

Gieri Cathomas¹

Personalisierte Medizin in der Pathologie: Grundlage einer optimalen Tumorthherapie

Die Pathologie ist essentieller Bestandteil der Diagnostik und Behandlung von Tumorerkrankungen und wichtiger Mitspieler in der personalisierten Medizin. Tumortyp und Prognose sind entscheidende Grundlagen für die bestmögliche Tumorthherapie und werden wesentlich durch die pathologischen Untersuchungen festgelegt. Die zunehmenden Kenntnisse der Tumorentstehung, namentlich von tumorspezifischen Genveränderungen, haben zur Entwicklung von gezielt gegen diese veränderten Genprodukte gerichteten, therapeutischen Substanzen geführt. Um diese zum Teil teuren Medikamente gezielt einzusetzen, untersucht der Pathologe die entsprechenden Genveränderungen, auch prädiktive Marker genannt, direkt im Tumor und gewährleistet damit, dass diese aufwendigen Therapien nur bei den Patienten eingesetzt werden, bei denen ein Behandlungserfolg erwartet werden kann.

In der Pathologie hat die personalisierte oder individualisierte Medizin, namentlich in der Tumorphologie, schon lange Einzug gehalten. Es ist das Ziel, Patientinnen und Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Im klinischen Alltag ist es die Aufgabe der Pathologin und des Pathologen, aus dem jeweiligen Untersuchungsmaterial die Art des Tumors, also den Tumortyp zu diagnostizieren. Dabei wird ein stufenförmiges Vorgehen durchlaufen, welches im Wesentlichen auf den drei Pfeilern Makroskopie (von blossen Auge), fein-

morexzision, der Befall von Lymphknoten oder die Infiltration der Blutgefässe sind alles ungünstige prognostische Faktoren.

Unterschiedliche Prognosen trotz gleichem Tumortyp

Die vollständige Pathologiediagnose eines Tumors erlaubt heute eine gute Voraussage über den individuellen Tumorverlauf. Allerdings hat sich gezeigt, dass bei gleichem Tumortyp und Tumorausdehnung die Prognose bei einzelnen Patienten deutlich unterschiedlich sein kann. Gleichzeitig hat das Wissen über die Entstehung und Entwicklung von bösartigen Tumoren in den letzten Jahrzehnten geradezu explosionsartig zugenommen. Dazu gehört vor allem die Entdeckung und

Beschreibung von tumorspezifischen Genveränderungen, namentlich verschiedener Arten von Mutationen, welche es Tumorzellen erlauben, ungehemmt zu wachsen. Die heutige Therapie von Tumorerkrankungen beruht auf Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie. Bei der Chemotherapie handelt es sich im Wesentlichen um Zellgifte, welche zum Teil hochwirksam sind, meist aber auch gesunde Zellen schädigen und deshalb mit erheblichen Nebenwirkungen vergesellschaftet sind. Ausserdem gibt es leider Tumoren, welche kaum auf Chemotherapie ansprechen.

Personalisierte Pathologie

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von therapeutischen Substan-

Prädiktive Marker sind häufig auch prognostische Marker.

gewebliche, mikroskopische Untersuchung (konventionelle Histologie) und zusätzlichen Spezialuntersuchungen beruht. Die moderne Pathologiediagnose von Tumoren beschränkt sich heute aber bei weitem nicht mehr auf die Bestimmung des Tumortyps, dazu kommen Aussagen über die Prognose, den zu erwartenden Verlauf der Tumorkrankheit und die Prädiktion, das heisst die Ansprechwahrscheinlichkeit auf bestimmte Therapien. Die Diagnose im engeren Sinne, welche die primäre Natur eines Tumors angibt, beinhaltet schon einige Auskünfte über das klinische Verhalten. Wichtige prognostische Aussagen lassen sich auch aus der Untersuchung der Operationspräparate ableiten: Eine unerwartet grosse Ausdehnung des Tumors im resezierten Organ, eine unvollständige Tu-

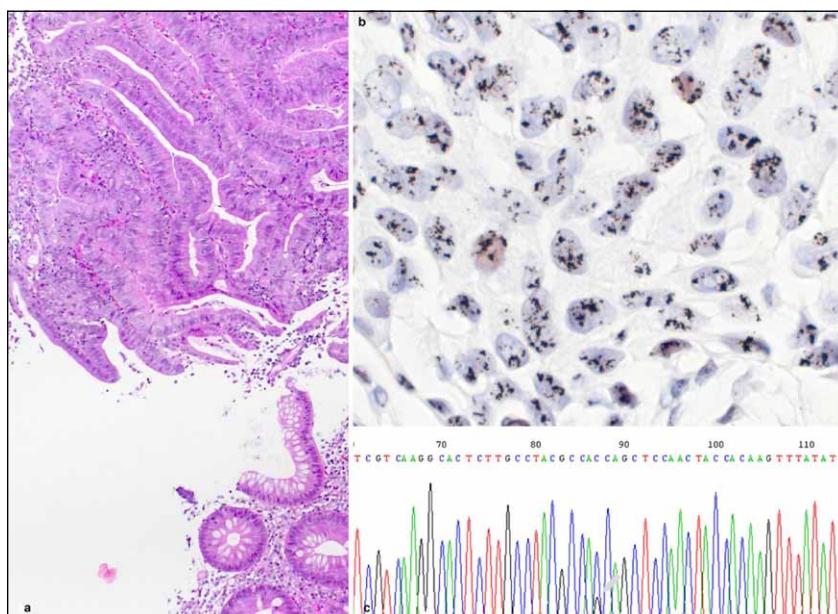


Abbildung 1: Links, Histologie eines Dickdarmkrebses (H&E). Rechts oben, Nachweis einer Her2-Genamplifikation in einem Brustkrebs mit SISH. Rechts unten, Nachweis einer k-ras-Punktmutation in einem Dickdarmkrebs durch Sequenzierung.

¹ Prof. Dr. med. Gieri Cathomas, Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Mühlemattstr. 11, 4410 Liestal

La médecine personnalisée dans le cadre de la pathologie: les bases d'un traitement optimal des tumeurs

La pathologie est un élément essentiel du diagnostic et du traitement des tumeurs et joue un rôle important dans la médecine personnalisée. Le type de tumeur et le pronostic constituent les bases permettant de choisir le meilleur traitement possible; ils sont déterminés principalement lors des examens pathologiques. L'accroissement des connaissances relatives à la formation d'une tumeur, notamment les modifications génétiques qui lui sont spécifiques, a conduit au développement de substances thérapeutiques ciblant ces matériels génétiques modifiés. Afin de mettre en place de manière ciblée ces traitements médicamenteux relativement coûteux, le pathologiste recherche les modifications génétiques en question, également appelées marqueurs prédictifs, directement dans la tumeur; en procédant ainsi, il garantit que ces traitements onéreux ne seront administrés qu'aux patients chez lesquels un succès thérapeutique est envisageable.

zen entwickelt, welche auf solche tumorspezifisch veränderten Gene oder Genprodukte wirken, sei es durch gezielte Hemmung von Aktivierungsgenen, sei es durch Bindung an Oberflächenmoleküle, welche zur Zerstörung der Tumorzellen führt. Hier kommt nun die personalisierte Pathologie ins Spiel: Durch den Nachweis der entsprechenden, als Therapieziel avisierten Genveränderung in einem Tumor kann die Ansprechwahrscheinlichkeit

vorausgesagt werden und gleichzeitig bei Patienten, deren Tumoren diese Genveränderung nicht aufweisen, eine unnötige und möglicherweise schädliche Therapie vermieden werden. Der am längsten bekannteste prädiktive Marker in der Pathologie ist die Bestimmung der Hormonrezeptoren beim Brustkrebs. Bei rund 70% aller Frauen mit Brustkrebs enthält der Tumor Hormonrezeptoren und die Patientinnen können von einer Anti-Hormontherapie profitieren. Viel weniger häufig zeigen Brusttumoren eine Mutation in Form einer Vermehrung (Amplifikation) von Genabschnitten der Her2-Gens, eines Wachstumsfaktor-Rezeptors. Nur Tumoren mit einer solchen Amplifikation der Her2-Gens profitieren von einer Antikörper-Therapie (Trastuzumab). Diese therapeutischen Antikörper wurden gezielt für die Therapie der Her2-mutierten Tumoren entwickelt, weil frühere Untersuchungen zuvor gezeigt hatten, dass die Her2-Amplifikation mit einer besonders schlechten Prognose einhergeht. Überhaupt sind prädiktive Marker häufig auch prognostische Marker. Interessanterweise fand sich später auch bei anderen Tumoren eine Her2-Amplifikation, namentlich beim Magenkarzinomen, so dass diese Therapie auch bei diesen Tumoren angewandt werden kann. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von weiteren gezielten Therapeutika entwickelt, namentlich gegen Genmutationen, welche in Lungentumoren (z.B. EGFR-Mutation), bei Dick- und Mastdarmkrebs (k-ras) oder im malignen Melanom (BRAF-Mutation) vorkommen. In allen Fällen aber muss der Therapie eine entsprechende Untersuchung vorausgehen.

Techniken zur Bestimmung prädiktiver Marker

Die Bestimmung des prädiktiven Markers muss direkt am Tumorgewebe durchgeführt werden. Die häufigsten Techniken sind die in situ Hybridisierung mittels Fluoreszenz-Farben, Silber oder Chromogenen (FISH, SISH oder CISH), DNA-Amplifikation mit nachfolgender Mutationsbestimmung (z.B. mit Sequenzierung, Pyrosequencing, andere), aber auch der Nachweis des Proteins mittels spezifischer Antikörper (Immunhistochemie). Dabei ist es wichtig, dass die Untersuchung durch die Pathologin oder den Pathologen vorgenommen wird, damit gewährleistet ist, dass Tumorgewebe und nicht etwa Normalgewebe untersucht wird und keine falsch-negative Diagnose gestellt wird und einer Patientin oder einem Patienten eine mögliche hochwirksame Therapie vorenthalten wird.

Zukunft

Prädiktive Pathologie ist ein heute ein wichtiger Bestandteil der personalisierten Medizin und integraler Teil der Diagnose von Tumoren. Bereits aber zeichnen sich neue Entwicklungen ab: «Next generation sequencing» erlaubt die gleichzeitige und schnelle Untersuchung von vielen hundert oder gar tausende von Genveränderung wie auch die Erfassung der Tumorerogenität. Diese neuen Methoden werden die Möglichkeiten der personalisierten Pathologie für Diagnose, Prognose und Prädiktion weiter verbessern, um die massgeschneiderte Therapie von Tumorpatienten zu optimieren.

Korrespondenz:
Gieri.Cathomas@ksli.ch