

ZIRKULIERENDE TUMOR-DNA ALS SCHLÜSSEL-TECHNOLOGIE

LUKAS WEISS &
MICHAEL GNANT



Foto: © iStockphoto / Konstantin Kolosev

Krebszellen weisen zumeist Veränderungen ihrer Erbsubstanz (DNA) auf, sogenannte Mutationen. Wenn Krebszellen absterben, geben sie Bruchstücke ihrer DNA in den Blutstrom ab. Durch neue molekularbiologische Methoden kann man diese Mutationen aus wenigen Millilitern Blut nachweisen, was Aufschluss über die Beschaffenheit der Krebserkrankung geben und gezielte Therapieansätze ermöglichen kann.

Mutationen einer Krebserkrankung können sich im Laufe der Zeit verändern bzw. neu hinzukommen und zusätzlich kann sich in ein und demselben Menschen der eine „Krebsknoten“ von einem anderen deutlich unterscheiden. Im Gegensatz zur Gewebeprobe aus einem einzelnen „Krebsknoten“ kann die Untersuchung der ctDNA aus dem Blut ein ganzheitlicheres Bild der Erkrankung zeichnen.

Zirkulierende Tumor-DNA

Neue Untersuchungen bei metastasiertem Darmkrebs haben gezeigt, dass die zusätzliche Untersuchung der ctDNA wichtige Informationen liefern kann, welche Patient:innen besonders von einer speziellen Behandlungsart profitieren (in diesem Fall einer sogenannten anti-EGFR basierten Therapie). Eine exakte Krankheits-Charakterisierung – sei es über eine Gewebeprobe oder mittels ctDNA – ist auch beim Darmkrebs essenziell, da zunehmend mehr gezielte Therapieformen für spezielle Untergruppen zur Verfügung stehen: von Signalweghemmern im Falle einer BRAF-Mutation, über spezielle Therapien bei starker Ausprägung von HER2 an der Krebszelloberfläche, bis hin zur Immuntherapie bei Mikrosatelliten-Instabilität.

DIE SCHWIERIGKEIT WAR BISLANG ZU ERKENNEN, WER TATSÄCHLICH EINE ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE BENÖTIGT UND WER NICHT.

Zusätzlich könnte die ctDNA Analyse auch die Art und Weise revolutionieren, wie wir Darmkrebs-Patient:innen mit lokalisierter Erkrankung (d.h. die Erkrankung hat noch nicht gestreut) behandeln: Neben der unerlässlichen Operation kann eine nachfolgende (sogenannte adjuvante) Chemotherapie in vielen Fällen einen Krankheitsrückfall verhindern.

Eine Reihe von Untersuchungen belegen, dass Patient:innen, bei denen nach der Operation im Blut noch ctDNA nachgewiesen wurde, ein sehr hohes Risiko für einen Krankheitsrückfall aufweisen, während Patient:innen ohne derartigen ctDNA Nachweis keine oder kaum Rückfälle erfahren. Basierend auf diesen Erkenntnissen untersucht eine Reihe klinischer Studien die Möglichkeit einer Therapie je nach Vorliegen von ctDNA nach der Operation: Wenn keine ctDNA nachgewiesen wird, wird auf die adjuvante Chemotherapie vollständig verzichtet. Wenn ctDNA hingegen nachweisbar ist, wird die Therapie intensiviert bzw. werden neue Therapiekombinationen untersucht, um derart letztendlich mehr Patient:innen heilen zu können.

Die Auswirkungen auf den klinischen Alltag wären jedenfalls enorm, denn alleine am Beispiel des Darmkrebs im Stadium III könnte sich die Indikation einer adjuvanten Chemotherapie von derzeit 100% der Patient:innen auf ca. 30% reduzieren.

CIRCULATE Studie

Auch wir von der österreichischen Studiengruppe ABCSG beschäftigen uns intensiv mit dem Thema der ctDNA und ermöglichen an vielen Zentren bereits die Teilnahme an der internationalen CIRCULATE Studie bei Darmkrebs im Stadium II. Diese Studie untersucht, ob mit einer adjuvanten Chemotherapie bei einem relevanten Anteil an Patient:innen mit nachweisbarer ctDNA ein Rückfall verhindert werden kann. Es soll auch der Vorhersagewert der ctDNA in Bezug auf das Rückfallrisiko ohne Chemotherapie überprüft werden. Darüber hinaus sind wir äußerst bestrebt, weitere innovative Therapieansätze für Darmkrebs-Patient:innen in Österreich im Rahmen von klinischen Studien zu ermöglichen. /