Pneumologen und viele weitere Disziplinen zusammen, um nach klar definierten Evidenzkriterien und standardisierten Verfahren die bestmögliche zugelassene Therapie, einen Einschluss in eine Therapiestudie oder ein noch nicht zugelassenes, individualisiertes

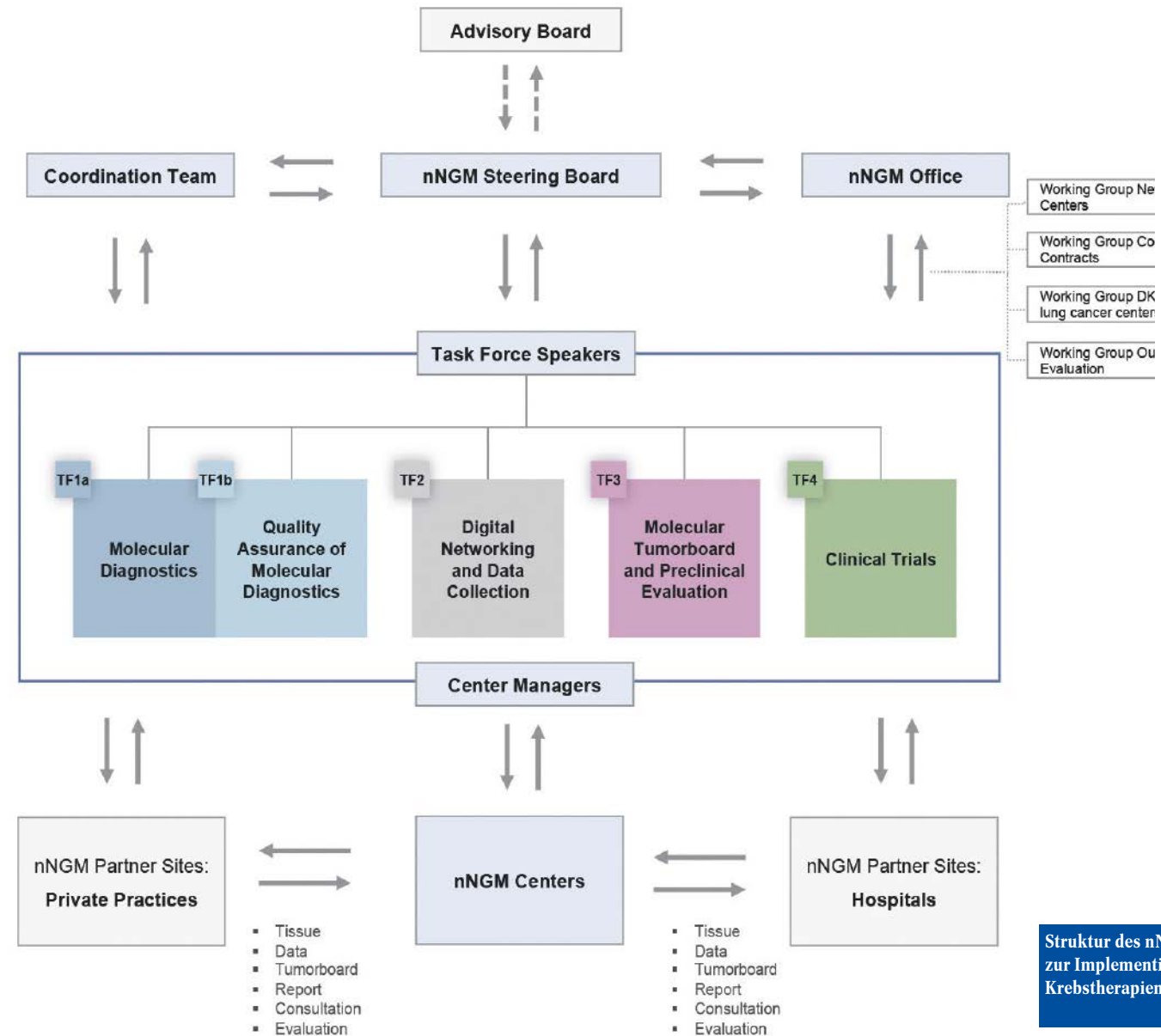
Therapiekonzept zu empfehlen, damit dieses dann in den kooperierenden Kliniken und Praxen umgesetzt werden kann. Wesentliche Strukturen sind dabei die zentrale Erhebung der Diagnostik- und Therapieergebnisse in einer Datenbank, die ganz wesentlich zur Generierung von Evidenz für individualisierte Heilverfahren an nur ganz kleinen Patientengruppen beiträgt.

## Nationale Plattform

Ein weiteres ganz wesentliches und innovatives Element des nNGM bildet die nationale Plattform „Präklinische Evaluation“, in der neue und bislang unklare, genomische Varianten im Krebsgenom hinsichtlich ihrer Eignung als

therapeutische Zielstruktur überprüft und abgesichert werden (siehe Abb.). Die Erfahrung zeigt, dass das alleinige Sequenzieren von Krebsgenomen dann zu einer Verunsicherung von Patienten und ihrer behandelnden Ärzte beitragen kann, wenn nicht evidenzbasierte Empfehlungen zur Umsetzung von Therapien bei unklaren Sequenzvarianten mit angegeben werden. Nicht zuletzt wegen der hohen Tiefe mit zahlreichen molekular analysierten Lungenkrebskrankungen ist es im nNGM gelungen, eine einzigartige Struktur an klinischen Studien zu schaffen, die es Patienten ermöglicht, noch vor Zulassung neuer Medikamente von zielgerichteten Therapien zu profitieren.

| <https://pathologie.uk-koeln.de> |



Struktur des nNGM Netzwerkes zur Implementierung personalisierter Krebstherapien in Deutschland  
Foto: nNGM Geschäftsstelle, 2021