

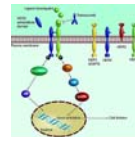
Siemens Frühjahrsforum 2010

Gegenwärtige und zukünftige Rolle der Labormedizin in der Onkologie

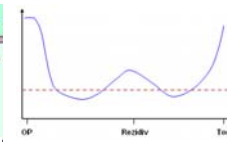
Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de

Agenda

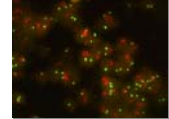
- Grundlagen
- Tumormarker-Diagnostik
- Künftige Chancen und Herausforderungen



Signalwege



Verlaufskontrolle

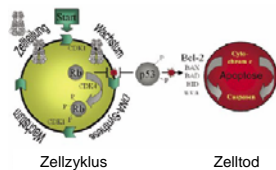


Theranostics

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de

Die Pathogenese des Krebses

- Etwa jede 1.000ste Base wird falsch kopiert.
- Über 5.000 von 25.000 Genen sind mit der lebenslangen Konstanz des Genoms befasst.
- Der erste Defekt eines „Wächtergens“ löst eine Kettenreaktion aus.
- Nach 30 bis 60 Jahren entsteht ein neues Wesen: Der Krebs.

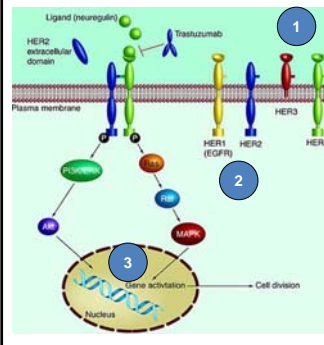


Unreguliertes Wachstum
Fehlende Differenzierung
Unsterblichkeit
Neoangiogenese
Metastasierung



Die maligne Entartung ist letztlich unvermeidbar

Signalwege



1. Rezeptoren in der Zellwand
2. Proteinkinasen im Zytoplasma
3. Transkriptionsfaktoren im Zellkern

Diese dreischichtige Struktur ist selbstlernend, redundant und fehlertolerant

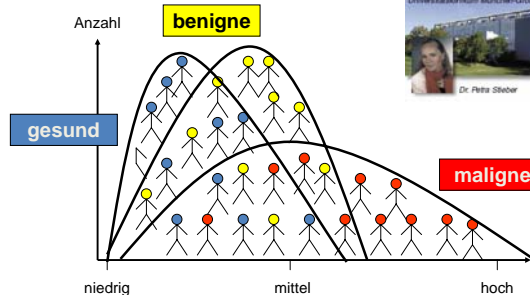
Diagnostische Ansätze

- Genomische Veränderungen (vererbt/erwoben, DNA/Chromosomen)
- Genexpressionsmuster (RNA, Proteine)
- Pathologie (mikroskopisch, makroskopisch)
- **Bildgebung, Labor**



Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de

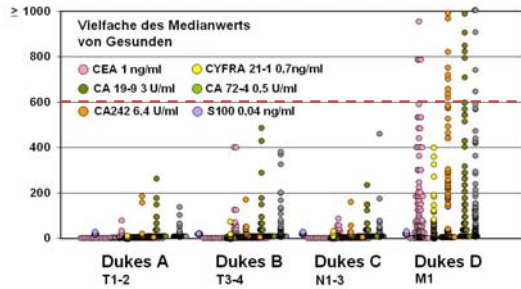
Tumormarker-Diagnostik



Dr. Petra Stieber

Quelle: Dr. Petra Stieber, München

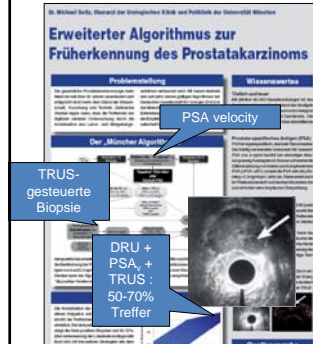
Staging beim Kolorektal-CA



Quelle: Dr. Petra Stieber, Univ. München

Nur im fortgeschrittenen Stadium helfen Tumormarker bei Diagnose und Staging

Früherkennung multimodal

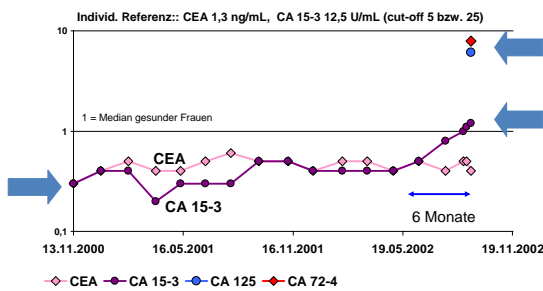


- Multimodaler Ansatz steigert Trefferrate der Biopsie.
- PSA-Anstieg $> 0,4/J$ ist besser als ein starrer Cut-off
- Insgesamt dennoch unbefriedigende Situation.

Quelle: Dr. Michael Seitz, München

Aktuell in der Diskussion: Individuelle Tumormarker-Referenzwerte

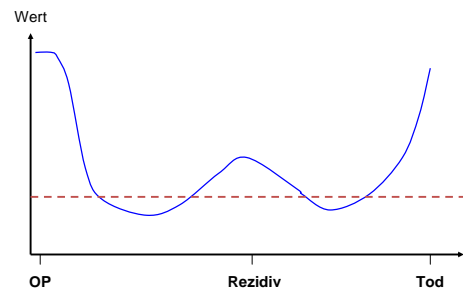
Früherkennung intraindividuell



Quelle: Dr. Petra Stieber, München

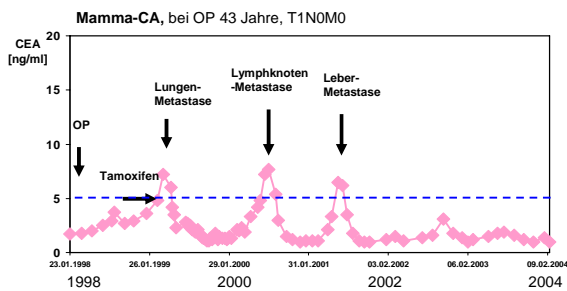
Hohe Sensitivität und Spezifität - hoher Aufwand für prospektive Studien

Verlaufskontrolle



Verlaufs- und Therapiekontrolle sind die Domäne der Tumormarker

Fallbeispiel CEA



Quelle: Dr. Petra Stieber, München

Herausforderungen für die Zukunft

1. Biochemisch begründete Ursachenforschung
2. Treffsichere, preisgünstige Früherkennung
3. Individualisierte Therapie statt „Stahl & Strahl“ bzw. „chemische Keule“

Genom & Epigenom
Transkriptom & Proteom

Spezifischere Materialien
Multimarkerstrategien

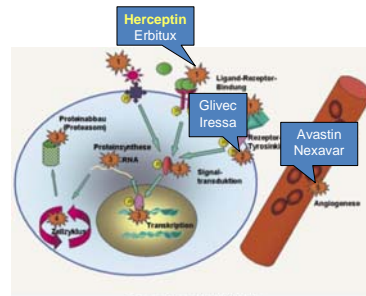
Pharmakogenetik
Therapie-relevante Biomarker und Mutationen

„Theranostics“ gilt als Hoffnungsträger der onkologischen Labordiagnostik

Theranostics (Beispiele)

- CYP2D6-Genotyp bei Tamoxifen (Mamma)
- Bcl/Abl-Nachweis bei Glivec (Imatinib, CML)
- EGFR-Mutation bei Iressa (Gefitinib, Lunge)
- k-ras-Wildtyp bei Erbitux-(Cetuximab)-Kombinationstherapie (Colon)
- Her2-Überexpression und erhöhte Her2-Serumwerte bei Herceptin-Therapie (Trastuzumab, Mamma)

Die Hoffnungsträger

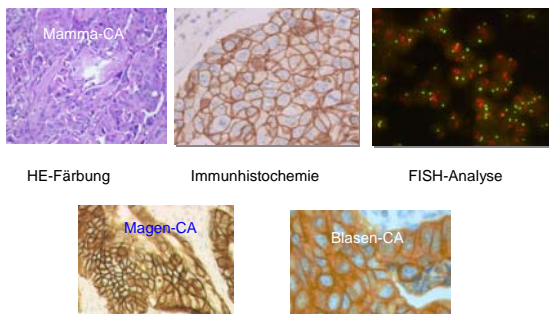


1. **Monoklonale Antikörper**
2. **Kinase-Inhibitoren**
3. Antisense RNA
4. CDK-Inhibitoren
5. **Angiogenese-Inhibitoren**

Trillium-Report 2004 2(1): 11

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de

Her2-Überexpression



HE-Färbung

Immunhistochemie

FISH-Analyse

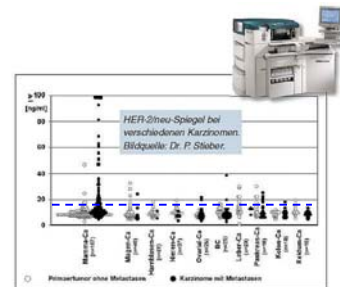
Magen-CA

Blasen-CA

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de

Her2-Serumspiegel als Biomarker

- Unabhängig vom Expressionsstatus im Primärtumor
- Prognosemarker für Herceptin- und andere Therapien
- Nicht nur bei Mamma-CA?



Trillium-Report 2004 2(3): 77

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de

Was ist ein Biomarker?

Klassische Definition: A biochemical feature that can be used to measure the progress of disease or the effects of treatment.

FDA 2004 Biomarker Definition

- A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention

Examples of Biomarkers in Clinical Medicine

- Electrocardiogram
- PET brain image
- Serum chemistries
- Bone densitometric measurement
- Pulmonary function test

Die Entwicklung künftiger Biomarker erfordert interdisziplinäre Kooperation

Zusammenfassung

- Krebs basiert auf einer jahrzehntelangen Anhäufung somatischer Mutationen.
- Die Domäne der Tumormarkerdiagnostik ist die Verlaufs- und Therapiekontrolle.
- Die Zukunft der Labordiagnostik liegt in der Entwicklung neuer Biomarker für die gezielte und individualisierte Therapie (*Theranostics*).
- Diese Entwicklung erfordert die Kooperation von Bildgebung, Labor und Pathologie.

Prof. Dr. med. Georg Hoffmann, www.trillium.de