



Martin Hergersberg¹

Companion Diagnostics in der Tumorthherapie

Die Labormedizin dient dem Ziel, dem/der richtigen PatientIn zur richtigen Zeit die richtige Behandlung zu geben. In der Companion-(Begleit-)Diagnostik wird im Prinzip die Indikation für eine bestimmte Therapie durch die Bestimmung des begleitenden Biomarkers gestellt. Durch einige relativ erfolgreiche Beispiele (unter anderem Glivec/CML, Rituximab/Non-Hodkin-Lymphome), sowie durch die Analyse zehntausender Genome verschiedener Tumoren ist die Hoffnung verstärkt worden, dass bei zahlreichen Tumoren entsprechende Biomarker-Therapie-Kombinationen entwickelt werden könnten. Diese Projekte erfordern zunehmend komplexe klinische Studien-Protokolle. Wieweit sich die Vision einer personalisierteren und kostengünstigeren Krebsmedizin umsetzen lässt ist noch offen.

Companion Diagnostics (CoDx; Begleit-Diagnostik) ist die Kombination eines prädiktiven Biomarkers mit einer auf definierte Werte des Biomarkers gezielten (targeted) Therapie. Der Wert des Labor-Parameters/Biomarkers entscheidet oder gibt starke Hinweise darauf, ob eine zugeordnete Therapie erfolgversprechend ist. Dadurch wird dieser Biomarker zum Begleiter der zugehörigen Therapie [1].

Hauptanwendungsgebiet CoDx

Die Kombination von Biomarker und Therapie ist möglich bei Therapien, deren Biologie und Wirkmechanismus gut verstanden sind. Ein Anwendungsgebiet sind seltene erbliche Krankheiten, bei denen zum Beispiel eine Enzym-Ersatz-Therapie für ein durch eine

Die Medikamente, bei denen CoDx in der Tumorthherapie angewendet wird, sind in der Regel entweder monoklonale Antikörper (mAbs, die Namen enden auf -mab) oder kleine Wirkstoffmoleküle (die Namen enden auf -ib).

Imatinib/BCR-ABL und Rituximab/CD20

Der erste therapeutisch angewendete mAb in der onkologischen Therapie ist Rituximab. Dieser mAb bindet an das B-Lymphozyten-Antigen CD20. CD20 ist also der Companion-Biomarker von Rituximab. Weil CD20 spezifisch auf der Membran von B-Lymphozyten exprimiert ist, ist Rituximab bei Tumoren, die aus B-Lymphozyten entstehen (B-Zell-Lymphomen), ein wichtiges Medikament. Für die Wirksamkeit der Therapie ist die Menge des CD20-Moleküls auf den Lymphom-Zellen ein entscheidender Parameter, weil dadurch das Ausmass der Rituximab-Bindung bestimmt wird. CD20 wird in der Regel durch FACS-Analyse quantifiziert. Rituximab und analoge mAbs (sogenannte Biosimilars, die seit Ablauf des Patents auf Rituximab entwickelt wurden) haben in den vergangenen Jahren über die Anwendung in der Lymphom-Therapie hinaus zahlreiche Anwendungen in der Behandlung von Autoimmun-Erkrankungen gefunden. Das Standardbeispiel für ein kleines Molekül in der CoDx ist Imatinib (Glivec). Der Companion-Biomarker von Imatinib ist die aus zwei Gen-Abschnitten zusammengesetzte (chimäre) BCR-ABL-Proteinkinase. Dieses Fusionsprotein entsteht aus dem Translokations-Chromosom t(9;22), dem Philadelphia-Chromosom. Das chimäre BCR-ABL-Gen wird in einem Fusions-Transkript abgelesen und anschliessend

in die BCR-ABL-Proteinkinase übersetzt. Die chimäre BCR-ABL-RNA ist der Companion-Biomarker, der routinemässig zur Diagnosestellung und zum Therapieverlauf mittels cDNA-Synthese und quantitativer PCR bestimmt wird. Auch bei Imatinib kamen zu der ursprünglichen Indikation, der Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloiden Leukämie (CML), mit zunehmender klinischer Erfahrung weitere Indikationen hinzu: insbesondere gastrointestinale Stromatumoren (GIST), in denen ebenfalls eine Tyrosinkinase aktiv ist (c-kit).

Immunotherapien und DNA-Reparatur-Mechanismen

Durch die Entwicklung neuer Therapiekonzepte kann ein bereits etablierter Biomarker eine neue Bedeutung als prädiktiver Begleit-Biomarker einer CoDx gewinnen. Der Biomarker Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H, microsatellite-instability-high)/Mismatch-Reparatur-Defekt (mismatch-repair deficient, dMMR) ist ein Biomarker für das Lynch-Syndrom, eine Gruppe familiärer Kolorektal-Tumoren. Seit vielen Jahren wird in Tumorzellen die Variabilität von Mikrosatelliten untersucht. Eine tumorzell-spezifische Erhöhung der Allele von PCR-amplifizierten Mikrosatelliten ist beweisend für eine Mutation in einer Komponente des zellulären DNA-Reparatursystems [2]. MSI-H/dMMR ist der erste Biomarker, der von der Federal Drug Agency (FDA) unabhängig von der Lokalisation und Histologie des Ursprungstumors als Grundlage für eine Therapie-Entscheidung zugelassen wurde [1]. Der Nachweis von MSI-H/dMMR ist Voraussetzung für

Spätestens hier zeigt sich, dass die schöne neue Companion-Diagnostics-Welt etwas unübersichtlich sein könnte.

Mutation fehlendes Enzym angewendet wird. Weil Tumoren durch DNA-Mutationen entstehen und weil die Genomik und Biologie von vielen Tumoren immer besser verstanden wird, ist die Tumorthherapie aktuell ein Hauptanwendungsgebiet der CoDx. Häufig, aber nicht immer handelt es sich bei dem begleitenden Biomarker um eine somatische Mutation, die in den Zellen des Tumors bestimmt wurde. Es gibt daher im Bereich der Tumorthherapie viele Beispiele für CoDx, von denen im Folgenden einige kurz dargestellt werden.

¹ Dr. rer. nat. Martin Hergersberg, Zentrum für Labormedizin, Fachspezialist Genetik, Spezialist für Labormedizin FAMH, Zentrum für Labormedizin St. Gallen



eine Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab, einen mAb gegen das Zelloberflächenmolekül PD-1 (programmed death-1). Die Immuntherapien sind eine der faszinierenden Entwicklungen in der Onkologie. Sie heben die von vielen Tumorzellen aufgebaute Blockade des Immunsystems gegenüber diesen Tumorzellen auf. Die Blockade des Immunsystems entsteht durch die verstärkte Expression von Immuncheckpoints wie PD-1. Tumorzellen mit MSI-H/dMMR enthalten wegen der gestörten DNA-Reparatur eine grosse Anzahl von Mutationen. Dadurch entsteht eine grosse Anzahl von aberranten und immunogenen Neo-Antigenen. Tumoren mit zahlreichen Neo-Antigenen sind im Prinzip sehr immunogen. Häufig wirken in diesen Tumorentitäten Immuntherapien sehr gut. Tumorzellen mit vielen neuen Antigenen aufgrund von vielen Mutationen werden vom Immunsystem am besten erkannt. Deswegen sind Tumoren mit einer hohen Anzahl von Genmutationen (Melanom, Lungenkrebs, Kolonkarzinom) die Erkrankungen, in denen Immuncheckpoint-Inhibitoren mit dem grössten Erfolg angewendet werden [3]. Interessanterweise ist nach den bisherigen Ergebnissen die Menge an Immuncheckpoint-Molekülen wie PD-1 oder PD-L1 (Ligand von PD-1) auf den Tumorzellen kein prädiktiver Biomarker für die Wirksamkeit der Immuntherapie bei Lungenkrebs mit dem PD-1-bindenden mAb Nivolumab [4].

Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und «Präzisionsmedizin»

Die Beispiele CD20/Rituximab, BCR-ABL/Imatinib und MSI-H/dMMR/Pembrolizumab sind von grosser klinischer und historischer Bedeutung. Sie zeigen darüber hinaus die Vielfalt an prädiktiven Begleitbiomarkern sowie an Methoden zu ihrer Bestimmung und Quantifizierung.

CoDx ist durch die enorm erleichterten Sequenzierungsmöglichkeiten des NGS in eine neue Dimension vorgestossen. Durch die Analyse vieler tausend Genome unterschiedlicher Tumoren, unter anderem durch internationale Projekte wie The Cancer Genome Atlas (TCGA, www.cancergenome.nih.gov), sind die Mutationslandkarten vieler

Tumoren bekannt. Im Lauf der vergangenen Jahre wurden Gen-Panels entwickelt, mit denen die Mutationslandkarte möglichst vieler Tumoren in einer Routine-Analyse bestimmt werden kann. Einige Genmutationen werden seit Jahren als prädiktive Biomarker im Rahmen von CoDx bestimmt, zum Beispiel ALK-Rearrangements/Crizotinib (Lungenkrebs). Mit Gen-Panels und NGS können jedoch sehr schnell sehr viele Gene nach somatischen Mutationen untersucht werden. Die Resultate zahlreicher Studien sind in zahlreichen Datenbanken zusammengefasst, zum Beispiel der OncoKB des Memorial-Sloan-Kettering-Instituts (<http://oncokb.org/#/>; [5]). Diese Datenbank listet aktuell (20. Oktober 2017) 3800 Varianten in 476 Genen auf, die sich auf 64 verschiedene Tumortypen und 84 verschiedene Medikamente verteilen. Für diese komplexe und sich schnell ändernde Situation wurde der Studientyp der sogenannten «Basket-Studie» entwickelt. In diesen Studien werden verschiedene Genmutationen in verschiedenen Tumorentitäten als Begleitbiomarker für unterschiedliche Medikamente untersucht. Eine der ambitioniertesten Basket-Studien ist die MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice)-Studie des National Cancer Instituts in den USA (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view?cdrid=773118>; [6,7]). Diese Phase-2-Studie umfasst aktuell 30 Arme. In jedem Arm werden einer Genmutation (oder einer definierten Gruppe von Genmutationen) ein bestimmtes Medikament und Behandlungsprotokoll zugeordnet. Die Studie soll etwa 6500 PatientInnen umfassen und bis 2022 laufen. Spätestens hier zeigt sich, dass die schöne neue CoDx-Welt manchmal etwas unübersichtlich sein könnte. Der Direktor der Klinik für Onkologie am Universitätsspital Zürich, Roger Stupp, hat in einem Interview erwähnt, dass die Resultate in 11 spezialisierten wöchentlichen Tumorboards diskutiert werden [8]. Stupp spricht sich in diesem Interview dafür aus, die Diagnostik in wenigen Zentrumslaboratorien durchzuführen. In einem Editorial im *New England Journal of Medicine* wird dargestellt, dass die Informationsmenge ohne noch zu entwickelnde *Artificial*

Le diagnostic compagnon dans le traitement des tumeurs

La médecine de laboratoire a pour objectif d'administrer le bon traitement au bon patient, et ce au bon moment. Avec le diagnostic compagnon (d'accompagnement), l'indication pour un traitement précis est en principe posée par la détermination du biomarqueur compagnon. Certains exemples de succès relatifs (entre autres Glivec pour la leucémie myéloïde chronique et rituximab pour le lymphome non hodgkinien) ainsi que les analyses de dizaines de milliers de génomes de tumeurs différentes ont renforcé l'espoir de pouvoir développer des associations traitement-biomarqueur pour de nombreuses tumeurs. Ces projets demandent des protocoles d'études cliniques de plus en plus complexes. L'avenir montrera dans quelle mesure cette vision d'une médecine du cancer plus personnalisée et moins onéreuse pourra être mise en œuvre.

Intelligence-Instrumente nicht zu bewältigen sein wird [9]. Insgesamt gilt die Bemerkung von Charles Sawyers [3]: «I don't want to take the wind out of the sails but we have to manage the expectations.»

Gesundheitsökonomische Aspekte

Es besteht die Aussicht, dass durch eine CoDx von prädiktivem Biomarker und Therapie die Anzahl von nicht-wirksamen kostspieligen Therapien gesenkt werden kann [8]. Allerdings stehen die Kosten für neuentwickelte Krebsmedikamente immer wieder in der Kritik [10]. Es gibt auch Beispiele von marketinggetriebener Überbehandlung [11]. Die erste personalisierte Therapie mit genetisch veränderten T-Zellen (Chimeric-Antigen Receptor-T-Zellen, CAR-T-Zell) kostet 475 000 Dollar im Jahr [12]. Novartis hat angekündigt, dass dieser Preis nur dann bezahlt werden muss, wenn die Therapie erfolgreich ist. Dies scheint ein interessantes Modell zu sein.

Korrespondenz:
martin.hergersberg@zmsg.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 6-2017).