

PROJEKTFÖRDERUNG



Für das Projekt „Molekulare Risikostratifizierung pädiatrischer Medulloblastome“ unter der Leitung von Dr. Stefan Pfister, Heidelberg, hat die Deutsche Kinderkrebsstiftung im Jahr 2008 einen Fördermittelbetrag in Höhe von 181.800 EUR bereitgestellt. Förderzeitraum 2 Jahre, DKS 2008.06

Stefan Pfister

Präzisere Diagnose, gezieltere Therapie

Molekulare Marker eröffnen neue Wege bei der Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter



Noch vor 50 Jahren konnten weniger als fünf Prozent aller Kinder, die an Krebs erkrankten, geheilt werden. Heute sind es mehr als 75 Prozent. Zu diesem Erfolg hat sicher erheblich die molekularbiologische Forschung beigetragen, die sich unter anderem mit den Ursachen für die Entstehung, Ausbreitung und Streuung von Krebserkrankungen auf molekularer Ebene befasst.

Zu ihren Resultaten zählen beispielsweise molekulare Marker, die bei Leukämieerkrankungen im Kindesalter eine Voraussage erlauben, wie intensiv die Behandlung eines bestimmten Patienten sein muss, um einerseits den größtmöglichen Therapieerfolg zu erzielen und gleichzeitig möglichst wenig dauerhafte Schäden zu hinterlassen. Auch für Hirntumoren des Kindesalters konnten mittlerweile solche molekularen Marker identifiziert werden. Sie lassen auf eine individuellere, zielgerichtete Therapie hoffen.

Viele Arten von Krebserkrankungen, die im Kindesalter auftreten, sind in den letzten Jahrzehnten heilbar geworden. Insgesamt haben sich die Heilungsraten von weniger als fünf Prozent in den 1960er Jahren auf mehr als 75 Prozent in heutiger Zeit verbessert. Dies liegt einerseits daran, dass verschiedene Therapiemöglichkeiten kombiniert und optimiert werden konnten, andererseits hat sich unser Wissen über die molekularbiologischen Veränderungen, die den einzelnen Tumoren zugrunde liegen, immens vergrößert.

Bei den Blutkrebserkrankungen (Leukämien) des Kindesalters werden beispielsweise schon seit Jahren erfolgreich „molekulare Marker“ eingesetzt. Mit ihnen lässt sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose relativ präzise voraussagen, wie ein Patient auf die Behandlung ansprechen wird. Potenziell jedes Gen oder dessen Genprodukt kann als molekularer Marker verwendet werden. Sie werden herangezogen, um bei Leukämiepatienten die Intensität der Therapie zu steuern: Patienten, deren Tumorzellen ein ungünstiges Markerprofil zeigen, werden bereits ab Diagnosestellung intensiver behandelt, etwa mit einer intensiveren Chemotherapie, an die sich unmittelbar eine Stammzelltransplantation anschließt. Bevor solche molekularen Marker etabliert waren, hatten diese Patienten mit einer Standard-Risiko Behandlung nur geringe Über-

lebenschancen. Molekulare Marker können umgekehrt aber auch dazu beitragen, die Therapieintensität bei bestimmten Leukämiepatienten zu reduzieren, ohne dass deren Heilungsaussichten dadurch vermindert werden. Mit der Reduktion sind jedoch Langzeit-Nebenwirkungen zu verringern oder sogar zu vermeiden.

Es gibt allerdings immer noch Tumorarten des Kindesalters, die mit vergleichsweise schlechten Heilungsraten einhergehen. Dazu zählen leider auch die Hirntumoren. Bezüglich der Sterblichkeit haben sie in den letzten Jahren mit den Leukämien, der weitaus größten Gruppe von bösartigen Erkrankungen des Kindesalters, gleichgezogen – obwohl Hirntumoren bei Kindern nur etwa halb so häufig vorkommen. So kommt es, dass die Krebssterblichkeit im Kindesalter heute zunehmend von Hirntumoren und anderen



Abbildung 1: Arbeitsgruppe Molekulargenetik kindlicher Hirntumoren

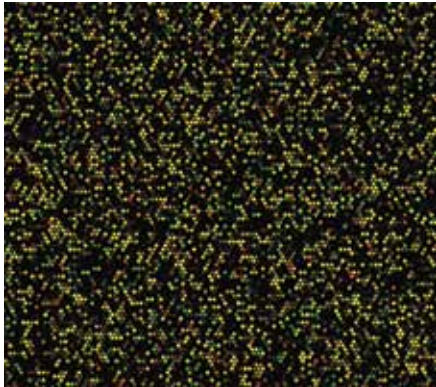


Abbildung 2: Ausschnitt aus einem DNA-Chip, mit dessen Hilfe genomweit nach genetischen Veränderungen in der Tumor-DNA gesucht werden kann.

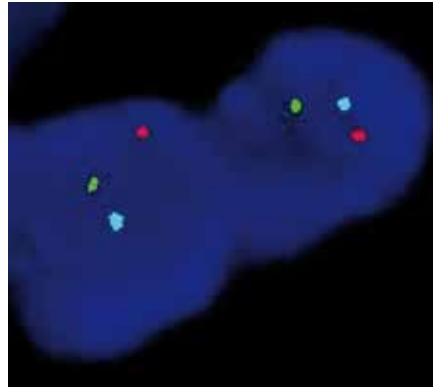


Abbildung 3: Beispiel für einen Tumor, der eine Kopie von Chromosom 6 verloren hat. Alle 3 Sonden (die grüne, die rote und die blaue) zeigen nur ein Signal statt der üblichen zwei. Die verwendete Methode heißt übrigens Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder abgekürzt FISH und wurde von Prof. Peter Lichter, dem Leiter unserer Abteilung, entwickelt.

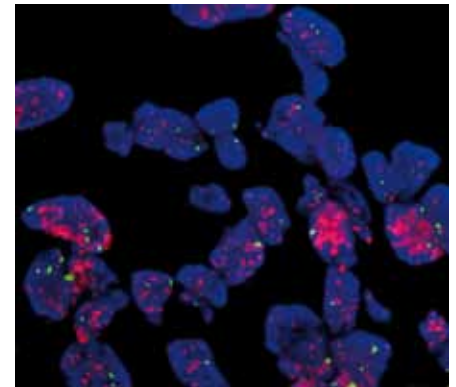


Abbildung 4: FISH-Untersuchung eines Tumors mit einer Vervielfältigung des MYC-Gens. Hier sieht man pro Zelle unzählige Kopien dieses Gens (in rot), bei nur zwei Kopien der (normalen) Referenzprobe (grün).

selteneren Krebsarten bestimmt wird. Es ist deshalb wichtig, für Hirntumoren ebenso verlässliche Prognosemarker wie für die Leukämien zu identifizieren.

Ein wichtiges Ziel unserer Arbeitsgruppe „Molekulargenetik kindlicher Hirntumoren“ (Abbildung 1) – sie ist eine Art „joint venture“ zwischen der Abteilung Kinderonkologie am Universitätsklinikum Heidelberg und der Abteilung Molekulare Genetik am Deutschen Krebsforschungszentrum – ist es, verlässliche Prognosemarker in Hirntumoren zu identifizieren und in die klinische Praxis einzuführen, damit auch Kinder, die an einem Hirntumor erkranken, von unserem neuen molekularbiologischen Wissen und Methodenspektrum profitieren können.

Beim sogenannten Medulloblastom, dem häufigsten bösartigen Hirntumor im Kindesalter, ist es uns in einem von der Deutschen Kinderkrebsstiftung großzügig geförderten Projekt gelungen, ein Modell zur Aufteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen zu erarbeiten: Zunächst haben wir 80 Tumorproben über das ganze Genom mittels DNA-Chips (Abbildung 2) auf DNA-Kopienzahlveränderungen untersucht, d.h. auf Regionen im Genom, die anstatt in den normalen zwei Kopien entweder nur in einer Kopie oder in mehreren (drei, vier oder mehr) Kopien vorliegen. Diese Veränderungen haben wir dann mit dem Überleben der Patienten korreliert und uns nach dem, wie wir sagen, prognostischen Wert, die interessantesten Marker herausgesucht. Anhand von vier solcher molekularer Marker können wir nun die Heilungschancen eines Patienten, der an einem Medulloblastom erkrankt ist, bereits bei der Diagnose ziemlich genau vorhersagen. So haben Medulloblastom-Patienten, in deren Tumorzellen eine der beiden üblicherweise vorhandenen Kopien von Chromosomen 6 während der Tumorentstehung verloren gegangen ist, eine sehr gute Heilungschance (Abbildung 3). Von 340 Patienten, die wir bislang in unserer Studie untersucht haben, wiesen 36 diese charakteristische Veränderung im Tumorgewebe auf: All diese Patienten haben bislang ihre Erkrankung überlebt, die meisten bereits mehr als fünf Jahre, sodass es bei diesen Patienten schon recht unwahrscheinlich ist, dass der Tumor noch einmal zurückkommen wird, dass der Patient ein Tumor-Rezidiv erleiden wird, wie wir Ärzte es ausdrücken. Patienten hingegen, bei denen im Tumor drei Kopien des langen Armes von Chromosom 6 vorliegen (statt der üblichen zwei Kopien), haben eine ungünstige Prognose:

Vier von fünf Patienten mit dieser Konstellation verstarben bislang innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung. Ähnliches gilt auch für Patienten, deren Tumorzellen eine Vervielfältigung (Amplifikation) eines der beiden Krebsgene (Onkogene) „c-MYC“ oder „n-MYC“ aufweisen (durchschnittlich jeweils mehr als vier Kopien dieses Gens pro Tumorzelle; Abbildung 4). Mithilfe unserer neuen molekularen Marker können diese Patienten in Zukunft von Anfang an als Hochrisikopatienten identifiziert und entsprechend intensiver behandelt werden. Entsprechende Studien sind in Vorbereitung. Ohne die molekulargenetische Information wäre eine solche Entwicklung nicht möglich gewesen. Auch Zugewinne des langen Armes von Chromosom 17 in Tumorzellen gehen mit einer weniger guten Gesamtprognose einher: Diese Patienten bilden eine Gruppe mit mittlerem Risiko. Zur vierten Gruppe zählen Patienten, deren Tumoren keine der oben genannten Veränderungen aufweisen. Diese Patienten haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 Prozent und sind mit der derzeitigen Standardtherapie in aller Regel gut behandelt.

Das sich hieraus ergebende Risikostratifizierungs-Modell mit vier molekular definierten Risikogruppen wird derzeit bundesweit an praktisch allen in Deutschland neu an einem Medulloblastom erkrankten Patienten geprüft und für den Einsatz in der klinischen Routinediagnostik vorbereitet.

Die molekulargenetische Charakterisierung von Hirntumoren des Kindesalters kann also zu einer wesentlich präziseren Einteilung der Patienten in Gruppen mit unterschiedlichem Krankheitsrisiko und mit unterschiedlichen Therapiebedürfnissen beitragen. Sie kann darüber hinaus auch als Grundlage dienen, um neue, zielgerichtete Therapien zu entwickeln, die passgenau die in den Tumorzellen krankhaft veränderten zellulären Signalkaskaden hemmen. Von diesen praxisrelevanten molekularbiologischen Methoden und Erkenntnissen wird in Zukunft sicher noch viel zu lesen und zu hören sein.

Weitere Informationen erhalten Sie auch im Internet unter www.paediatrische-neuroonkologie.de oder bei gezielten Fragen unter s.pfister@dkfz.de.

Dr. Stefan Pfister
Deutsches Krebsforschungszentrum
Forschungsgruppe Molekulargenetik pädiatrischer Hirntumoren (Bo62)
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg