

## Individualisierte Krebstherapie

# Genmutationen sichern Therapieerfolg

**Eigentlich gelten unkontrollierte Genmutationen als Krebsauslöser, aber beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom sind bestimmte Mutationen für das Therapieansprechen verantwortlich.**

Das Lungenkarzinom ist die dritthäufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache in Deutschland. An der hohen Mortalität von etwa 50.000 pro Jahr bzw. 30% aller Krebssterbefälle hat sich trotz hochspezialisierter chirurgischer Methoden und adaptierter Chemotherapie-Protokolle seit 1950 nichts Wesentliches geändert. Doch neuerdings steht das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) im Fokus des therapeutischen Interesses.

Mit einer Inzidenz von 40 pro 100.000 Einwohner und Jahr macht es rund 70% al-

therapie im Rahmen einer multimodalen Therapie Aussicht auf Heilung. Bei fortgeschrittenen Tumoren im Stadium IIIB und IV ist bislang die Chemotherapie die Therapie der Wahl, doch lässt sich damit meist keine wesentliche Verlängerung der Überlebenszeit erreichen.

Die Hoffnungen der Medizin liegen derzeit in zielgerichteten Therapien, die sich gegen Wachstumsrezeptoren in der Tumorzellmembran richten. Man unterscheidet hochmolekulare blockierende Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne und kleine

inhibierende Moleküle, die ins Innere der Tumorzellen eindringen können und dort die Tyrosinkinase-Aktivität der intrazellulären Domäne hemmen. In beiden Fällen kommt es zur Blockade von wachstumsfördernden Signalwegen.

Man kennt heute etwa 500 verschiedene

Tyrosinkinasen und über 100 potenzielle Inhibitoren (TKI), die folglich nicht alle streng spezifisch sein können. Im Fall des Lungenkrebses hat sich jedoch gezeigt, dass spezielle aktivierende Mutationen

im EGF-Rezeptor-Gen mit der Wirksamkeit eines speziellen Inhibitors (Gefitinib) korrelieren. Diese Mutationen sind bei nur 5-20% der nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC) nachweisbar, aber immerhin sprechen ca. 70-75% der NSCLC-Tumoren mit einer EGFR-Mutation auf das neue Medikament an.

Erwartungsgemäß ist in unselektierten Patientenkollektiven kein signifikanter Vorteil einer TKI-Therapie nachweisbar, aber eine Subgruppe von Patienten, insbesondere Asiaten und Niemals-Raucher sowie ein Teil der Patienten, bei denen eine Platin-basierte Behandlung wirkungslos war, profitieren davon.

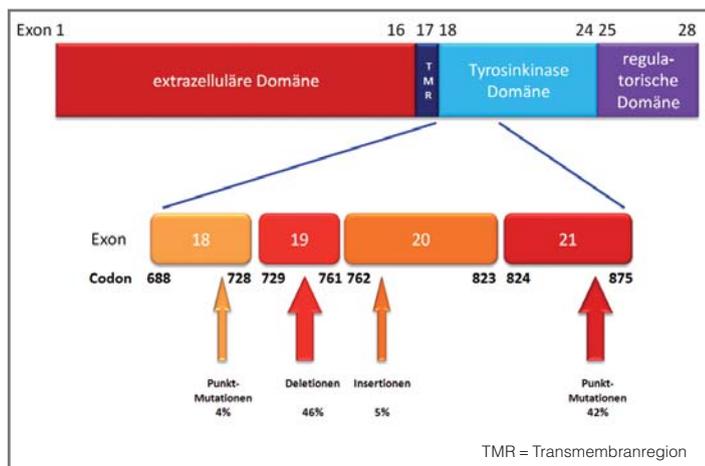


Abb. 1: Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist durch Mutationen des Wachstumsrezeptors EGFR gekennzeichnet. Es besteht eine Häufung in zwei Abschnitten, nämlich in Exon 19 und Exon 21. Ein wichtiger Ansatzpunkt für die individualisierte Therapie mit dem neuen Tyrosinkinasehemmstoff Gefitinib (Iressa) ist die L858R-Mutation im Exon 21.

ler Lungenkarzinome aus und umfasst die drei Untergruppen der Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome und großzelligen Karzinome. Nur in frühen Stadien besteht durch Operation, Bestrahlung und Chemo-

### Gastkommentar

Das Lungenkarzinom stellt trotz gewisser Therapiefortschritte im letzten Jahrzehnt mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von nur 15% weiterhin eine ernste Prognose dar. Insbesondere zytotoxische Chemotherapeutika, die mittlerweile seit sechs Dekaden weiterentwickelt wurden, scheinen mit ihren begrenzten Therapieerfolgen eine Plateau-Phase zu erreichen.

Vor dem Hintergrund dieser Erfahrungen weist die Individualisierung der Therapieauswahl anhand von klinischen, histologischen und molekularbiologischen Kriterien in die richtige Richtung. Sie hat mit dem gezielten Einsatz von Gefitinib bei aktivierenden EGFR-Mutationen das erste und bisher einzige Systemtherapeutikum in die klinische Anwendung gebracht, das in der Zulassung für die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit einem positiven Biomarkernachweis verknüpft ist.

Zwar betrifft die therapierelevante Mutation nur etwa 10% der NSCLC-Patienten, zumeist Nicht-raucher mit Adenokarzinom, doch wird damit

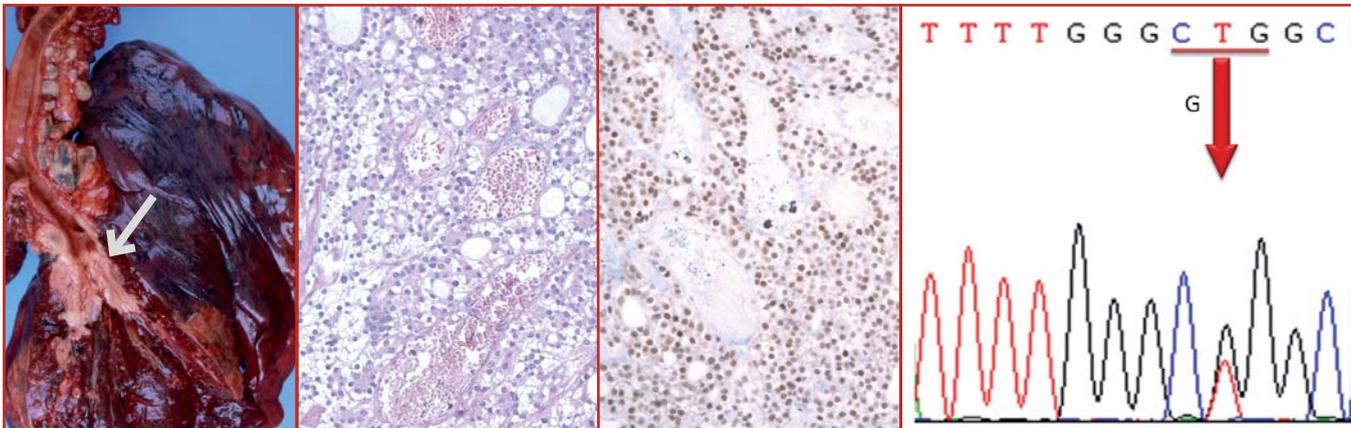


Abb. 2: Der diagnostische Weg vom Primärtumor der Lunge (links) bis zum spezifischen Mutationsnachweis (rechts) führt über die histopathologische Charakterisierung. In der HE-Färbung erkennt man ein typisches Adenokarzinom mit weitgehender Verdrängung der Lungenbläschen durch zellreiches Tumorgewebe. Zum Immunphänotyp primär pulmonaler Adenokarzinome gehört u.a. die Expression von TTF1 (braune Granula).

Am 24. Juni 2009 erhielt AstraZeneca die Zulassung von Gefitinib (Iressa) für die gesamte Europäische Union zur Behandlung nicht-kleinzelliger Bronchialkarzinome mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Über 90% dieser Mutationen betreffen einen kleinen Abschnitt des Gens, insbesondere in der ATP-bindenden Domäne des Rezeptors (Abb. 1).

Zur Auswahl (Stratifizierung) geeigneter Patienten ist vor Behandlungsbeginn eine gezielte Diagnostik durch den Pathologen erforderlich. Sie beginnt mit der Identifizierung und Mikrodissektion des Tumorgewebes nach adäquater histopathologischer Subtypisierung des Bronchialkarzinoms. Anschließend erfolgt eine DNA-Isolierung und Sequenzierung (Abb. 2).

Neben Mutationen, die die Wirksamkeit der TKI-Behandlung erhöhen, wurden im Krebsgenom auch Veränderungen entdeckt, die eine primäre oder sekundäre Therapie-Resistenz verursachen. Dazu gehören zum Beispiel KRAS-Mutationen, die vorwiegend bei Rauchern, aber so gut wie nie in Kombination mit EGFR-Mutationen auftreten.

Nach initial erfolgreicher Therapie können auch sekundäre Mutationen auftreten, die entweder das EGFR-Gen oder andere Signalkaskaden betreffen. Einige scheinen Resistenzen für Chemotherapeutika zu vermitteln; Kandidaten hierfür sind zum Beispiel bei Taxanen das Klasse III Beta-Tubulin (TUBB3), bei platinhaltiger Chemotherapie ein ERCC1-Polymorphismus und bei Gemcitabin eine RRM1-Überexpression.

Hier steckt die Forschung noch in den Anfängen.

Für die Zukunft wird es wichtig sein, sowohl primäre als auch sekundäre therapierelevante Mutationen zur Stratifizierung von Patientengruppen zu identifizieren, um mit der zielgerichteten individualisierten Therapie Erfolge zu erzielen sowie unnötige Nebenwirkungen und Kosten zu vermeiden. Die molekularpathologischen Methoden dafür sind heute in ausreichendem Maße vorhanden, und Ringversuche unter dem Dach der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) stellen die für solche Untersuchungen nötige hohe Qualifikation der zertifizierten Pathologischen Institute sicher. 

die Suche nach weiteren Biomarkern beflügelt. Hoffnungsvolle Kandidaten wie das *eml/alk*-Fusionsgen oder diverse Resistenzmarker für Chemotherapeutika und Tyrosinkinase-Inhibitoren werden derzeit in klinischen Studien auf ihre Anwendbarkeit überprüft.

Der Befund des (Molekular-)Pathologen wird also künftig nicht nur für die Diagnosesicherung, sondern in zunehmendem Maß auch für die Therapieauswahl entscheidend sein. Das erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pneumologen, Radiologen, Onkologen, Strahlentherapeuten und Chirurgen.



Priv.-Doz. Dr. Martin Steins  
Prof. Dr. Michael Thomas  
Thoraxklinik Heidelberg



Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Med. Mike Otto  
Prof. Dr. med. Christopher Poremba  
Prof. Dr. med. Dr. phil. Jörg Kriegsmann

Zentrum für Histologie, Zytologie und  
Molekulare Diagnostik ZHMD Trier  
[www.patho-trier.de](http://www.patho-trier.de)