kurz notiert

Liquid Biopsy: Vom Hype zurück in die Realität

Wenn es nach Klaus Pantel, Hamburg, ginge, würde der Begriff „Liquid Biopsy“ primär für die Messung zirkulierender Tumorzellen (CTC) reserviert werden. Inzwischen wird er auch für die Detektion von zellfreier Tumor-DNA (cfDNA), zellfreier mitochondrialer Tumor-RNA (cfmiRNA) und für die Detektion von Exosomen verwendet; letztere werden vor allem bei Apoptose der Tumorzellen freigesetzt. „Wir wollen aber immer auch wissen, was die lebenden Zellen machen“, betonte Pantel. Folgende ehrgeizige Ziele sollen mithilfe der Liquid Biopsy erreicht werden:

- ▶ Screening und Früherkennung von Krebs,
- ▶ Abschätzung des Metastasierungsrisikos,
- ▶ Stratifizierung und Überwachung der Therapie,
- ▶ Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen und Resistenzmechanismen,
- ▶ Verbesserung des Verständnisses der Biologie der Metastasierung.

Das Erreichen solcher Ziele ist nicht trivial. So fanden sich somatische TP53-Mutationen als Tumormarker nicht nur in der Peritonealflüssigkeit und im Blut von Patientinnen mit Ovarialkarzinom, sondern auch bei allen untersuchten älteren Frauen ohne Krebserkrankung.

Die Liquid Biopsy umfasst laut Pantel derzeit etwa 50 verschiedene Testmethoden, daher sind internationale Bemühungen um eine Standardisierung wichtig. Aktuell prüft ein europaweites Konsortium unter Leitung von Pantel die blutbasierte Diagnostik auf der Basis von CTC, ctDNA, cfmiRNA und Exosomen bei Lungen- und HER2-positivem Brustkrebs.

Ringversuch zur T790M-Detektion

Der Tyrosinkinaseinhibitor Osimertinib ist zur Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen, bei denen eine T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) vorliegt und deren Erkrankung unter anderen EGFR-Inhibitoren fortgeschritten ist. Zurzeit gibt es noch keinen Standard für die Detektion einer T790M-Mutation.

Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Bundesverband Deutscher Pathologen hat die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QulP) ins Leben gerufen. In einem QulP-Ringversuch zur Messung der T790M-Mutation zeigten sich in verschiedenen Laboren mit unterschiedlichen Methoden auch sehr verschiedenen hohe cfDNA-Mengen und T790M-Allelfrequenzen. Allerdings waren einige Proben durch Nicht-Tumor-DNA kontaminiert, sodass die Detektion von T790M nicht möglich war. Letztlich bestanden 40 von 48 teilnehmenden Laboren den Ringversuch erfolgreich. Eine Empfehlung für eine bestimmte Methode konnte nicht abgeleitet werden; allerdings hatten die einzigen beiden Labore, die eine Sanger-Sequenzierung genutzt hatten, nicht bestanden. „Es ist mindestens die digitale Polymerasekettenreaktion notwendig“, betonte Michael Hummel, Berlin.

Friederike Klein

Bericht von der Jahrestagung von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH vom 14. bis 18. Oktober 2016 in Leipzig

reicht. Diskutiert wird, ob die Fludarabin-Applikation die Ursache war. „Wir müssen aber ehrlicherweise sagen, dass wir nicht wissen, woher die neurologischen Symptome kommen“, erklärte Borchmann. Es könne sein, dass sie durch das Konstrukt selbst ausgelöst wurden. Bisher seien es aber zu wenig Patienten, als dass man sicher sein könne, dass dem tatsächlich so ist.

Forschung an bispezifischen Antikörpern intensiviert

T-Zellen sind wahrscheinlich mit Abstand die wirksamsten Immuneffektoren, lautete die Einschätzung von Ralf Bargou, Würzburg. Eine der vielen Möglichkeiten, mithilfe von T-Zellen Tumoren besser zu bekämpfen, sind bispezifische Antikörperkonstrukte. Die Wirksamkeit solcher Konstrukte liege nicht nur an der Antigenselektion, sondern auch daran, dass sie relativ klein seien und dadurch mit den beiden Molekülaranen einen geringen Abstand zwischen T- und Tumorzelle gewährleisten.

perkonstrukt. Die Wirksamkeit solcher Konstrukte liege nicht nur an der Antigenselektion, sondern auch daran, dass sie relativ klein seien und dadurch mit den beiden Molekülaranen einen geringen Abstand zwischen T- und Tumorzelle gewährleisten.

Beispiel B-Vorläufer-ALL

Ein solches bispezifisches Antikörperkonstrukt ist Blinatumomab. Blinatumomab ist gegen den Marker CD19 auf normalen und malignen B-Zellen gerichtet. CD19 ist für das Überleben maligner Zellen wichtig. Zugelassen ist Blinatumomab bereits zur Therapie von Erwachsenen mit akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL), die Philadelphia-Chromosom(Ph)-negativ sind und bei denen eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung besteht.

Der Effekt der Therapie – etwa auf das Gesamtüberleben – ist dosisabhängig. Nach Angaben von Bargou gibt es einzelne Patienten, die inzwischen länger als acht Jahre in Remission sind. Möglicherweise sei dies ein kurativer Ansatz. Bei Lymphomen und etwa der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) liegen die Ansprechraten zwischen 40 % und 80 %. Das hänge sehr stark von der Zahl der Blasten – also der Tumormasse – und der Zahl der Vortherapien ab.

Kombination von Antikörpern und Checkpointblockade?

Da die Behandlung mit bispezifischen Antikörpern zur vermehrten Synthese von Checkpointmolekülen führt, könnte künftig die Kombination der Antikörper mit Checkpointinhibitoren sinnvoll sein. Erste Phase-I-Studien mit diesem Konzept liefen bereits beim Hodgkin-Lymphom, so Bargou. Aufgrund der vielen beteiligten zellulären Faktoren sind die Kombinationsmöglichkeiten entsprechend groß. Für künftige zielgerichtete Therapiestrategien wird es seiner Ansicht nach unumgänglich sein, komplexe immunologische und Genomanalysen vorzunehmen.

Wie Bargou berichtete, gibt es erste Hinweise, dass das Prinzip der bispezifischen Antikörper nicht nur mit dem Marker CD19 funktioniert, sondern auch mit anderen Markern sowie bei soliden Tumoren.

Mit Immuntherapiestrategien gegen CML

So wie bei der ALL oder dem multiplen Myelom versuchen Hämatonkologen, auch bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) das körpereigene Immunsystem zur Behandlung der Krankheit zu nutzen. Ein Weg führt dabei über Interferon-alpha (IFN-alpha), das vom Immunsystem etwa zur Bekämpfung von Infektionen genutzt wird. Interferone haben pleiotrope Effekte, wie Dominik Wolf, Bonn, berichtete. Dazu gehörten unter anderem myelosuppressive, aber eben auch immunaktivierende Eigenschaften. Bei der CML habe gezeigt werden können, dass Interferone auch einen Einfluss auf die „immunologische Sichtbarkeit“ der Leukämiezellen haben. Inzwischen gebe es mehrere Studien, in denen die Kombinationstherapie aus IFN-alpha plus Tyrosinkinaseinhibitoren geprüft werde. Ein Beispiel sei die NORDIC-CML-Studie, in der der Tyrosinkinaseinhibitor Dasatinib eingesetzt werde.

Mit vielen Daten der deutschen CML-Studiengruppe sei gezeigt worden, dass durch solche Kombinationstherapien ein tiefes molekulares Ansprechen – also die starke Reduktion des BCR-ABL-Gens – möglich sei.