

## Zielgerichtete Medikamente bei metastasierenden Tumoren

**Krebsmetastasen sind oft resistent gegenüber der Therapie des Primärtumors. Genomweite Analysen der Mutationsmuster im Primärtumor und seinen Metastasen geben Hinweise auf die Aggressivität des Krebses und können helfen, die besten verfügbaren Mittel zur weiteren Behandlung zu finden, wie Heidelberger Wissenschaftler in einer klinischen Studie über die molekulare Evolution von Nierenkrebs aufzeigen.**



Prof. Dr. rer. nat. Holger Sültmann, DKTK-Professor und Leiter der Abteilung für Krebsgenomforschung am DKFZ und NCT in Heidelberg  
© DKFZ

Mit etwa 9.500 Neuerkrankungen pro Jahr in der männlichen und 5.500 in der weiblichen Bevölkerung Deutschlands gehört Nierenkrebs – im Vergleich zu Brustkrebs, Prostata-, Darm- oder Lungenkrebs – zu den weniger häufigen Tumorerkrankungen. Die weitaus meisten Nierentumoren gehören zum Typ der Klarzell-Nierenzellkarzinome („clear cell renal cell carcinoma“, ccRCC). Deren Prognose ist vor allem dann ungünstig, wenn sich Metastasen gebildet haben, was bei etwa 30 Prozent der Patienten mit ccRCC der Fall ist. Seit der Einführung zielgerichteter Krebstherapien („targeted therapies“) – die an für das Wachstum von Tumorzellen erforderlichen Zielstrukturen wie Rezeptoren von Wachstumsfaktoren und Signalübertragungsketten angreifen – ist die mittlere Überlebenszeit von ccRCC-Patienten mit Metastasen von neun Monaten auf inzwischen über 30 Monate angestiegen. „Metastasierter Nierenkrebs lässt sich heute bei vielen Patienten besser kontrollieren als früher“, erklärte der Heidelberger Genetiker Prof. Dr. rer. nat. Holger Sültmann. „Auch

wenn Resistenzen entstehen – was leider bei den meisten Patienten nach einer gewissen Zeit der Fall ist – lässt sich mit zielgerichteten Therapeutika gut gegensteuern, wenn das passende Medikament bekannt ist“.

# Molekulare Evolution von Nierenkrebs

Sültmann erforscht mit seinem Team im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) in Heidelberg die Veränderungen des Genoms und der Expression von Genen in Krebszellen. Seit 2014 untersucht er zusammen mit dem Arzt und Wissenschaftler Dr. Carsten Grüllich vom NCT und weiteren Kollegen aus dem Universitätsklinikum Heidelberg in einer klinischen Studie namens MORE („Molecular Renal Cancer Evolution“ – Molekulare Evolution von Nierenkrebs), welche Medikamente verwendet werden können, wenn Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), die man als zielgerichtete Therapeutika bei metastasiertem ccRCC eingesetzt hatte, nicht mehr wirken. Wie die Forscher in der Zeitschrift „Oncotarget“ schrieben, beruht die erworbene TKI-Resistenz auf heterogenen Zellen innerhalb des Tumors, die als resistente Subklone metastasieren.

In der MORE-Studie wurde nun erstmals bei Patienten, die mit TKI bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom behandelt worden waren, nicht nur das komplette genetische Profil des Ursprungstumors analysiert, sondern auch von Metastasen, die sich trotz Behandlung in anderen Organen entwickelt hatten, betonte Grüllich. Von den vielen hundert

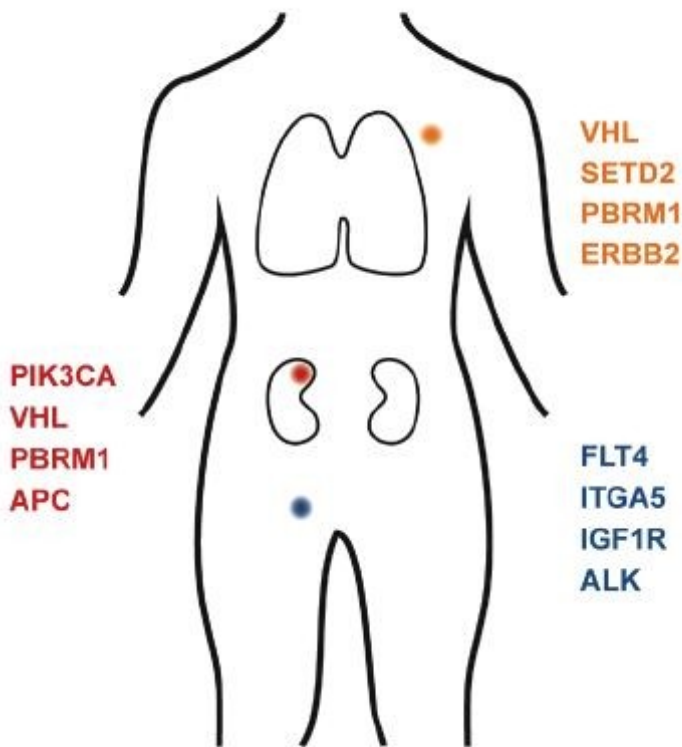
Veränderungen in der DNA-Sequenz, welche die Forscher in den Krebszellen nachweisen konnten, war nur eine sehr geringe Anzahl gemeinsam in Primär- und Sekundärtumoren vorhanden. So hatte ein Patient, bei dem sich Metastasen im Darmbein und in der Brustwand entwickelt hatten, unter insgesamt 1.445 identifizierten Mutationen nur drei, die sowohl im Primärtumor als auch in beiden Metastasen identisch waren. In besonders hohem Maße hatten sich in der Brustwand-Metastase Mutationen in bestimmten Genen angehäuft, deren Veränderungen mit Krebswachstum assoziiert sind, z. B. in den Tumorsuppressor-Genen VHL und PBRM1, sowie den Genen ERBB2 für den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor und SETD2 für eine Histon-Methyltransferase (siehe Abbildung unten).

## „Brustkrebsgene“ bei Nieren- und Prostatakarzinomen

Bei einem anderen Patienten fanden die Wissenschaftler in der Metastase eine Mutation im Gen BRCA1, die vor der Behandlung nicht vorhanden gewesen war. BRCA1 ist ein Tumorsuppressor-Gen, das für ein Protein kodiert, welches Doppelstrangbrüche in der DNA repariert; es ist als „Brustkrebsgen“ bekannt geworden, weil bei Frauen mit Mutationen in diesem Gen das Risiko einer Brustkrebserkrankung dramatisch erhöht ist. Genetisch verändertes BRCA1 und das nah verwandte



PD Dr. med. Carsten Grüllich, Leiter der Sektion translationale Uro-Onkologie, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg  
© NCT Heidelberg



Identifizierte Mutationsmuster im Primärtumor und in den Metastasen.  
 © H.Sültmann, C. Grüllich, DKFZ/NCT

BRCA2 sind aber auch an der Entwicklung von Eierstock- und Prostatakrebs – möglicherweise auch von Darm- und Pankreaskrebs – beteiligt. „Bei einigen dieser Krebsarten wird der Wirkstoff Olaparib erfolgreich eingesetzt, um die Krebszellen an der DNA-Reparatur zu hindern und so in den programmierten Zelltod zu treiben“, sagte Sültmann. Olaparib blockiert die Poly(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP), ein an der Reparatur von DNA beteiligtes Enzym.

Für Prostatakarzinome mit defekten BRCA1- oder BRCA2-Genen konnte die Wirksamkeit von PARP-Hemmern jetzt in einer von Prof. Dr. Stefan Duensing geleiteten interdisziplinären Studie gezeigt werden, an der neben der Urologischen Universitätsklinik und dem NCT auch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Heidelberg beteiligt war. „Bei Patienten mit Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2 kommt es zu einem vergleichsweise frühen Ausbruch der Krankheit und einem sehr raschen, oft tödlichen Verlauf“, erläuterte Duensing, Leiter der Sektion Molekulare Onkologie der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg. „Erste Behandlungen der betroffenen Patienten mit einem PARP-Hemmer konnten die Patienten zwar nicht heilen, aber ihre Lebensqualität deutlich verbessern.“ Durch Analyse der Mutationen lassen sich Prostatakarzinome in genomische Gruppen mit unterschiedlichem Krankheitsverlauf einteilen, für die unterschiedliche Behandlungsoptionen infrage kommen. Bisher waren Patienten mit Prostatakrebs meist auf ähnliche Weise behandelt worden, doch „im klinischen Alltag haben wir gesehen, dass sich die Patienten deutlich unterscheiden, wir hatten also schon lange einen Verdacht“, erklärte Prof. Dr. Markus Hohenfellner, der Ärztliche Direktor der Urologischen Universitätsklinik Heidelberg.

Prinzipiell ist auch bei Nierenkrebspatienten mit Mutationen im BRCA1-Gen, wie sie in der MORE-Studie nachgewiesen wurden, an eine Therapie mit PARP-Inhibitoren zu denken. Grüllich betonte aber, dass neben zielgerichteten molekularen Therapien auch weitere Behandlungsmöglichkeiten

wie zum Beispiel eine Immuntherapie in Betracht gezogen werden müssen. Auch sollten die jetzt vorgelegten Ergebnisse mit einer größeren Patientenzahl bestätigt werden, bevor Mutationsmuster der Metastasen als Bestandteil der Therapieplanung eingesetzt werden können.

#### **Publikationen:**

Dietz S, Sültmann H, Du YJ, Reisinger E, Riedi AL, Volckmar A-L, Stenzinger A, Schlesner M, Jäger D, Hohenfellner A, Duensing S, Grüllich C, Pahernik S (2017): Patient-specific molecular alterations are associated with metastatic clear cell renal cell cancer progressing under tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncotarget* May 23. doi:10.18632/oncotarget.18200

Nientiedt C, Tolstov Y, Volckmar A-L, Endris V, Bonekamp D, Haberkorn U, Jäger D, Sültmann H, Stenzinger A, Hohenfellner M, Grüllich C, Duensing S (publ. 29 September 2016): PARP inhibition in BRCA2-mutated prostate cancer. *Annals of Oncology*, Vol. 28, Issue 1, 1 January 2017, pp. 189-191.

---

### **Fachbeitrag**

18.01.2018

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

### **Weitere Informationen**

Priv.-Doz. Dr. Carsten Grüllich

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 460

69120 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221 5637125

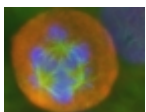
Fax: +49 (0)6221 56 5318

E-Mail: carsten.gruellich(at)med.uni-heidelberg.de

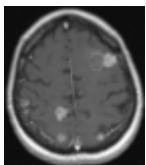
► [Nationales Centrum für Tumorerkrankungen \(NCT\)  
Heidelberg](#)

---

### **Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers**



Krebserkrankungen – Grundlagenforschung, Erfolge und Trends



Metastasierung von Tumoren



Mit molekularer Diagnostik zur Biomarker-basierten personalisierten Therapie

Krebs

Personalisierte Medizin

Metastasen

Enzym

Rezeptor

Brustkrebs

Therapie

Immuntherapie

Wirkstoff

Krebsimmuntherapie