

Forschung: Molekulare Diagnostik bei 3.000 Lungenkrebs-Patienten: Behandlung passgenau zuschneiden

Kombinierte DNA- und RNA-Analytik am Universitätsklinikum Heidelberg verbessert Routinediagnostik, ermöglicht zielgenaue Therapie und eröffnet neue Behandlungsansätze / Bestimmung von Patienten-Subgruppen, Hochrisikopatienten und seltenen Mutationen / Veröffentlichung in „International Journal of Cancer“

Aussagekräftige Daten zu genetischen Veränderungen im Tumor sind die Basis einer erfolgreichen zielgerichteten Therapie. Die Teams um Prof. Dr. Albrecht Stenzinger, Institut für Pathologie, und Prof. Dr. Michael Thomas von der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg untersuchten in einer Studie Gewebeproben von 3.000 Lungenkrebs-Patienten mit einer kombinierten DNA- und RNA-Analytik. Anhand dieser weit über aktuelle internationale diagnostische Standards und Leitlinien hinausgehenden Diagnostik konnten sie Hochrisikopatienten frühzeitig erkennen, die Behandlung verbessern und Hinweise auf neue Therapieansätze gewinnen. Die Analysen von Mutationen und Genfusionen basieren auf der so genannten Next-Generation Sequencing-Technik (hierbei werden Millionen von DNA- und RNA-Fragmenten gleichzeitig analysiert) und benötigen nur kleinste Mengen an Gewebe. Diese weltweit größte Studie zur kombinierten genetischen Analyse von DNA und RNA im Rahmen der Routinediagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) wurde aktuell in der Fachzeitschrift „International Journal of Cancer“ veröffentlicht.

Molekulare Daten der Patienten sind entscheidend für die Wahl der Therapie

Neue zielgerichtete Krebstherapien, also Medikamente, die sich gezielt gegen Tumorzellmerkmale richten und dadurch deren Wachstum bremsen, entwickeln sich rasant. Dadurch steigen die Anforderungen an die Molekulardiagnostik, die wichtige Daten für die patientenspezifische Behandlung liefert. „Zielgerichtete Therapien können nur dann erfolgreich sein, wenn sie passgenau auf den Tumor des einzelnen Patienten zugeschnitten sind“, sagt Prof. Albrecht Stenzinger vom Molekularpathologischen Zentrum. „Ähnliche Entwicklungen werden wir in naher Zukunft auch im Bereich der Immunonkologie erleben.“ Hier greifen Medikamente nicht den Tumor selbst an, sondern aktivieren das Immunsystem, Krebszellen zu bekämpfen.

In der Heidelberger Studie wurden 3.000 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC Stadium IIIB und IV) mittels Next-Generation Sequencing untersucht. Die Analysen umfassten zum einen DNA-Regionen, die das Tumorwachstum fördern und als Angriffspunkt verschiedener zielgerichteter Therapien gelten (u.a. EGFR, BRAF) oder Biomarker beinhalten, die eine verbesserte Prognoseabschätzung und Therapievorhersage auch für Immuntherapien ermöglichen können. Zum anderen wurden mittels RNA-Sequenzierung sogenannte Genfusionen analysiert, Veränderungen, die das Tumorwachstum vorantreiben und derzeit Zielscheibe für Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren sind. „Die Analyse von Genfusionen auf RNA-Ebene ist im Gegensatz zu herkömmlichen Diagnostikverfahren sensitiver und genauer, weil die tatsächlich transkribierten, also im Patienten auch wirklich aktiven Gene bestimmt werden“, sagt Prof. Stenzinger. Damit lassen sich unter anderem Hochrisikogruppen identifizieren.

Die kombinierte DNA/RNA-Analyse ist mit kleinsten Probenmengen im Rahmen der Routinediagnostik durchführbar. „Durch eine gezieltere Auswahl der Therapie lässt sich beim

Lungenkarzinom die Ansprechrate auf die Therapie sowie die Zeit ohne Fortschreiten der Erkrankung – im Vergleich zur Chemotherapie – zumindest verdreifachen“, sagt Prof. Dr. Michael Thomas von der Thoraxklinik.

Lungenkrebs ist eine der häufigsten Ursachen für krebsbedingte Todesfälle

Lungenkrebs zählt weltweit zur häufigsten Ursache für Tod durch Krebs, wobei etwa 80 bis 85 Prozent aller Fälle zum Typ des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) gehören. Die Lebenserwartung liegt im fortgeschrittenen Stadium trotz Chemotherapie unter 1,5 Jahren. Einige Patienten profitieren von der Entwicklung der Tyrosinkinase-Inhibitoren, andere von Ansätzen aus der Immunonkologie, wie den Checkpoint-Inhibitoren. Zur Verbesserung der Lebenserwartung aller Patienten sind dringend weitere Therapieansätze erforderlich.

„Unsere Analysen erlauben einen tiefen Blick in die molekularen Grundlagen der einzelnen Erkrankung. Das ermöglicht nicht nur eine verbesserte Therapieauswahl, sondern auch die Entwicklung neuer translationaler Ansätze für die Zukunft“, sagt Prof. Dr. Thomas.

Führend in der molekularen Diagnostik bei Krebserkrankungen

Das Molekularpathologische Zentrum des Universitätsklinikums Heidelberg gehört zu den europaweit führenden Einrichtungen in der molekularen Diagnostik bei Krebserkrankungen. Next-Generation Sequencing ist Teil der Routinediagnostik und lässt sich auf verschiedene Tumore anwenden.

An dem aktuell veröffentlichten Projekt waren auch Kollegen aus dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen NCT Heidelberg, dem Universitätsklinikum Freiburg und den peripheren klinischen Lungenzentren in Esslingen und Löwenstein beteiligt. Darüber hinaus werden derzeit in einem größeren Projekt Daten zu Hautkrebs (Melanom), Leberkrebs, Prostatakrebs und CUP (cancer of unknown primary) erarbeitet. Das Universitätsklinikum Heidelberg stellt dafür eine Plattform für den raschen Einschluss von Patienten in klinische Studien zur Verfügung.

Literatur:

Int J Cancer. 2019 Jan 17. doi: 10.1002/ijc.32133. [Epub ahead of print]

Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases.

Volckmar AL, Leichenring J, Kirchner M, Christopoulos P, Neumann O, Budczies J, de Oliveira CMM, Rempel E, Buchhalter I, Brandt R, Allgäuer M, Talla SB, von Winterfeld M, Herpel E, Goeppert B, Lier A, Winter H, Brummer T, Fröhling S, Faehling M, Fischer JR, Heußel CP, Herth F, Lasitschka F, Schirmacher P, Thomas M, Endris V, Penzel R, Stenzinger A

PMID:30653256

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653256>

Weitere Informationen im Internet:

Molekularpathologisches Zentrum (MPZ), Leiter Prof. Dr. Albrecht Stenzinger

<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Molekularpathologisches-Zentrum-MPZ.141295.0.html>

Coautor der Thoraxklinik Heidelberg, Prof. Dr. med. Michael Thomas

<https://www.thoraxklinik-heidelberg.de/index.php?id=107>