

Individualisierte molekulare Onkologie – Hype oder Hoffnung?

Dr. med. Jens Kisro, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis

18.02.2020 – **Egal ob im klinischen Alltag oder auf Kongressen – es vergeht kaum ein Tag, an dem uns nicht der Begriff der „molekularen Onkologie“ begegnet. Er verspricht eine individualisierte Diagnostik, Prognose und Therapie. Handelt es sich hierbei um einen überzogenen Hype, der eher Zukunftscharakter hat und durchaus auch Marketinginteressen der anbietenden Zentren folgt, oder um eine neue, konkrete Hoffnung in der klinischen Gegenwart? Um diese Frage zu beantworten, müssen wir uns der Komplexität des Themas stellen und die wenigen bisher verfügbaren publizierten Daten kritisch analysieren.**

Wird der Begriff **molekulare Onkologie** in einem weiteren Sinne interpretiert, so haben entsprechende molekulargenetische Tests längst unseren Alltag erreicht. Sie verfügen über einen bedeutenden prognostischen und prädiktiven Wert mit relevanten therapeutischen Konsequenzen. Das Paradebeispiel hierfür ist das nichtkleinzellige Lungenkarzinom. Es kann in immer mehr Subentitäten aufgeteilt werden, für die hocheffiziente Target-Therapien entweder schon zugelassen oder noch in der Entwicklung sind. Dies gilt, wenn auch in geringerem Maße, ebenfalls für das kolorektale Karzinom und das Mammakarzinom. Die meist FISH(Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)- und NGS(Next-Generation-Sequencing)-basierten Tests werden von lokalen oder regionalen pathologischen Einrichtungen angeboten und in der Regelversorgung durch die Kostenträger erstattet.

Im engeren Sinne interpretiert, bezieht sich molekulare Onkologie hingegen auf sehr viel umfangreichere Multi-Gen- oder sogar Whole-Genome-Sequencing-Panels mit häufig weit über 300 untersuchten Genen, für die eine tumorbiologische Funktion bekannt ist oder vermutet wird.

Solche Tests stehen einerseits im Rahmen von Forschungsprojekten, wie zum Beispiel dem **NCT/DKTK-MASTER-Programm** (des Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen [NCT], des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Heidelberg [UKHD] und des Deutschen Krebskonsortiums [DKTK]) oder dem **Netzwerk Genomische Medizin** (Universität Köln) zur Verfügung. Andererseits gibt es auch Tests kommerzieller Anbieter, wie zum Beispiel von Foundation Medicine, CeGaT oder NEOplus, die teilweise in Kooperation mit globalen Pharmaunternehmen entwickelt worden sind.

Die Kostenerstattung für diese Tests erfolgt nicht in der Regelversorgung, sondern sie wird entweder aus Forschungsbudgets bestritten oder im Rahmen von Sonderverträgen oder Kostenübernahmeanträgen durch die Krankenkassen bezahlt. Bei einer Ablehnung der Kostenerstattung müssen die Kosten, die nicht selten zwischen 3.000 und 5.000 Euro liegen, selbst getragen werden.

Vor der Darstellung der publizierten klinischen Daten sollen hier zunächst die komplexen Voraussetzungen und Probleme diskutiert werden, die mit den oben genannten Tests einhergehen. Denn deren Verständnis scheint für die Analyse der eher enttäuschenden klinischen Ergebnisse unverzichtbar.

In aller Regel handelt es sich bei den Tests um PCR(Polymerase-Kettenreaktion)/NGS-basierte Verfahren, die für eine erfolgreiche Analyse einen hohen Anspruch an die Menge und an die Qualität der Tumor-DNA haben. Bedauerlicherweise ist beides vor der Sequenzierung nur begrenzt beurteilbar. So kann es passieren, dass nach 7- bis 10-tägiger Untersuchung aufgrund von entsprechenden Mängeln kein Ergebnis erzielt werden kann. Dies verursacht nicht nur einen Zeitverlust, sondern macht auch eine erneute Biopsie nötig.

Hinsichtlich der Biopsie stellt sich neben den technisch-logistischen Herausforderungen eine Vielzahl weiterer ungeklärter Fragen:

1. Ist die gewonnene Probe repräsentativ für den gesamten Tumor [1, 2]?
2. Ist der Primärtumor oder eine Metastase das relevante Gewebe [3, 4]?
3. Reicht eine Probe vor Therapiebeginn aus oder sollte nach jeder versagenden Therapielinie eine neue Probe angestrebt werden, um klonale Resistenzen zu erkennen [5, 6]?
4. Ist zur Beurteilung eine Histologie oder eine Liquid Biopsy besser geeignet? Eine aktuelle Studie [7] ergab, dass sich die Ergebnisse durchaus unterscheiden und komplementär zueinander sein können. Somit wäre also idealerweise eine Kombination der beiden Methoden anzustreben – mit entsprechend höheren Kosten.
5. Ist eine entdeckte Mutation tumorbiologisch relevant? Sind beim Vorliegen mehrerer Mutationen alle gleich bedeutsam? Die entsprechenden Stichworte lauten: Allelfrequenz und Penetranz sowie Driver-Mutationen versus Passenger-Mutationen [8, 9].
6. Müssen mehrere häufig nicht zugelassene Medikamente kombiniert werden? Wenn ja, in welcher Dosis? Wer übernimmt die Kosten [10]?

Die Komplexität all dieser Faktoren macht nach dem eigentlichen Test eine umfassende Bioinformatik notwendig, in der die tumorbiologische Funktion der entdeckten Mutationen beschrieben sowie mögliche therapeutische Wirkstoffe und klinische Studien aufgeführt werden sollten. Bei den kommerziellen Testplattformen ist diese meist in einem ausführlichen Anhang inklusive Literaturangaben enthalten.

Das Gesamtergebnis sollte dann in einem interdisziplinären molekularen Tumorboard, in dem Molekularpathologen, Genetiker und Onkologen vertreten sind, diskutiert werden (Abb. 1). Ein entsprechender Beschluss ist in aller Regel für einen erfolgreichen Kostenübernahmeantrag bei Off-Label-Therapien essenziell.

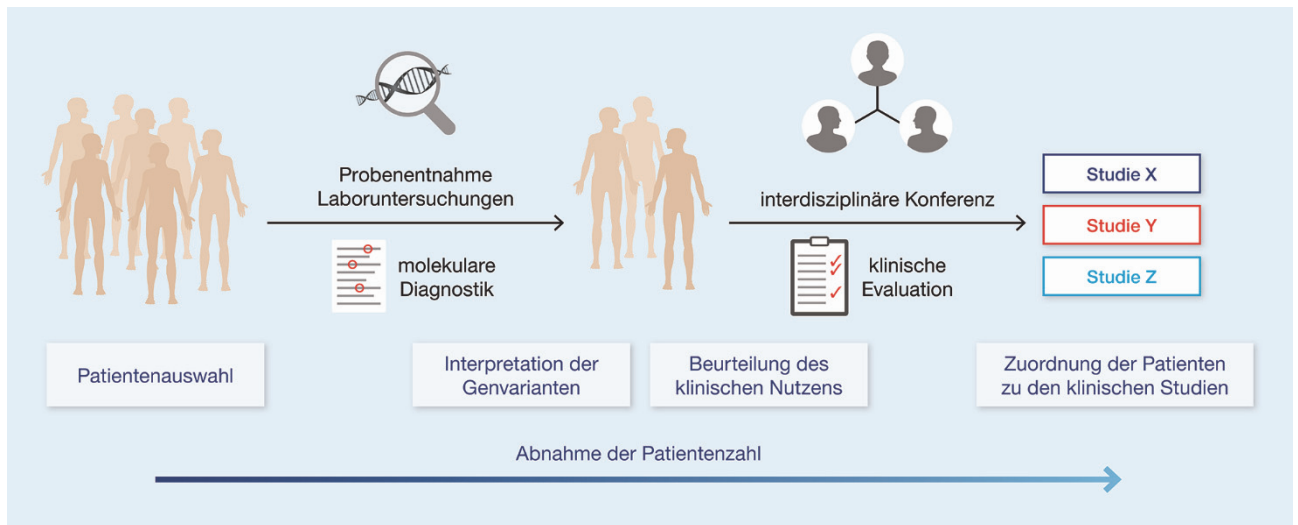


Abb. 1: Molekulares Profiling: von der Patientenauswahl bis zum Einschluss in Genotyp-abgestimmte klinische Behandlungsstudien (modifiziert nach [11])

Bisher gibt es nur wenige publizierte Daten zum Nutzen von Therapien, die auf molekularen Testergebnissen basieren. Das liegt unter anderem daran, dass unsere klassischen Studienkonzepte den oben genannten komplexen Fragestellungen nicht gerecht werden können.

Es handelt sich bei diesen Untersuchungen überwiegend um Phase-II-Studien (Basket- oder Umbrella-Studien), in denen verschiedene Medikamente oder deren Kombinationen mit konventionellen Diagnostik-/Therapieverfahren verglichen werden.

In der 2015 publizierte **SHIVA-Studie** (NCT01771458) [12] wurden 741 erwachsene Patienten mit metastasierten soliden Tumoren, die auf das Standard-of-Care-Regime refraktär waren, gescreent. Bis zum Einschlussstichtag konnten 195 Patienten (26%) in den experimentellen Arm (genomisch getriggerte Off-Label-Therapie) oder in den Kontrollarm (Standardtherapie) randomisiert werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug im experimentellen Studienarm 2,3 Monate und im Kontrollarm 2,0 Monate (Hazard Ratio [HR]: 0,88; 95%-Konfidenzintervall: 0,65–1,19; $p = 0,41$). Das waren äußerst ernüchternde Ergebnisse. Besonders kritisiert wurde die geringe Zahl an zur Verfügung stehenden Medikamenten.

In der aktuellen niederländischen Studie [13] konnten hämatologisch-onkologische Patienten nach dem **Drug-Rediscovery-Protokoll (DRUP)** (NCT02925234) mit Tyrosinkinase- oder Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden. Die Rate des klinischen Nutzens (Clinical Benefit Rate = Gesamtansprechen, teilweises Ansprechen und stabile Erkrankung) betrug bei 215 behandelten Patienten 34%. Das mediane PFS erreichte 3 Monate, das Gesamtüberleben 10 Monate.

Eine vergleichbare Effizienz zeigte die auf 115 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren begrenzte Analyse des **NCT/DKTK-MASTER-Programms** [14]. Sie erzielte auf der Basis einer

genomischen und transkriptomischen Charakterisierung eine Gesamtansprechrates von 32% sowie einer Krankheitskontrollrate von 71%.

Noch ermutigender sind die Ergebnisse der prospektiven **I-PREDICT-Studie** (NCT02534675) [10]. Nach der Sequenzierung der Tumor-DNA konnte bei therapierefraktären Tumorpatienten unter individualisierten Kombinationstherapien ein medianes PFS von 6,5 Monaten erreicht werden.

Die vielleicht praxisrelevantesten Ergebnisse liefert die **PROFILER-Studie** (NCT01774409) [15], in der 2.579 Patienten gescreent wurden. Davon wurden 1.980 Patienten (76,8%) einem molekularen Tumorboard zugewiesen. Allerdings war nur bei 699 der 2.579 Patienten (27%) eine Therapieempfehlung möglich. Die empfohlene Therapie erhielten dann tatsächlich nur 163 Patienten (6%). Bezogen auf 182 initiierte, molekular-basierte empfohlene Therapielinien wurde in 13% der Fälle (23 Patienten) ein Teilremission erreicht. Betrachtet man allerdings die gesamte Kohorte, so lag die objektive Ansprechrates bei nur 0,9%.

Aktuell laufen weitere internationale Studien zu Präzisionskrebstherapien (PCM, precision cancer therapy) und zu dem Einsatz von Medikamenten, die auf den Tumor-Genotyp abgestimmt sind (Tab. 1). Die Ergebnisse dürfen wir mit großer Spannung erwarten. Eine detaillierte Auflistung der untersuchten Mutationen und der zugehörigen Zielsubstanzen finden Sie in der frei verfügbaren Publikation von Malone et al. [11], aus der die in Tab. 1 gezeigte Studienaufstellung stammt.

| Studie | Studiengruppe | Eingeschlossene Patienten |
|-----------|--|---------------------------|
| NCI-MATCH | National Cancer Institute (NCI) | 6.452 |
| TAPUR | American Society of Clinical Oncology (ASCO) | 3.123 |
| CAPTUR | Canadian Cancer Trials Group (CCTG) | 720 |
| DRUP | Netherlands Cancer Institute (NKI) | 400 |

Tab. 1: Studien zu Präzisionskrebstherapien (PCM, precision cancer therapy) und zum Einsatz von Medikamenten, die auf die unterschiedlichen Tumorgenotypen abgestimmt sind (modifiziert nach [11])

Fazit

Insgesamt sind die bisher vorliegenden Daten zum Nutzen der molekularen Onkologie beziehungsweise interdisziplinärer molekularer Tumorboards noch recht ernüchternd. Darauf sollten wir im Gespräch mit unseren Patienten auf jeden Fall hinweisen, um bei ihnen keine überzogenen Hoffnungen zu wecken. Therapieverläufe, die auf Empfehlungen molekularer Tumorboards beruhen, sollten in wissenschaftlichen Registern gesammelt und analysiert werden, um Strategien für kommende Studien ableiten zu können.

❖ **Quellen**

1. Gerlinger M et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 883–892.
2. Priestley P et al. Pan-cancer whole-genome analyses of metastatic solid tumours. *Nature* 2019; 575: 210–216.
3. Yamamoto KN et al. The evolution of tumor metastasis during clonal expansion with alterations in metastasis driver genes. *Scientific Reports* 2015; 5: 15886.
4. Angelova M et al. Evolution of Metastases in Space and Time under Immune Selection. *Cell* 2018; 175: 751–765.e716.
5. Nangalia J et al. Genome Sequencing during a Patient's Journey through Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 2145–2156.
6. Ahrenfeldt J et al. Temporal dissection of altered pathways during the evolution of cancer. *Annals of Oncology* 2019; 30: vii1.
7. Jakubek YA et al. Large-scale analysis of acquired chromosomal alterations in non-tumor samples from patients with cancer. *Nature Biotechnology* 2020; 38: 90–96.
8. Ghandi M et al. Next-generation characterization of the Cancer Cell Line Encyclopedia. *Nature* 2019; 569: 503–508.
9. Buisson R et al. Passenger hotspot mutations in cancer driven by APOBEC3A and mesoscale genomic features. *Science* 2019; 364: eaaw2872.
10. Sicklick JK et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nature Medicine* 2019; 25: 744–750.
11. Malone ER et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome Medicine* 2020; 12: 8.
12. Le Tourneau C et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16: 1324–1334.
13. van der Velden DL et al. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019; 574: 127–131.
14. Kreutzfeldt S et al. Clinical outcome of personalised treatment guided by genome and transcriptome sequencing in patients with neuroendocrine neoplasms: Updated results from the German NCT/DKTK MASTER trial. *Annals of Oncology* 2019; 30: vii6.
15. Trédan O et al. Molecular screening program to select molecular-based recommended therapies for metastatic cancer patients: analysis from the ProfilER trial. *Annals of Oncology* 2019; 30: 757–765.



Dr. med. Jens Kisro

*Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie,
Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis*