

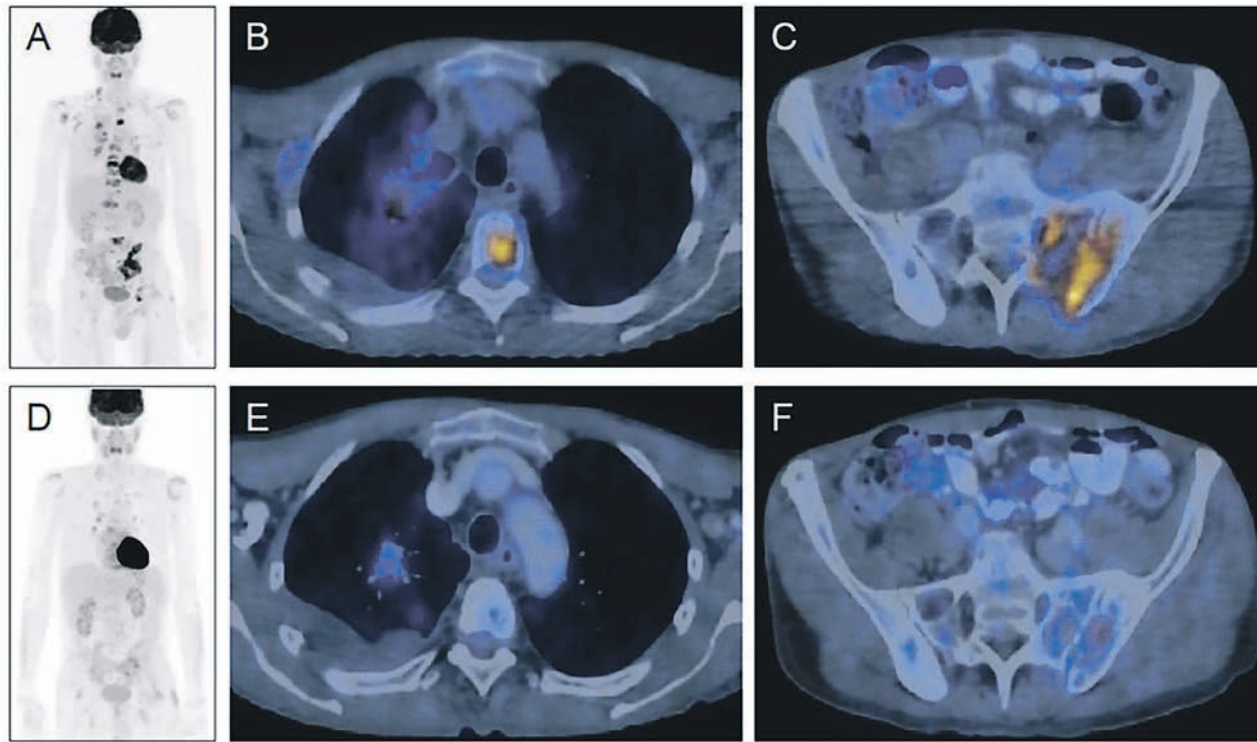
# Neue Technologie zur Tumordiagnostik

Jede onkologische Therapie mit zielgerichteten Substanzen erfordert eine exakte, schnelle und umfassende molekulare Tumordiagnostik. Ein neuer Test erlaubt die parallele Analyse aller tumor- und therapie-relevanten Genveränderungen aus einer einzigen Gewebe- oder Blutprobe.

Zielgerichtete Therapien werden bei verschiedensten Krebserkrankungen eingesetzt – allein, oder kombiniert mit Chemo- oder Strahlentherapie. Die zielgerichteten Medikamente nutzen tumorspezifische Genveränderungen als Angriffspunkte und sind oft effektiver und nebenwirkungsärmer als konventionelle Chemotherapie. Allerdings sind zielgerichtete Substanzen nur bei Patienten wirksam, deren Tumor die entsprechende Genveränderung aufweist. Daher ist vor der Behandlung eine umfassende molekulare Analytik erforderlich, um die tumortreibenden Genveränderungen zu identifizieren und eine optimale Therapieentscheidung für einen Patienten treffen zu können.

Die molekulare Diagnostik steht hierbei vor einer Reihe von Herausforderungen, sagte PD Dr. Lukas Heukamp, Köln, anlässlich des 32. Deutschen Krebskongresses in Berlin. Die Analysen dauern oft lange, und häufig würde das im Rahmen einer Biopsie gewonnene Tumormaterial für eine vollständige molekulare Analytik nicht ausreichen. Dieses Problem würde sich mit jeder neu entdeckten, therapeutisch relevanten Genveränderung noch verstärken. „Im ungünstigsten Fall werden Patienten, die von einer zielgerichteten Therapie profitieren könnten, aufgrund unvollständiger Standarddiagnostik oder zu spät eintreffender Testergebnisse mit weniger erfolgversprechenden Medikamenten behandelt“, so der Pathologe.

Inzwischen ist es möglich, mit einem einzigen Test alle Informatio-



Patient mit metastasiertem NSCLC, der nach dem Nachweis einer EGFR-T790M-Resistenzmutation mittels Liquid Biopsy auf die Behandlung mit einem Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor umgestellt wurde. A/B/C: Vor Behandlung mit Osimertinib; Primärtumor in der rechten Lunge, nodale Me-

tastasen und Skelettmastasen. D/E/F: Sechs Wochen nach Behandlungsbeginn mit Osimertinib, metabolisches und morphologisches Ansprechen des Tumors. <sup>3</sup> © NEO NEW ONCOLOGY. REPRINTED FROM „SUCCESSFUL AZD9291 THERAPY BASED ON CIRCULATING T790M“. GAUTSCHI ET AL., J THORAC ONCOL. 2015, 10 (12), WITH PERMISSION FROM ELSEVIER

nen zu therapeutisch relevanten Genveränderungen in kleinsten Mengen einer Tumorprobe zu gewinnen. Mit der europaweit einzigartigen molekularen Analytikplattform NEO werden innerhalb von 10 bis 15 Arbeitstagen alle Informationen ermittelt, die der behandelnde Onkologe für die Auswahl und den schnellstmöglichen Beginn einer zielgerichteten Therapie benötigt.<sup>1</sup>

Die diagnostische Methode basiert auf der Technologie des Next Generation Sequencing (NGS), der zurzeit schnellsten und zuverlässigsten Methode der Genanalyse. Dabei ermöglicht die Technologie im Gegensatz zu bisher verfügbaren NGS-basierten Analysen neben der Diagnose von Veränderungen wie Punktmutationen, Insertionen und Deletionen auch die Detektion von Veränderungen der Kopienzahl oder von Genfusionen in allen therapeutisch relevanten Ge-

nen. In dem Verfahren werden zunächst alle zu untersuchenden therapie-relevanten Genregionen angereichert (Hybrid Capture Verfahren) und im Anschluss mit hoher Abdeckung parallel sequenziert und hochauflösend analysiert.<sup>1</sup> Auch große Intronregionen können hierbei analysiert werden, sodass sowohl bekannte als auch neue Genfusionen verlässlich detektiert werden können.

Neu entdeckte, therapeutisch relevante Genveränderungen können in die Testung aufgenommen werden, ohne dass sich die Analysedauer verlängert. „Der Test lässt sich somit jederzeit an aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse anpassen“, führte Heukamp aus. Da alle therapie-relevanten Veränderungen in einem Test ermittelt werden können, entfallen bislang notwendige, aufwendige zusätzliche diagnostische Methoden komplett. „Dies führt dazu, dass

Tumorgewebe und Laborzeit eingespart und informierte Therapieentscheidungen rasch getroffen werden können“, ergänzte Heukamp. Die gewonnenen Daten werden mit Hilfe einer spezifischen Software und ständig aktualisierten Datenbank interpretiert. Der behandelnde Arzt erhält einen fachärztlichen Befund mit Informationen über mögliche Therapieoptionen sowie für den jeweiligen Patienten geeignete klinische Studien.

## Diagnostik auch aus Blut möglich

Eine zuverlässige, schnelle und indikationsunabhängige Identifizierung aller therapie-relevanten genomischen Veränderungen ist nicht nur aus Paraffinblöcken, Schnitten, Zytologien oder Gefriergewebe möglich, sondern auch aus Blut. Der NEOliquid-Bluttest kann Veränderungen in 39 Genen aufspüren. Patienten müssen sich nicht mehr wiederholt einer u.U.

schmerzhaften und riskanten Biopsie unterziehen. Mit der Flüssigbiopsie werden im Blut des Patienten zirkulierende Bruchstücke von zellfreier Tumor-DNA (ct-DNA) untersucht.<sup>2</sup> Der Bluttest ermöglicht so auch eine regelmäßige Kontrolle des Krankheitsverlaufs und ggf. eine Anpassung der Therapie. Der Flüssigbiopsie-Test ist ebenso wie die Analytikplattform für Gewebeproben zur Analyse sämtlicher solider Tumoren geeignet.

## Fallbeispiel: Patient mit NSCLC

Dass die innovative Technologie der Liquid Biopsy zur molekularen Diagnostik zuverlässige Ergebnisse liefert, erläuterte Heukamp anhand eines 53-jährigen Nierauchers mit metastasiertem Adenokarzinom der Lunge, der nach zahlreichen Vorbehandlungen, darunter Chemotherapie, Operationen und Bestrahlungen sowie einer Therapie mit einem EGFR\*-Tyrosinkinase-Inhibitor, eine Resistenz auf dieses Medikament entwickelt hatte. Eine herkömmliche Gewebediagnostik zeigte jedoch keine Genveränderungen, die diese Resistenz begründet hätten. Die molekulare Diagnostik mit dem Liquid-Biopsy-Verfahren wies in einer Blutprobe des Patienten eine EGFR-T790M-Mutation nach. Diese Mutation ist mit einer Resistenz gegen EGFR-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation assoziiert. Deshalb wurde die Therapie umgestellt auf Osimertinib, einen EGFR-Inhibitor der dritten Generation, der T790M-vermittelte Resistenzen überwinden kann.

Der klinische Zustand des Patienten verbesserte sich innerhalb weniger Tage. Nach sechs Wochen zeigte der Tumor metabolisches und morphologisches Ansprechen (s. Abb.). Zweiwöchentliche Untersuchungen zeigten einen zunehmenden Abfall nachweisbarer EGFR-T790M DNA im Blut des Patienten sowie eine komplette molekulare Remission nach zehn Wochen. „Das Fallbeispiel belegt, dass das Liquid-Biopsy-Verfahren eine wertvolle Ergänzung zu herkömmlichen, gewebebasierten Testverfahren bietet und zur Monitoring einer laufenden Therapie geeignet ist“, schlussfolgerte Heukamp.

## Welche zielgerichtete Therapie ist im Einzelfall die beste?

Unsere Fragen zur molekularen Tumordiagnostik beantwortete Professor Christian Grohé. Er ist Chefarzt der Klinik für Pneumologie an der Evangelischen Lungenklinik Berlin und Ärztlicher Direktor der Klinik Amsee in Waren a. d. Müritz.

### Weshalb ist die molekulare Stratifizierung gerade für Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) von Interesse?

**GROHÉ:** Gerade beim NSCLC hat man inzwischen die Tumorbiologie besser verstanden. Insbesondere beim Adenokarzinom wurden bereits zahlreiche krebsrelevante Genveränderun-

gen identifiziert, für die uns heute schon wirksame zielgerichtete Medikamente zur Verfügung stehen oder sich in Entwicklung befinden. Von diesen Medikamenten wie zum Beispiel EGFR\*-Tyrosinkinase- oder ALK\*\*-Inhibitoren können unsere Patienten jedoch nur dann profitieren, wenn wir die entsprechenden Genveränderungen bereits vor Therapiebeginn identifizieren können.

### Welche Herausforderungen sehen Sie aktuell im Zusammenhang mit der molekularen Tumordiagnostik?

Entscheidungen für die Erst- oder Zweitlinientherapie müssen beim fortgeschrittenen NSCLC oft schnell getroffen werden. Gleichzeitig müssen wir aber an meist sehr kleinen Gewebeproben eine immer größere Zahl an Genveränderungen erkennen können, um die zur individuellen Tumorbiologie passende Therapie aus-



Professor Christian Grohé  
© EVANGELISCHE LUNGENKLINIK BERLIN

wählen zu können. Die Tumorprobe reicht mit den durch Regelerstattung abgedeckten diagnostischen Standardverfahren jedoch häufig nicht aus, um alle relevanten Genverände-

rungen zu erkennen, und die Analyse kann mehrere Wochen in Anspruch nehmen. Weitergehende diagnostische Analysen können dagegen Rebiopsien erforderlich machen, die für die betroffenen Patienten belastend sein können und neben zusätzlichen Kosten auch eine weitere Verzögerung verursachen. Wir müssen daher unsere Therapieentscheidung manchmal treffen, ohne zu wissen, ob eine zielgerichtete Therapie für den Patienten sinnvoll sein könnte.

### Welche Vorteile bietet die NEO-Technologie zur molekularen Diagnostik?

Für eine umfassende molekulare Stratifizierung benötigen wir Methoden, die es uns erlauben, alle relevanten Genveränderungen an kleinsten Probenmengen zu detektieren. Um die Therapie schnell beginnen zu können, muss uns das Ergebnis der Diagnostik zudem möglichst schnell zur Verfö-

gung stehen. Hybrid-capture-basierte Technologien wie zum Beispiel die genannte NEO-Technologie ermöglichen es uns, an einer einzigen, sehr kleinen Gewebeprobe alle therapie-relevanten Genveränderungen wie Mutationen, Fusionen und Amplifikationen in einem Schritt zu detektieren. Wir erhalten so sehr schnell alle benötigten Informationen über die individuelle Tumorbiologie und können die Therapie entsprechend zeitnah und auf den Patienten abgestimmt auswählen. Darüber hinaus können auch Blutproben untersucht werden, um zum Beispiel neu auftretende Resistenzmutationen zu erkennen, so dass belastende Rebiopsien – beispielsweise bei Progression unter Erstlinientherapie – entfallen können.

\*Epidermal Growth Factor Receptor  
\*\*Anaplastic Lymphoma Kinase

### VERANSTALTUNG

„Molekulare Krebsdiagnostik heute – Wie können neue Methoden die zielgerichtete Krebstherapie unterstützen?“, Presse-Dinner anlässlich des 32. Deutschen Krebskongresses, Berlin, 24. Februar 2016  
Literatur: (1) Heuckmann JM, Thomas RK, Ann Oncol 2015; 26: 1830-1837; (2) Crowley E et al., Nat Rev Clin Oncol 2013, 10: 472-484; (3) Gautschi O et al., J Thorac Oncol 2015; 10: e122-e124

### IMPRESSUM

Springer-Verlag GmbH, Corporate Publishing, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg  
Verantwortlich: Ulrike Hafner › Bericht: Dr. Silke Wedekind, Frankfurt am Main  
Redaktion: Inge Kunzenbacher  
Mit freundlicher Unterstützung der NEO New Oncology AG, Köln