



Für alle, die bei Krebs mitreden wollen

www.mammamia-online.de

Die Krebsratgeber

Mamma Mia!



Präzisionsonkologie

Der Weg zu personalisierten
Behandlungsstrategien

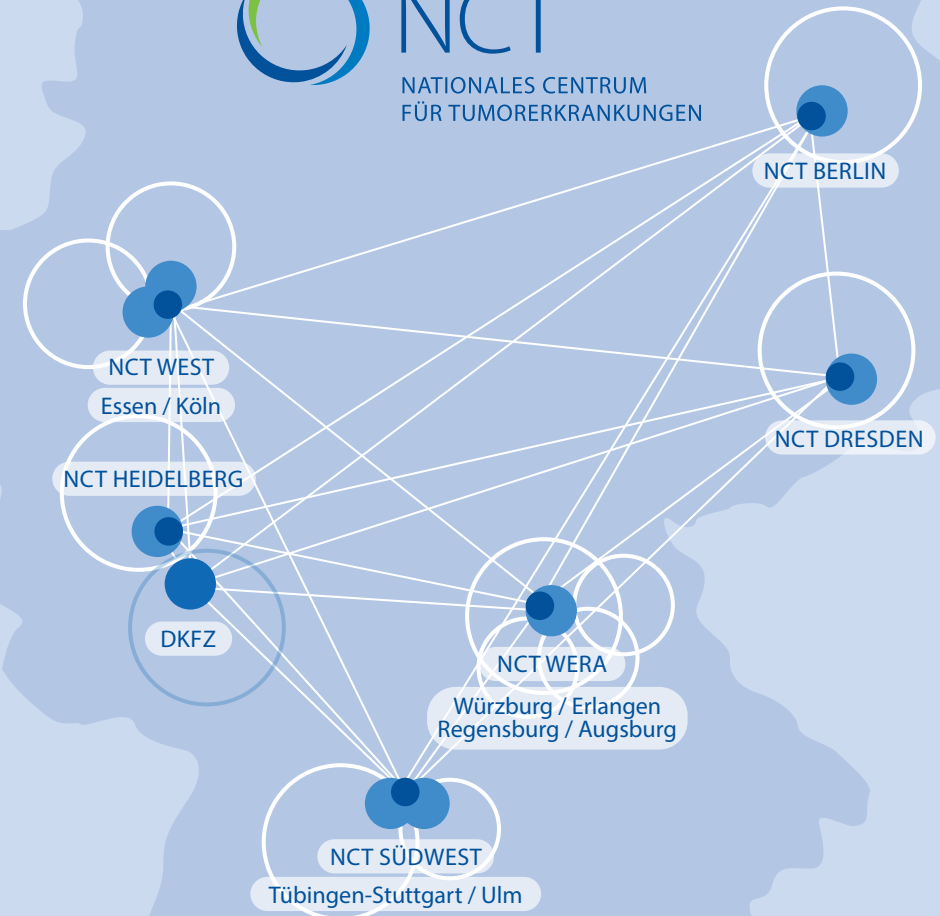
In Zusammenarbeit mit





Das Nationale Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)

Das NCT ist eine langfristig angelegte Kooperation zwischen dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), exzellenten Partnern in der Universitätsmedizin und weiteren herausragenden Forschungspartnern an verschiedenen Standorten in Deutschland: Berlin, Dresden, Heidelberg, SüdWest (Tübingen-Stuttgart/Ulm), WERA (Würzburg mit den Partnern Erlangen, Regensburg und Augsburg) und West (Essen/Köln). Der NCT Ausbau im Jahr 2023 von den ursprünglich zwei Standorten Heidelberg und Dresden auf sechs Standorte wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs angetrieben und durch die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Nordrhein-Westfalen und Sachsen unterstützt. Ziel des NCT ist, Innovationen in der Krebsforschung in Deutschland zielgerichtet und schnell in Studien zu überführen, um Krebs nach neuestem Stand der Forschung erfolgreich zu diagnostizieren und unter Beibehaltung einer hohen Lebensqualität zu behandeln. Patientinnen und Patienten sind dabei Forschungspartner auf Augenhöhe.



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Liebe Leserin, lieber Leser,

seitens der Krebsforschung gibt es seit einigen Jahren gute Nachrichten. So gelingt es Wissenschaftlern zunehmend, bestimmte Merkmale und molekulare Veränderungen von Krebszellen zu entschlüsseln und zu verstehen. Deshalb gibt es schon heute Medikamente, die bei Vorhandensein bestimmter Merkmale besonders gut wirken. Voraussetzung ist jedoch, dass überhaupt auf die Veränderungen getestet wird.

Ein entscheidender Fortschritt in diesem Zusammenhang ist die Einführung der Molekularen Tumorboards, die in spezialisierten Krebszentren angeboten werden. Es handelt sich um ein multidisziplinäres Expertengremium bestehend aus Onkologen, Molekularbiologen, Bioinformatikern, Pathologen, Genetikern und anderen Spezialisten. Trotz vielversprechender Fortschritte stehen Kliniken mit Molekularen Tumorboards aber auch vor Herausforderungen, etwa bei der Finanzierung der Therapien. So müssen Krebspatientinnen und -patienten häufig die Übernahme der Medikamentenkosten bei ihrer Krankenkasse beantragen. Wird der Antrag abgelehnt, was häufig der Fall ist, kann die Therapie in der Regel nicht durchgeführt werden. Es gibt zwar rechtliche Wege, die Kostenübernahme einzuklagen, aber nicht selten fehlt Patientinnen und Patienten die Zeit dafür. Gutachter der Krankenkassen stellen die Empfehlungen der Forscher infrage. So wird Patientinnen und Patienten einerseits eine möglicherweise wirkungsvolle Therapie vorenthalten. Andererseits kann keine Evidenz generiert werden. Daher müssen wir als Gesellschaft dringend Wege finden, wie diese Behandlungen gewährleistet werden können.

In diesem Ratgeber zur Präzisionsonkologie stellen wir anhand zweier Studien die einzelnen Schritte von der Krebsdiagnose bis hin zur Therapieempfehlung und -umsetzung vor. Auch wenn der Ablauf für Laien wie mich schwer verständlich ist, finde ich es spannend zu sehen, wie aufwendig dieses Verfahren ist und wie viele Personen darin involviert sind. Dabei müssen wir uns immer deutlich machen, dass dies erst der Anfang der personalisierten Krebstherapie ist. Das sollte uns allen Mut machen.

Ihre Eva Schumacher-Wulf

Chefredakteurin Mamma Mia! Die Krebsmagazine

Liebe Leserin, lieber Leser,

wir freuen uns, Ihnen großartige Neuigkeiten für unsere Brustkrebspatientinnen und -patienten mitteilen zu können! Nach intensiven und erfolgreichen Verhandlungen ist es gelungen, unsere bewährten und wegweisenden translationalen Brustkrebsprogramme in Heidelberg – CATCH und COGNITION für personalisierte Diagnostik sowie COGNITION-GUIDE für maßgeschneiderte Therapien – zukünftig noch mehr Betroffenen zugänglich zu machen. Dank der Strukturen die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden und der bundesweiten Erweiterung des NCT im Rahmen der Nationalen Dekade gegen Krebs auf neue Standorte („One NCT“) können diese Programme nun auch an zusätzlichen Zentren etabliert werden. Die Zusammenarbeit in der Brustkrebsforschung und -behandlung auf nationaler Ebene wird dadurch gestärkt und bietet neue Chancen für eine breitere Anwendung der personalisierten Onkologie.

Die Vorteile dieser Programme sind bereits in ersten wissenschaftlichen Publikationen überzeugend nachgewiesen. Wir haben gezeigt, dass wir für viele Betroffene einen Benefit erreichen können, wenn wir das medizinisch Mögliche voll ausschöpfen. In der Praxis sind diese Möglichkeiten oft noch keine etablierten Therapiewege („Off-Label-Use“), sodass sie außerhalb von klinischen Studien noch nicht von den Krankenversicherungen finanziert werden. Mit unseren Studien CATCH, COGNITION und COGNITION-GUIDE sollen umfangreiche Daten erfasst werden, die die Etablierung dieser neuen Therapien ermöglichen und letztendlich auch von den Krankenkassen übernommen würden.

In diesem Ratgeber finden Sie eine ausführliche Beschreibung unserer Programme zur Präzisionsonkologie bei Brustkrebs. Außerdem haben wir für Sie eine Übersicht über die Klinikstandorte zusammengestellt, die diese wegweisenden Studien zukünftig anbieten.

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss (oben)

Sektionsleiter Gynäkologische Onkologie NCT Heidelberg

Dr. Verena Thewes (mitte)

Leiterin Brustkrebs Präzisionsonkologie-Studien

Prof. Dr. Peter Lichter (unten)

Geschäftsführender Direktor NCT Heidelberg



04 Editorial / Vorwort

1. Zielgerichtete Krebsmedizin

08 Der Weg zu personalisierten Behandlungsstrategien

Dr. Christian Maurer
Dr. Verena Thewes
Prof. Dr. Nina Ditsch
Prof. Dr. Michael Hallek

2. Auf der Suche nach Biomarkern

16 Die Tumor-Genom-Sequenzierung im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Dr. Katrin Pfütze

20 Molekulare Analyse von Genomen und Transkriptomen

Dr. Angela Schulz
Dr. Stephan Wolf

3. Interpretation der Tumoranalyse

22 Auf der Suche nach optimalen und realistischen Behandlungsvorschlägen

Dr. Mario Hlevnjak
Prof. Dr. Sabine Heublein
Prof. Dr. Peter Fasching

4. Das Molekulare Tumorboard

28 Der Weg der Analysen aus dem Labor in die Klinik

Dr. Carlo Fremd
Dr. Mario Hlevnjak
Prof. Dr. Andreas Hartkopf
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

5. Shared-Decision-Making

36 Die gemeinsame Therapieentscheidung im Arzt-Patienten-Gespräch

Eva Schumacher-Wulf
Renate Haidinger
Prof. Dr. Stephan Seitz
Prof. Dr. Pauline Wimberger

6. Therapieumsetzung/ Kostenübernahme

40 Zugang zu zielgerichteten Therapien – Wer erstattet die Kosten der Behandlung?

Dr. Constantin Pixberg
Eva Schumacher-Wulf
Prof. Dr. Achim Wöckel

44 Off-Lable-Use-Antrag – Ein Weg zu innovativen Krebstherapien

Nils Hußmann
Eva Schumacher-Wulf

7. Ergebniskontrolle

52 Wie werden die Ergebnisse der Studie evaluiert?

Dr. Lars Buschhorn
Prof. Dr. Richard Schenk
PD Dr. Anja Welt
Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer
Prof. Dr. Wolfgang Janni

8. Begleitprogramme/ Ausblick

56 Wissenschaftliche Begleitprogramme und ihre Bedeutung für die Krebsforschung

Dr. Celina Wagner
Prof. Dr. Peter Lichter
Prof. Dr. Andreas Trumpp

Autoren

60 Autorenverzeichnis



Gendergerechte Sprache

Der besseren Lesbarkeit halber verwenden wir im Ratgeber bei den Berufsbezeichnungen in der Regel den generischen Plural. Da es sich bei der Mehrheit der Betroffenen um Frauen handelt, verwenden wir hier zumeist die weibliche Form. Selbstverständlich sind aber immer alle Menschen gemeint. Wir hoffen auf Ihr Verständnis!

Der Weg zu personalisierten Behandlungsstrategien

Im Unterschied zur Chemotherapie, die recht unspezifisch schnell teilende Zellen angreift, steht die zielgerichtete oder personalisierte Krebsmedizin für eine maßgeschneiderte Therapieform, die auf bestimmte Angriffspunkte im individuellen Tumor ausgerichtet ist.

Auch für das Mammakarzinom sind seit einiger Zeit zielgerichtete Substanzen zugelassen. Hierunter fallen Antikörper (wie beispielsweise anti-HER2-Antikörper oder Immun-Checkpoint-Inhibitoren) und sogenannte kleine Moleküle, die in das Zellinnere eindringen (wie beispielsweise die PARP-Inhibitoren, CDK4/6-Inhibitoren oder Tyrosinkinasehemmer). In der modernen Krebsforschung wird kontinuierlich geprüft, ob bei Patientinnen und Patienten mit frühem und fortgeschrittenem Brustkrebs weitere Angriffspunkte identifiziert und gezielt behandelt werden können.

Exemplarisch werden im Folgenden zwei Studienkonzepte vorgestellt, die eine Optimierung der personalisierten Brustkrebsbehandlung zum Ziel haben – zum einen bei einer frühen Brustkrebserkrankung, wenn ein hohes Rückfallrisiko vorliegt (COGNITION und COGNITION-GUIDE), und zum anderen im metastasierten Krankheitsstadium (CATCH).

Früher Brustkrebs: Die Diagnostik- und Therapie- Studien COGNITION und COGNITION-GUIDE

Die COGNITION-Studie richtet sich an Patientinnen und Patienten mit einer Brustkrebserkrankung in einem frühen Stadium (nicht metastasiert), die vor einer geplanten Operation mit einer Chemotherapie behandelt werden. Im Rahmen der COGNITION-Studie findet bei schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie eine genetische Analyse des Tumors statt, um Veränderungen zu identifizieren, die zielgenau behandelt werden können. Optimalerweise findet der Studieneinschluss vor Beginn der initialen prä-operativen (neoadjuvanten) Chemotherapie statt, kann jedoch auch noch bei schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie vor oder sogar nach der Operation erfolgen.

In der nachgeschalteten Behandlungsstudie COGNITION-GUIDE soll untersucht werden, ob bei Brustkrebspatientinnen und -patienten mit einem hohen Rückfallrisiko durch eine zusätzliche, durch das individuelle genetische Profil geleitete Therapie eine weitere Verbesserung des Behandlungsergebnisses erreicht und ein Rezidiv, also ein Wiederauftreten der Erkrankung, verhindert werden kann. Ein Studieneinschluss in die COGNITION-GUIDE Studie findet nach der Standardtherapie statt, welche im Anschluss an die Operation empfohlen wird. Die zielgerichtete Therapie wird nach der Brustkrebsoperation und der anschließenden Standardtherapie durchgeführt und dauert zwölf Monate. Für die Auswahl der individuell angepassten Therapie nutzt die Studie Informationen aus der molekularen Analyse, welche im Rahmen der COGNITION-Studie durchgeführt wird.

COGNITION-Studie



Neoadjuvante

Wie erfolgt die Anmeldung für COGNITION und COGNITION- GUIDE?

Bei Interesse an der Teilnahme können sich Interessierte zur Prüfung eines möglichen Studieneinschlusses an eines der teilnehmenden Zentren in Wohnortnähe wenden. Eine Übersicht finden Interessierte unter → t1p.de/nct-heidelberg-fuer-patienten



Welche Teilnahmebedingungen bestehen?

Eine Teilnahme an der COGNITION-Studie kann geprüft werden, falls Brustkrebs in einem frühen, das heißt nicht metastasierten Stadium diagnostiziert wurde und eine neoadjuvante Chemotherapie, also eine Chemotherapie vor der Operation, geplant ist. Falls bereits ein nicht hinreichendes Ansprechen auf diese neoadjuvante Therapie festgestellt wurde, ist ein Studieneinschluss auch vor oder sogar nach der Operation möglich. Eine Grundvoraussetzung für die Teilnahme an der COGNITION-GUIDE-Therapiestudie ist eine durchgeführte genetische Analyse des Tumors im Rahmen des COGNITION-Programms. Weiterhin sind das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie und die Art des Brustkrebses entscheidend für eine mögliche Teilnahme an COGNITION-GUIDE.

Was wird benötigt?

Zum Studieneinschluss benötigt die Studienzentrale einen aktuellen Arztbrief sowie aktuelle Untersuchungsbefunde. Anhand dieser Unterlagen wird überprüft, ob in der aktuellen Erkrankungssituation eine Teilnahme an einer der Studien sinnvoll ist.

Im Rahmen eines Termins in der Sprechstunde der Gynäkologischen Onkologie an dem Studienzentrum findet eine ausführliche Information über die Studie, die damit verbundenen Untersuchungen wie eventuell weitere Biopsien sowie über die geplante Diagnostik und die genetischen Analysen des Tumors statt.

Welche Proben werden gewonnen?

Für die genetischen Untersuchungen werden idealerweise frisches Tumorgewebe und eine Blutprobe benötigt.

Bei Studieneinschluss vor der geplanten Chemotherapie findet in der Regel vor Therapieeinleitung eine erneute Biopsie des Tumors statt, um eine frische Gewebeprobe zu erhalten. Unter lokaler Betäubung wird der Tumor mit einer speziellen Nadel und Ultraschall- und/oder CT- oder MRT-Kontrolle mehrmals punktiert. Nach Abschluss der Therapie erfolgt zunächst eine klinische Kontrolle (klinische Untersuchung, sonographische und mammografische Untersuchung der Brust sowie gegebenenfalls eine MRT). Sollte sich hierbei der Verdacht ergeben, dass der Tumor noch nicht vollständig durch die Chemotherapie zurückgedrängt wurde, wird im Rahmen der COGNITION-Studie eine erneute Biopsie durchgeführt oder Gewebe während der Operation gewonnen. Letztendlich wird durch die pathologische Untersuchung des Operationsmaterials untersucht, wie der Tumor auf die bisherige Therapie angesprochen hat.

Was passiert mit den Gewebeproben und dem Blut?

Die gewonnenen Gewebeproben sowie die Blutprobe werden an das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) versendet. Zunächst wird die Tumorgewebeprobe pathologisch begutachtet, um den Gehalt an Tumorzellen festzustellen. Dieser ist ein wichtiger Anhaltspunkt, um zu entscheiden, ob die erwei-

terte molekulare Diagnostik (Tumor-Genom-Sequenzierung) durchführbar und auswertbar ist. Danach werden aus dem Tumormaterial die DNA, der Träger der Erbinformation, und die RNA, der Bauplan wichtiger Moleküle der Zelle, extrahiert. Mit der Sequenzierung werden anschließend die genetischen Codes von Tumor und gesundem Gewebe (aus der Blutprobe) bestimmt und miteinander verglichen. So können Hinweise auf eine möglicherweise erblich bedingte Erkrankung erkannt werden. Das übergeordnete Ziel des Ansatzes ist jedoch, molekulare Angriffspunkte des individuellen Tumors zu bestimmen, um entsprechende maßgeschneiderte Therapien abzuleiten.

Wer analysiert und bewertet die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen?

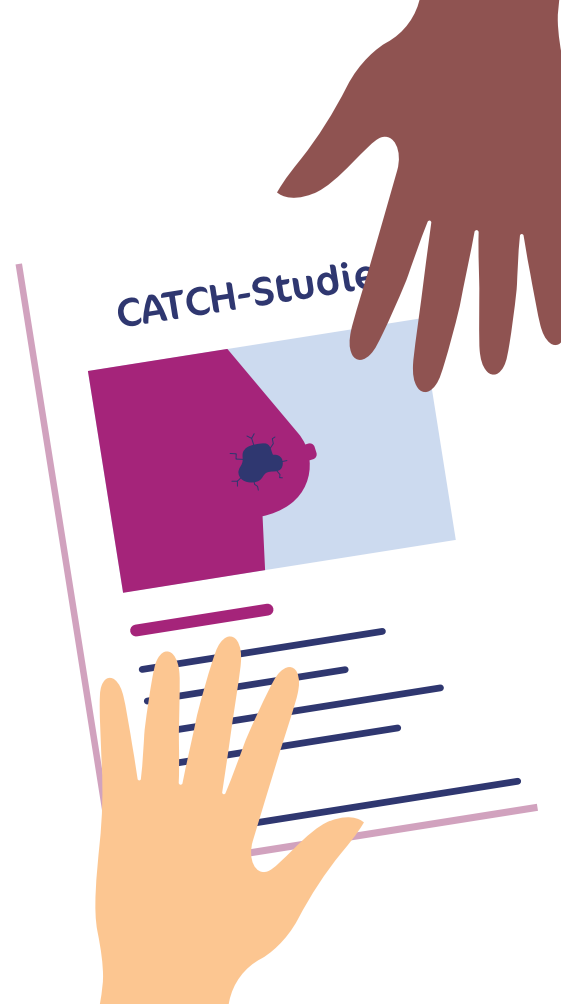
Die Analyse und Aufarbeitung der Daten sowie die Interpretation der Ergebnisse ist Teamarbeit. Letztendlich findet eine finale Abstimmung in einem Molekularen Tumorboard statt. Beteiligt sind Ärzte, Bioinformatiker, Molekularbiologen, Humangenetiker und Studienassistenten. In diesem Tumorboard wird abgestimmt, ob genetische Veränderungen gefunden wurden, die zielgenau behandelt werden können und wie hoch die Erfolgschancen einer solchen Therapie sind. Der Beschluss des Molekularen Tumorboards wird den Patientinnen von den behandelnden Ärzten mitgeteilt.

Findet eine zielgerichtete Therapie in jedem Fall statt?

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der genetischen Untersuchungen wird geprüft, ob eine Teilnahme an der COGNITION-GUIDE Studie sinnvoll und möglich ist. In der klinischen Studie stehen sechs verschiedene Medikamente als Therapie zur Verfügung. Welchem Studienarm Patientinnen und Patienten zugeteilt werden und welches Prüfmedikament sie erhalten, hängt davon ab, welche molekularen Veränderungen in dem Tumorgewebe festgestellt wurden. Sollten keine molekularen Veränderungen im Tumor festgestellt werden, die eine Zuordnung zu einem Behandlungsarm ermöglichen, werden sie in einen Beobachtungsarm der Studie eingeschlossen. Die zielgerichtete Therapie der COGNITION-GUIDE Studie beginnt einen bis drei Monate nach dem Ende der Standardtherapie, welche im Anschluss an die Operation empfohlen wird, und beträgt etwa zwölf Monate.

Fortgeschrittener Brustkrebs: Diagnostik-Studie CATCH

Die CATCH-Studie richtet sich an Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs. Auch im Rahmen dieser Studie sollen durch Analyse der individuellen Tumorbiologie genetische Veränderungen erkannt werden, die zielgerichtet behandelt werden können.



Wie erfolgt die Anmeldung für CATCH?

Bei Interesse an der Teilnahme können sich Interessierte zur Prüfung eines möglichen Studieneinschlusses an eines der teilnehmenden Zentren in Wohnortnähe wenden. Eine Übersicht finden Interessierte unter → t1p.de/nct-heidelberg-fuer-patienten



Welche Teilnahmebedingungen bestehen?

Eine Teilnahme an der CATCH-Studie kann geprüft werden, falls Brustkrebs in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde und im Rahmen der Standard-Routine-Verfahren frisches Tumorgewebe für die molekulare Diagnostik gewonnen werden kann. Ein Einschluss ist unabhängig von der Anzahl an Therapielinien, die für die metastasierte Erkrankung bereits verabreicht wurden, möglich, sollte aber immer vor Umstellung auf eine neue Therapie erfolgen, also zum Zeitpunkt eines Fortschreitens des Tumors, um dessen aktuelle Biologie zu erfassen.

Was wird benötigt?

Zum Studieneinschluss benötigt die Studienzentrale einen aktuellen Arztbrief sowie aktuelle Untersuchungsbefunde. Anhand dieser Unterlagen wird überprüft, ob in der aktuellen Erkrankungssituation eine Teilnahme an der Studie sinnvoll ist. Im Rahmen eines Termins in der Sprechstunde der Gynäkologischen Onkologie an dem Studienzentrum findet eine ausführliche Information über die Studie, die damit verbundenen Untersuchungen wie eventuell weitere Biopsien sowie über die geplante Diagnostik und die genetischen Analysen des Tumors statt.

Welche Proben werden gewonnen?

Für die genetischen Untersuchungen werden idealerweise frisches Tumorgewebe und eine Blutprobe benötigt. Unter lokaler Betäubung wird der Tumor mit einer speziellen Nadel und Ultraschall- und/oder CT-Kontrolle mehrmals punktiert.

Was passiert mit den Gewebeproben und dem Blut?

Die gewonnenen Biopsien sowie die Blutprobe werden an das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) versendet. Zunächst wird die Tumorgewebeprobe pathologisch begutachtet, um den Gehalt an Tumorzellen festzustellen. Dieser ist ein wichtiger Anhaltspunkt, um zu entscheiden, ob die erweiterte molekulare Diagnostik (Tumor-Genom-Sequenzierung) durchführbar und auswertbar ist. Danach wird aus dem Tumormaterial die DNA, der Träger der Erbinformation, und die RNA, der Bauplan wichtiger Moleküle der Zelle, extrahiert. Mit der Sequenzierung werden anschließend die genetischen Codes von Tumor und gesundem Gewebe (aus der Blutprobe) bestimmt und miteinander verglichen. So können Hinweise auf eine möglicherweise erblich bedingte Erkrankung erkannt werden. Das übergeordnete Ziel des Ansatzes ist jedoch, molekulare Angriffspunkte des individuellen Tumors zu bestimmen, um entsprechende maßgeschneiderte Therapien abzuleiten.

Wer analysiert und bewertet die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen?

Die Analyse und Aufarbeitung der Daten sowie die Interpretation der Ergebnisse ist Teamarbeit. Letztendlich findet eine finale Abstimmung in einem Molekularen Tumorboard statt. Beteiligt sind Ärzte, Bioinformatiker, Molekularbiologen, Humangenetiker und Studienassistenten. In diesem Tumorboard wird abgestimmt, ob genetische Veränderungen gefunden wurden, die zielgenau behandelt werden können und wie hoch die Erfolgchancen einer solchen Therapie sind. Der Beschluss des Molekularen Tumorboards wird den Patientinnen und Patienten von den Ärzten am NCT mitgeteilt.

Findet eine zielgerichtete Therapie in jedem Fall statt?

Wenn die gewonnenen Biopsien sowie die Blutprobe für eine Sequenzierung geeignet sind, wird ein Profil der tumorspezifischen Veränderungen erstellt. Mit Hilfe der genetischen Analysen können sich Ansatzpunkte für eine zielgerichtete Therapie ergeben. Hier können auch Medikamente ermittelt werden, die zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht für Brustkrebs oder nur für einen anderen Subtyp zugelassen sind, jedoch in weiterführenden Therapiestudien untersucht werden. Sollte eine Studienteilnahme an einer dieser Studien nicht möglich sein, empfiehlt sich ein Kostenübernahmeantrag für die Erstattung der Therapiekosten bei der Krankenkasse. Es kann jedoch auch sein, dass das Tumorprofil nach derzeitigem Wissens-

stand keine neuen therapeutischen Möglichkeiten offenbart, die über die Standardtherapie hinausgehen. Die Patientinnen und Patienten werden von den behandelnden Ärzten am NCT über die jeweiligen Möglichkeiten informiert und das weitere Procedere wird besprochen. •

Autorinnen und Autoren

Dr. Christian Maurer

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Dr. Verena Thewes

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

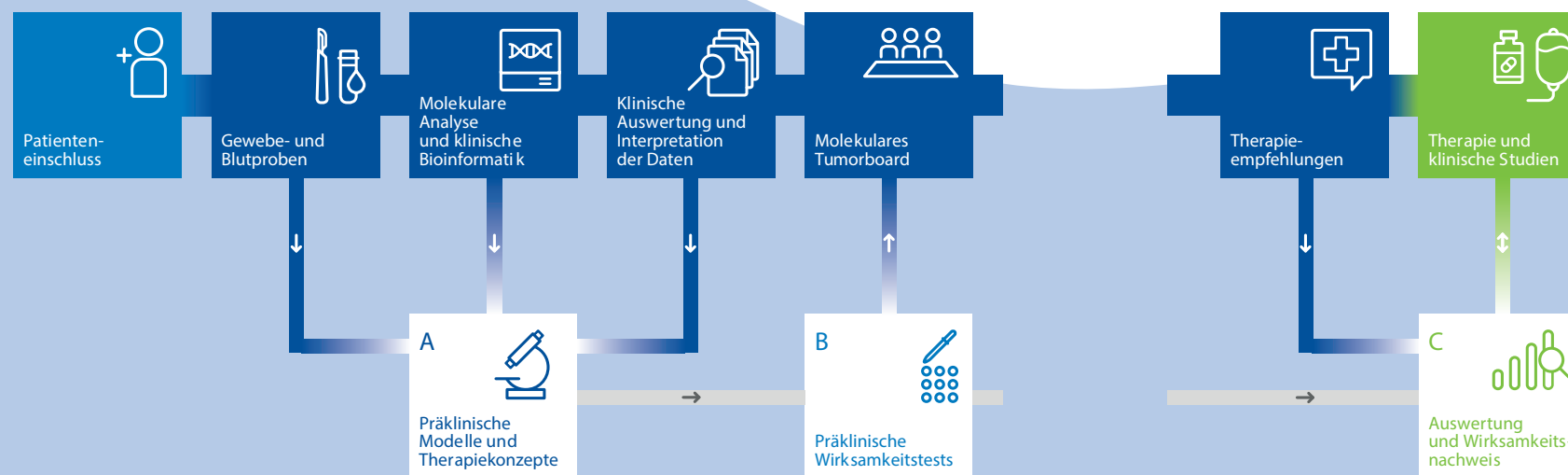
Prof. Dr. Nina Ditsch

Universitätsklinikum Augsburg

Prof. Dr. Michael Hallek

Universitätsklinikum Köln

Klinischer Ablauf in der Krebsforschung



In den folgenden Kapiteln dieses Ratgebers wird der Ablauf der Studien **COGNITION** und **CATCH** Schritt für Schritt erklärt.

In zwei Erklärvideos wird das Vorgehen zusätzlich veranschaulicht. Die Videos finden Sie unter → t1p.de/MAM-erklavideos

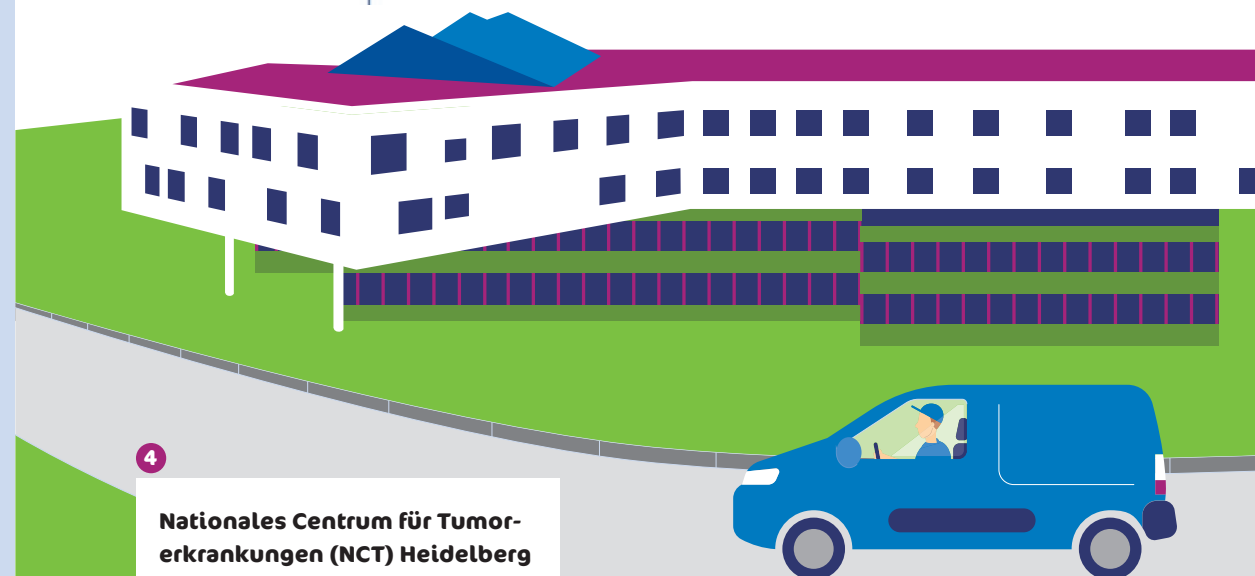
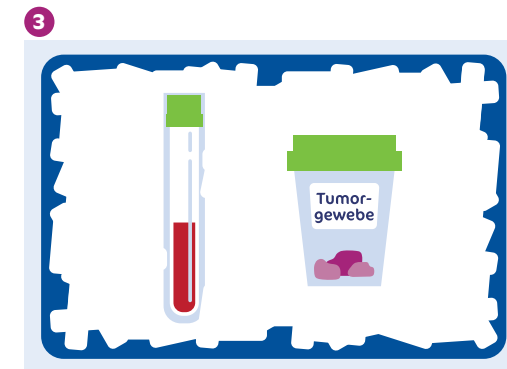
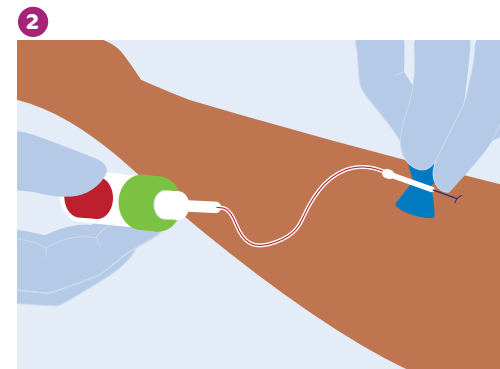
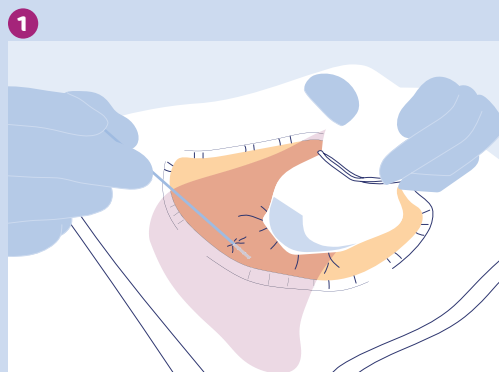


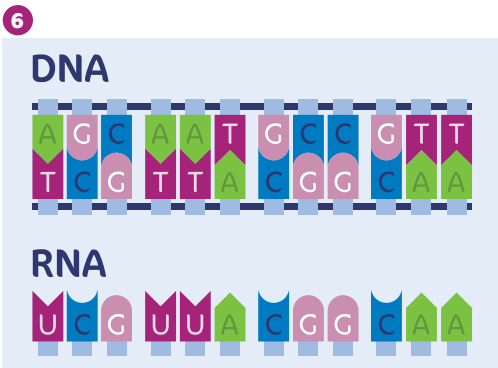
Die Tumor-Genom-Sequenzierung im Deutschen Krebsforschungs- zentrum (DKFZ)

Krebsforscher finden in Tumoren immer mehr molekulare Veränderungen beziehungsweise Biomarker, die Angriffspunkte für eine zielgerichtete Therapie sein können. Um diese Zielstrukturen zu finden, wird das Tumorgewebe sequenziert, also ganz genau untersucht.

Nachdem Patientinnen und Patienten über die Studie aufgeklärt wurden und entsprechendes Tumorgewebe und Blut gewonnen wurde, muss zunächst sichergestellt werden, dass die gewonnenen Tumorproben für eine Analyse geeignet sind. Sie werden nach der Biopsie durch erfahrene Pathologen auf ihren Tumorzellgehalt, also den Anteil an Tumorzellen in der Probe, überprüft. Damit die Proben im Anschluss zur Aufarbeitung im NCT Sam-

Analyseweg





ple Processing Labor (SPL) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) eingesetzt werden können, organisieren und übernehmen die Mitarbeiter des SPL die Logistik auf dem Heidelberger Campus. Sie transportieren die gefrorenen und tiefgekühlten Gewebeproben unter Wahrung der Kühlkette in das Labor. Zusätzlich zur Tumorprobe wird den Patientinnen und Patienten eine Blutprobe entnommen. Diese dient

DNA (Desoxyribonukleinsäure): Die Hauptfunktion der DNA besteht darin, genetische Informationen zu speichern. Sie trägt die genetische Anleitung zur Bildung von Proteinen und ermöglicht die Vererbung genetischer Informationen sowohl von einer Generation zur nächsten als auch von einer Zelle zur Tochterzelle.

RNA (Ribonukleinsäure): RNA ist wie ein „Bote“ in der Zelle. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Umsetzung genetischer Informationen in Proteine, die für das Funktionieren von Zellen und Organismen entscheidend sind. Es gibt verschiedene Arten von RNA, darunter die Messenger-RNA (mRNA), die wie ein „Rezept“ für ein Protein ist, und die Transfer-RNA (tRNA), die die Aminosäuren zum richtigen Ort bringt.

als gesunde Vergleichsprobe, um tumorspezifische Veränderungen zu erkennen. Auch diese wird ins SPL gebracht und dort bearbeitet. Die Gewebe- und Blutproben werden im SPL auf ihre eindeutige Zuordnung und vollständige Dokumentation der bisherigen Schritte geprüft. Die sorgfältige Dokumentation ist notwendig, damit bei der großen Anzahl an unterschiedlichen Proben keine Verwechslungen passieren. Zusätzlich

erhält jede Probe bei Eingang eine eindeutige Kennung, die gewährleistet, dass alle folgenden Schritte präzise nachverfolgt werden können.

DNA und RNA werden isoliert

Das SPL isoliert zur Vorbereitung der Analyse die Träger der Erbinformation, DNA und RNA, aus der gewonnenen Tumorprobe und dem Blut der Patientinnen und Patienten. Dabei werden unterschiedliche molekularbiologische Techniken angewandt, zum Beispiel über speziell beschichtete Membranen oder mit Hilfe von magnetischen Partikeln. Hierbei wird nach Aufschluss der Zellen die DNA oder RNA selektiv gebunden und über verschiedene Waschschriffe gereinigt. Im Anschluss wird die DNA beziehungsweise RNA wieder in Lösung gebracht.

Die so isolierten Moleküle werden auf ihre Quantität und Qualität überprüft. Hierfür nutzt das SPL eine standardisierte Konzentrationsmessung und eine automatisierte Integritätsprüfung. Bei der Integritätsprüfung werden die Moleküle nach ihrer Größe und Ladung aufgetrennt und es kann eine Aussage über die Qualität der Probe getroffen werden. Nur hochmolekulare, intakte und saubere Analyte werden für die folgende Genom- beziehungsweise Transkriptomanalyse genutzt, um aussagekräftige und genaue Ergebnisse zu erzielen. Die Proben werden vom SPL in einem festgelegten Volumen und einer definierten Menge an DNA beziehungsweise RNA an die Zentrale Abteilung für Hochdurchsatz-Sequenzierung am DKFZ weitergegeben. Dabei wird zusammen mit den Proben die Information

über die Qualität der Proben und die geplante Genom- beziehungsweise Transkriptomanalyse übermittelt, damit die Proben nicht unnötig durch doppelte Analysen verbraucht werden und optimal weiterbearbeitet werden können.

Qualitätssicherung auf höchstem Niveau

Neben einer lückenlosen Dokumentation vom Eingang über die Bearbeitung, Lagerung und Weitergabe jeder Probe, gehört im SPL eine permanente Qualitätskontrolle der durchgeführten Messungen und Abläufe zum Alltag. Alles läuft nach standardisierten Protokollen, sogenannten Standard Operation Procedures (SOPs) ab. Seit Juli 2020 ist das Labor als Prüflabor nach EN ISO/IEC 17025 akkreditiert, wird regelmäßig durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAKKS) überprüft, führt zusätzlich unter anderem interne Audits durch und nimmt an Ringversuchen teil, um die Qualität der durchgeführten Methoden zu sichern und zu verbessern. •

Autorin

Dr. Katrin Pfütze

NCT Sample Processing Lab, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Molekulare Analyse von Genomen und Transkriptomen

Nach der Aufarbeitung der Tumor- und Blutproben im Sample Processing Labor (SPL) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) erfolgt die molekulare Analyse von Genomen und Transkriptomen. Dabei werden die genetischen Informationen in den Zellen untersucht. Am DKFZ in Heidelberg stehen die neuesten Sequenzierungstechnologien und -verfahren zur Verfügung, die es ermöglichen, diese Informationen zu entschlüsseln.

Genom und Transkriptom

Das Genom ist die gesamte genetische Information eines Organismus. Es ist wie ein umfassendes Buch, das alle Informationen für das Leben eines Organismus enthält. Das Transkriptom ist eine Momentaufnahme davon, welche Teile dieser Information gerade aktiv sind und in Proteine umgewandelt werden, um die Zellfunktionen zu steuern. Es ist also wie die Seite, die gerade gelesen wird.

Bei der Genomanalyse wird das gesamte Erbgut eines Organismus, also sein Genom, sequenziert. Dieser Prozess ermöglicht es, die Reihenfolge der DNA-Bausteine zu bestimmen und somit die genetische Grundlage eines Organismus zu verstehen. Die neuesten, hochmodernen Sequenzierungsgeräte sind in der Lage, große Mengen an DNA in kurzer Zeit zu sequenzieren. Da jede Krebserkrankung eine genetische Ursache hat, kann eine vergleichende Analyse des gesunden Gewebes einer Patientin oder eines Patienten mit dem krebserkrankten Gewebe Aufschluss über die Ursache der Erkrankung geben. Auf diese Weise können in Zukunft, und teilweise schon jetzt, auf jede Patientin oder jeden Patienten beziehungsweise den Tumor maßgeschneiderte Medikamente zur Heilung oder Stabilisierung der Erkrankung eingesetzt werden.

Die Transkriptomanalyse hingegen konzentriert sich auf die Untersuchung der aktiven Gene in einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt. Hierbei wird die RNA-Sequenzierung verwendet, um die Transkriptome zu analysieren. Transkriptome sind die Gesamtheit der mRNA, die in einer Zelle produziert werden. Für die gesamten Analysen sind am DKFZ die fortschrittlichsten Sequenzierungsverfahren etabliert. Diese ermöglichen es, die RNA-Sequenzen genau zu bestimmen und somit Einblicke in die Funktion der Gene sowie die Genexpression zu gewinnen, wobei sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Rahmen der Studie auf letztere konzentrieren. •

Autorin und Autor

Dr. Angela Schulz

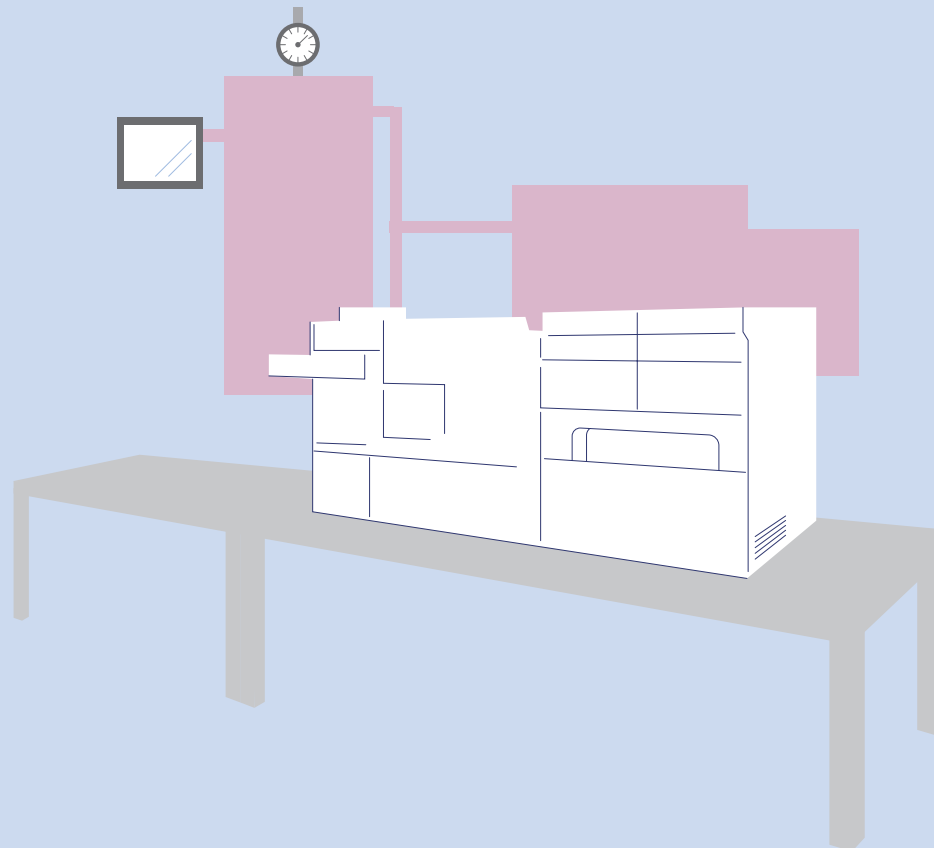
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Dr. Stephan Wolf

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Auf der Suche nach optimalen und realistischen Behandlungsvorschlägen

Bei der Entschlüsselung des Erbguts von Tumoren entstehen riesige Mengen von Daten. Damit diese für die Behandlung von Patientinnen und Patienten verwendet werden können, müssen sie zuvor über bioinformatische Methoden aufgearbeitet werden. Ohne die Hilfe von Computern und komplexen bioinformatischen Arbeitsschritten wäre es unmöglich, nützliche Informationen aus der Sequenzierung zu gewinnen.



3. Interpretation der Tumoranalyse

Sowohl die Information, welches Gen betroffen ist, als auch die detaillierte Entschlüsselung der Veränderung sind grundlegend, um später eine geeignete Behandlung auszuwählen. Auch wird analysiert, welche Veränderungen es in der Abschrift des Erbgutes (der RNA) und auf Eiweißebene gibt. Neben genetischen Veränderungen im Tumor werden auch Veränderungen, die in gesunden Zellen des Körpers einschließlich der Keimzellen nachweisbar sind, untersucht. Diese können – anders



als Mutationen, die einzig im Tumor nachweisbar sind – auch vererbt werden. Für die Analyse der sogenannten Keimbahnvarianten werden in der Regel Blutuntersuchungen durchgeführt. Um Mutationen des Tumors von Mutationen der Keimbahn unterscheiden zu können, werden zwei Proben untersucht – eine Tumor- und eine Blutprobe. Somit können neben den womöglich für die Behandlung relevanten Informationen aus dem Tumor auch wichtige Informationen für Familienangehörige abgeleitet werden.

Wichtig: Screening auf Keimbahnveränderungen

In CATCH wird für das Screening auf Keimbahnveränderungen eine vorgegebene Liste von 85 sogenannten Tumorprädispositionsgenen, auch Tumor-Risiko-Gene genannt, verwendet. Das sind Gene, bei deren Nachweis die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einiger Krebsarten erhöht ist. Die Bewertung, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine genetische Veränderung in einem Tumorprädispositionsgen tatsächlich krankheitsverursachend sein kann, erfolgt durch Ärzte für Humangenetik. Zusammen mit dem Stammbaum der Patientin oder des Patienten kann dann entschieden werden, ob eine genetische Beratung und eine erneute, gezielte Keimbahnbestimmung angeboten wird. Da auch Keimbahnmutationen für die Wahl der Krebstherapie und für das Ergreifen von Vorsorgemaßnahmen relevant sind, spielt deren Bestimmung neben dem Wert für Angehörige der Patientin oder des Patienten auch für sie oder ihn selbst eine wichtige Rolle.

Molekulare Veränderungen als Grundlage für die Personalisierung der Krebstherapie

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten trägt jedoch keine bekannte krankheitsverursachende Keimbahnveränderung in ihrer DNA. Bei den meisten Betroffenen sind krankheitsverursachende genetische Veränderungen nur in den Tumorzellen zu finden. Das bedeutet, dass die überwiegende Mehrheit der entdeckten Veränderungen somatisch ist, also aus dem Tumor stammt. Die Tatsache, dass die Tumoren verschiedener Patientinnen und Patienten unterschiedliche molekulare Veränderungen aufweisen, bildet die Grundlage für die Perso-

Keimbahnmutation: Eine Keimbahnmutation ist eine genetische Veränderung oder Mutation, die in den Keimzellen (Spermien oder Eizellen) eines Organismus auftritt und an die Nachkommen vererbt werden kann.

Somatische Mutation: Eine somatische Mutation im Tumorgewebe, auch Tumormutation genannt, ist eine genetische Veränderung, die spezifisch in den Zellen eines Tumors auftritt. Diese Mutationen können nicht vererbt werden.

Der Austausch zwischen den Experten im Rahmen der Biomarker-Analyse ist für den Erfolg dieses Prozesses von grundlegender Bedeutung.

nalisation der Behandlung. Bei der Auswahl der vermeintlich wirkungsvollsten zielgerichteten Therapie ist es elementar, den sogenannten prädiktiven Wert einer molekularen Veränderung abzuschätzen. Das bedeutet zu beurteilen, wie gut das Vorliegen einer bestimmten genetischen Veränderung mit dem Ansprechen auf eine Therapie korreliert. Bei der Beurteilung des prädiktiven Wertes eines Biomarkers stützen sich Wissenschaftler auf viele externe Ressourcen und Datenbanken, die diese Informationen sammeln und fortlaufend aktualisieren. Herausfordernd ist jedoch, dass weltweit ständig neue prädiktive molekulare Veränderungen beschrieben und entdeckt werden, nicht nur bei Brustkrebs, sondern auch bei anderen Krebsarten.

Tumoragnostische Krebstherapie

Durch die Verknüpfung von molekularer Veränderung (= Biomarker) mit einer bestimmten Behandlung wird teilweise bereits heute die Einteilung von klassischen Krebserkrankungen nach betroffenem Organ (Brustkrebs kommt aus der Brust, Darmkrebs aus dem Darm etc.) aufgelöst. So gibt es Beispiele, dass ein Zusammenhang von molekularer Veränderung und Ansprechen auf eine bestimmte zielgerichtete Therapie bei zum Beispiel Darm-

Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD): HRD bedeutet, dass eine Zelle Probleme hat, ihre DNA richtig zu reparieren, wenn sie beschädigt ist. Normalerweise benutzt die Zelle eine Kopie der DNA, um Schäden genau zu reparieren. Bei HRD funktioniert dieser Reparaturmechanismus nicht gut, was dazu führen kann, dass Fehler in der DNA bleiben. Diese Fehler können Krebs verursachen oder das Wachstum von Krebszellen fördern.

Mikrosatelliteninstabilität (MSI): Mikrosatelliten sind winzige Abschnitte der DNA. Veränderungen in der Länge dieser Mikrosatelliten werden als Mikrosatelliteninstabilität bezeichnet. Die MSI entsteht durch Fehler bei der Reparatur der DNA oder durch genetische Veränderungen. Diese Instabilität kann dazu führen, dass Zellen nicht richtig funktionieren und sich unkontrolliert teilen. Eine MSI tritt bei Brustkrebs sehr selten auf.

krebs zwar zuerst entdeckt wurde, man dann aber erkannt hat, dass wenn genau diese molekulare Veränderung bei einer anderen Krebsart nachgewiesen wurde, die Patientinnen und Patienten vergleichbar gut auf die zugehörige, molekular gesteuerte Therapie ansprechen. Krebsforscher lernen mehr und mehr über den Tellerrand zu blicken und zu verstehen, dass biologische Zusammenhänge nicht nur in einem Organ 'gültig' sind, sondern manchmal eben auch übertragen wer-

den können. Wissenschaftler sprechen von einem tumoragnostischen Behandlungsansatz.

Stellenwert der Bioinformatik

Damit sind wir bei der Frage des zuverlässigen Nachweises von Biomarkern angelangt. Wenn es um die Katalogisierung und Charakterisierung von sequenzierungsbasierten Veränderungen im Tumor geht, sind das interdisziplinäre Gebiet der Bioinformatik und ihre Methoden für diese Aufgabe am besten geeignet. Diese wissenschaftliche Disziplin ist für den effektiven Umgang mit Sequenzierungsdaten unverzichtbar, da sie nicht nur dabei hilft, festzustellen, ob ein bestimmter Biomarker im Tumor vorhanden ist, sondern auch bei der Bewertung des krebs- und behandlungsrelevanten Potenzials von Veränderungen, die zwar weniger gut charakterisiert oder untersucht, aber dennoch im Tumor nachgewiesen wurden. Die Bioinformatik ermöglicht es, Daten aus verschiedenen Quellen effektiv zu integrieren, um Gene und deren Veränderungen auf

DNA- oder RNA-Ebene im Tumor besser zu charakterisieren. Gleichzeitig hilft sie, die Komplexität des ursprünglichen Datensatzes zu reduzieren, indem sie Veränderungen und Gene herausfiltert, die möglicherweise keine funktionellen oder behandlungsrelevanten Auswirkungen haben. Auf diese Weise können sich die Wissenschaftler auf die Gene und Veränderungen konzentrieren, die am wichtigsten sind. In CATCH liegt der Schwerpunkt auf etwa 1.000 Genen, für die genügend Wissen vorhanden ist. Diese werden regelmäßig aktualisiert, wenn neue Daten publiziert werden.

Neben der Einzelinformation über molekulare Veränderungen werden auch komplexe Biomarker extrahiert, die nicht auf einzelnen Genen und ihren Veränderungen beruhen. Beispielsweise sind hier die sogenannte Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) und die Mikrosatelliteninstabilität zu nennen. Diese genomweit definierten Merkmale können ebenfalls einen prädiktiven Wert haben. Man könnte all diese gesammelten Informationen als molekulare Identitätskarte eines Tumors betrachten, die ein

wesentlicher Schritt für die Suche nach einer optimalen personalisierten Behandlung ist.

Der Evidenzgrad als Entscheidungshilfe in der Praxis

Tumoren sind oft sehr reich an Veränderungen, was bedeutet, dass viele potenzielle Biomarker gleichzeitig identifiziert werden können. Dies kann zu mehreren möglichen zielgerichteten Behandlungsoptionen führen. Hier gilt es, die Wertigkeit der einzelnen Möglichkeiten untereinander zu vergleichen und abzuwägen. Ein hilfreicher Leitfaden für die Einstufung von Behandlungsoptionen ist der Evidenzgrad, der einem bestimmten Biomarker-Wirkstoff-Paar zugeordnet werden kann und beschreibt, wie stark ein Biomarker mit dem Ansprechen auf ein bestimmtes Medikament verbunden ist. So haben beispielsweise Nachweise aus klinischen Studien mit einer großen Zahl von Teilnehmern einen wesentlich höheren Stellenwert als Nachweise, die von Fallberichten einzelner Patientinnen und Patienten stammen, oder Nachweise, die nur aus der Erprobung eines Arzneimittels in Zell- oder Tiermodellen stammen. Die Behandlungsmöglichkeiten können daher durch die Stärke der Evidenz für identifizierte Biomarker eingeschränkt werden (siehe Tabelle → Seite 32). In der Praxis sind zudem viele zielgerichtete Behandlungsmöglichkeiten auch durch die Verfügbarkeit der Behandlung eingeschränkt. Die Verfügbarkeit kann beispielsweise durch

Lieferengpässe, fehlende Kostenerstattung oder noch nicht erreichter Marktreife eines Arzneimittels eingeschränkt sein.

All diese Aspekte werden von einem Team aus erfahrenen klinischen Bioinformatikern und Klinikern sorgfältig und gemeinsam abgewogen, um auf der Grundlage der aus der Sequenzierung gewonnenen Informationen optimale und realistische Behandlungsvorschläge abzuleiten. Der Austausch zwischen verschiedenen Experten im Rahmen der Biomarker-Analyse und ihr Engagement für das gemeinsame Ziel, gezielte Behandlungen zu identifizieren, die den Nutzen für die Betroffenen maximieren, ist für den Erfolg dieses Prozesses von grundlegender Bedeutung. •

Autorin und Autoren

Dr. Mario Hlevnjak

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Prof. Dr. Dr. Sabine Heublein

Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. Peter Fasching

Universitätsklinikum Erlangen

Der Weg der Analysen aus dem Labor in die Klinik

Präzisionsonkologie basiert auf der molekularen Charakterisierung eines Tumors und verschreibt sich dem Ziel, Therapien auf die individuelle Erkrankung einzustellen. Dies soll die Effektivität onkologischer Therapien steigern und gleichzeitig das Nebenwirkungsprofil verbessern. Das molekulare Tumorboard (MTB) ist ein multidisziplinäres Expertengremium, das genomische Veränderungen in Tumorzellen aus verschiedenen Blickwinkeln analysiert, um individualisierte Behandlungspläne zu entwickeln. Im Gespräch mit Mamma Mia! erläutern der Onkologe Dr. Carlo Fremd sowie der Molekularbiologe und Bioinformatiker Dr. Mario Hlevnjak, warum die interdisziplinäre Zusammenarbeit in einem molekularen Tumorboard so wichtig ist.

Mamma Mia!: Herr Dr. Fremd, was ist der Unterschied zwischen einem „normalen“ und einem molekularen Tumorboard (MTB)?

Dr. Carlo Fremd: Der Nutzen eines jeden Tumorboards entsteht durch die Beteiligung von Vertretern mehrerer Fachrichtungen an der Diskussion über eine Patientin oder einen Patienten. Zu wichtigen Zeitpunkten in der Krankengeschichte kommt diese Expertengruppe zusammen und bespricht Diagnose und Behandlungsoptionen, wobei jede Fachdisziplin ihre eigene Expertise und Perspektive einbringt. Die Steuerung zielgerichteter Therapien durch genomische Informationen konnte seinen Nutzen für Patientinnen und Patienten bereits unter Beweis stellen, beispielsweise bei BRCA-Mutationen in der Keimbahn. Sie sind deshalb Teil der Diskussion eines Tumorboards. Im Unterschied dazu erfasst ein molekulares Tumorboard ein deutlich komplexeres, genomisches



Bild des Tumors und integriert möglichst viele wertvolle Informationen in dieses Bild. Zu diesen molekularen Informationen gehört die Analyse der Gesamtheit aller Gene, die in unserem Körper eine (bekannte) Funktion ausüben. Wir sprechen von etwa 20.000 Genen. Gleichzeitig wird auch ihre funktionelle Aktivität durch

eine Analyse der RNA bestimmt. Neue technische Methoden, die zu einem besseren Verständnis der Krebserkrankung beitragen, werden kontinuierlich in das MTB überführt. Es entsteht ein umfassendes Gesicht der Erkrankung, auf dessen Grundlage individuelle Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Mamma Mia!: Welche Fachrichtungen sind in einem herkömmlichen und welche in einem MTB vertreten?

Dr. Carlo Fremd: In einem herkömmlichen Tumorboard sind Ärzte wie Onkologen, Chirurgen, Strahlentherapeuten, Radiologen und Pathologen vertreten. Im MTB nehmen zusätzlich Experten aus den Bereichen der Molekularbiologie, der Genetik und der Bioinformatik teil. Aufgrund des detaillierten Abbilds der einzelnen Erkrankung und der Diskussion innovativer Therapieformen wird das MTB auch zunehmend als Fortbildung für jüngere Kolleginnen und Kollegen genutzt.

Mamma Mia!: Herr Dr. Hlevnjak, Bioinformatiker spielen eine entscheidende Rolle in der Aufarbeitung der Tumordinformationen. Sie erstellen für das MTB im Vorfeld der Besprechung eine Übersicht über mögliche klinische Studien und Therapieoptionen für die individuellen Betroffenen. Können Sie uns bitte kurz erläutern, wie Sie und Ihr Team bei dieser Vorbereitung vorgehen?

Dr. Mario Hlevnjak: Das Rezept ist einfach: Wir schauen uns zunächst alle entdeckten molekularen Veränderungen der Tumorzelle an und fokussieren uns dann auf diejenigen, die für eine zielgerichtete Behandlung in Frage kommen. Das bedeutet, dass wir sowohl die Biomarker- als auch die Behandlungslandschaft sehr gut kennen müssen. Wir versuchen, so

umfassend wie möglich zu sein, da unsere Arbeit die Grundlage einer ausführlichen Diskussion im MTB darstellt. Aufgabe meines Teams ist es, keine Veränderungen zu übersehen, die eine potenzielle therapeutische Relevanz haben könnten. Eine molekulare Veränderung, die wir in diesem ersten Schritt nicht berücksichtigen, kann nicht zu einer Behandlungsempfehlung führen und somit auch nicht im MTB diskutiert werden. Natürlich führen wir auch eine strenge Qualitätskontrolle durch, bei der wir alle technisch-bedingten oder unsicheren Veränderungen von der weiteren Analyse ausschließen. Der gesamte Prozess der Ableitung von Behandlungsempfehlungen beruht auf bereits vorhandenem Wissen über Biomarker-Wirkstoff-Assoziationen, die in molekularen Evidenzstufen zusammengefasst sind. Diese sagen etwas darüber aus, wie wahrscheinlich es ist, dass Patientinnen und Patienten von einer bestimmten Behandlung profitieren, wenn eine bestimmte molekulare Veränderung vorliegt (oder nicht). Leider gibt es nur eine Handvoll Biomarker, für die ein überzeugender klinischer Beweis zum Zusammenhang zwischen Biomarker und Wirkstoff erbracht wurde. Häufig beobachten wir komplexe molekulare Zusammenhänge, die einen guten Nutzen von einer noch

nicht etablierten Therapieform (niedriges Evidenzlevel) nahelegen und entsprechend bei einzelnen Patientinnen oder Patienten sinnvoll sind. In dieser Situation sind klinische Studien besonders wertvoll, da die molekular getriebenen, innovativen Ansätze bei einer größeren Patientenzahl geprüft werden und nur auf diesem Weg Evidenz (und damit bessere Evidenzlevel) geschaffen werden kann. Studientherapien werden dabei die Standardtherapie in der Zukunft ergänzen und teils neu definieren.

Das MTB beschleunigt diesen Prozess. Leider ist die Auswahl an molekular getriebenen Studien in Deutschland im Vergleich zu anderen EU-Ländern und insbesondere den USA geringer. Regelmäßig identifizieren wir einen exzellenten Kandidaten für eine Studie und können die Studie im MTB nicht empfehlen, da sie in Deutschland nicht rekrutiert. Alternativ empfehlen wir dann Off-Label-Therapien mit geringerer Evidenz (und teilweise älteren zielgerichteten Medikamenten), was möglicherweise den Nutzen der Präzisionsonkologie einschränkt.



Tabelle 1 – Evidenzgraduierung für die MTB

Gleiche Tumorentität	m1A	In der gleichen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer Biomarker-stratifizierten Kohorte einer adäquat gepowerten prospektiven Studie oder Metaanalyse gezeigt
	m1B	In der gleichen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer retrospektiven Kohorte oder Fall-Kontroll-Studie gezeigt
	m1C	Ein oder mehrere Fallberichte in der gleichen Tumorentität
Andere Tumorentität	m2A	In einer anderen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer Biomarker-stratifizierten Kohorte einer adäquat gepowerten prospektiven Studie oder Metaanalyse gezeigt
	m2B	In einer anderen Tumorentität wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer retrospektiven Kohorte oder Fall-Kontroll-Studie gezeigt
	m2C	Unabhängig von der Tumorentität wurde beim Vorliegen des Biomarkers eine klinische Wirksamkeit in einem oder mehreren Fallberichten gezeigt
In vitro oder Tiermodell	m3	Präklinische Daten (<i>in vitro</i> - <i>lin vivo</i> -Modelle, funktionelle Untersuchungen) zeigen eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation, welche durch eine wissenschaftliche Rationale gestützt wird
Biologische Rationale	m4	Eine wissenschaftliche, biologische Rationale legt eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation nahe, welche bisher nicht durch (prä)klinische Daten gestützt wird.

Zusatzverweise:

- is In situ-Daten aus Untersuchungen an Patientenmaterial (z.B. IHC, FISH) unterstützen den Evidenzgrad. Die unterstützende Methode kann in Klammern zusätzlich angegeben werden, z.B. Evidenzgrad 3 is (IHC).
- iv In vitro-Daten / in vivo-Modelle (z.B. PDX-Modelle) derselben Tumorentität unterstützen den Evidenzgrad. Die unterstützende Methode kann in Klammern angegeben werden, z.B. Evidenzgrad 2 iv (PDX).
- Z Zusatzverweis für Zulassungsstatus (Z= EMA-Zulassung liegt vor; Z (FDA)= nur FDA-Zulassung vorhanden)
- R Verweis, dass es sich hierbei um einen Resistenzmarker für eine bestimmte Therapie handelt

(Angelehnt an Horak P. et al., Genes Chromosomes Cancer. 2022;61:303-313.)

Mamma Mia!: Wie gelingt es nun, die Analysen aus dem Labor in die Klinik umzusetzen? Die behandelnden Ärzte kennen ihre Patientinnen und Patienten, auch mögliche Begleiterkrankungen, und wissen, dass nicht jede Therapie bei jedem eingesetzt werden kann. Wie wird am Ende abgestimmt? Werden einzelne Stimmen unterschiedlich gewichtet? Wer hat das letzte Wort?

Dr. Carlo Fremd: In unserem MTB suchen wir nach der bestmöglichen personalisierten Empfehlung für die Patientin oder den Patienten. Personalisierung nehmen wir im Wortsinn ernst und berücksichtigen viele patienteneigene Faktoren oder Umstände. Hierzu gehören neben der Fitness und dem Verlauf der Erkrankung auch die Belastung durch einzelne Symptome oder bisherige Nebenwirkungen. Diese Perspektive wird im MTB von demjenigen vertreten, der die bisherige Behandlung durch-

geführt hat und die Patientin oder den Patienten besonders gut kennt. Es wird gleich zu Beginn der Diskussion ein „klinischer“ Rahmen mit diesen Informationen geschaffen. In diesem Rahmen bewegt sich dann die Diskussion, auch und gerade im Hinblick auf die Umsetzbarkeit der Therapie. So ist eine klinische Studie an einem weit entfernten Ort ebenso wenig für jeden geeignet wie eine individuelle Therapie, deren Zugang, beispielsweise als Off-Label-Therapie mit Genehmigung der Krankenkasse, erst noch geschaffen werden muss. Die Entscheidung zur personalisierten Empfehlung im MTB wird gemeinsam durch die Experten getroffen, wobei dem behandelnden Arzt eine große und in der Umsetzung der Therapie auch alleinige Verantwortung zukommt. Im letzten Schritt wird das Ergebnis des MTB im Patientengespräch erläutert und man sucht nach einem gemeinsamen Therapieweg.

Mamma Mia!: Wer übernimmt die Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten?

Dr. Carlo Fremd: Das machen auf jeden Fall die behandelnden Ärzte. Wir setzen uns mit unseren Patientinnen und Patienten zusammen und erläutern Schritt für Schritt die Empfehlungen des MTB. Wie bereits erwähnt, hängt die Therapieentscheidung von vielen Faktoren ab. In diesem Gespräch spielt der Wunsch der Patientin oder des Patienten und die individuelle, subjektive Perspektive eine ganz wichtige Rolle. Wir suchen nach einer gemeinsamen Entscheidung für oder gegen eine personalisierte Therapie. Aber damit ist es leider in vielen Fällen noch nicht getan. Die Therapieumsetzung kann herausfordernd sein, da die Kostenübernahme

durch Krankenkassen oftmals nicht gewährleistet ist oder sich der Zugang zu Medikamenten als schwierig gestaltet. Es bedarf also nicht selten der Überwindung einiger bürokratischer Hürden, bevor wir mit der Therapie beginnen können. Einfacher ist es, wenn wir sie in bestehende klinische Studien aufnehmen können. Wie bereits oben erläutert, besteht diese Möglichkeit zu selten. Hier besteht Handlungsbedarf. Das gilt für die Verfügbarkeit innovativer klinischer Studien in Deutschland und hat etwas mit den zunehmend schlechteren Bedingungen zu tun, unter denen diese Studien in Deutschland und Europa durchgeführt werden können. Ebenso sehen wir Handlungsbedarf im Hinblick auf die Förderung personalisierter Therapien durch die Kostenträger.



Zielgerichtete Therapien:

- 1 _____
- 2 _____
- 3 _____
- 4 _____

Mamma Mia!: Herr Dr. Hlevnjak, inwiefern werden individuelle Therapieentscheidungen und -erfolge dokumentiert und wie beeinflusst das Ihre künftige Arbeit? Werden diese Daten in Form von Präsentationen bei Kongressen oder Publikationen in medizinischen Zeitschriften der Allgemeinheit zur Verfügung gestellt?

Dr. Mario Hlevnjak: Im Anschluss an die Analyse und Diskussion über die Patientin oder den Patienten im MTB wird ein molekularer Tumorboard-Bericht erstellt, der sowohl die Rangfolge der Behandlungsoptionen als auch die begründende Rationale dokumentiert. Es ist wichtig zu beachten, dass sich das MTB und der entsprechende Bericht auf den jeweiligen Zeitpunkt der Diskussion bezieht und mit fortlaufender Erkrankung neu eingeordnet werden muss, wenn beispielsweise neue Ergebnisse oder Biomarker veröffentlicht worden sind. Um Behandlungsoptionen in ihrer Begründung weiter zu verbessern, ist eine sorgfältige Nachbeobachtung entscheidend. Die Zusammenarbeit unseres Teams mit der Klinik dokumentiert, welche Patientinnen und Patienten eine individuelle Therapie durchgeführt und wie sie darauf reagiert haben. Ähnlich verhält es sich, wenn ein bestimmter Patient erneut im MTB besprochen wird, weil sich die Daten seit dem letzten Bericht geändert haben oder eine neue Biopsie entnommen und analysiert wurde. Alle potenziellen Optionen werden neu bewertet, neue interessante Biomarker werden geprüft und zwischenzeitlich verfü-

bare klinische Studien mit aufgenommen. Wie Sie selbst erwähnt haben, werden alle gesammelten Daten anschließend ausgewertet, analysiert und in verschiedenen Formaten veröffentlicht, da unser Ziel nicht nur darin besteht, den Nutzen für die einzelne Patientin/den einzelnen Patienten durch molekulare, personalisierte Behandlungen zu maximieren, sondern auch aus diesen Daten zu lernen, indem wir neue Erkenntnisse und Hypothesen generieren, die dann im Labor oder sogar in einer klinischen Studie getestet werden können. Nur so können wir unsere Bemühungen in einem kontinuierlichen Prozess anpassen und verbessern. •

Autoren

Dr. Carlo Fremd

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Dr. Mario Hlevnjak

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Prof. Dr. Andreas Hartkopf

Department für Frauengesundheit
Universitätsklinikum Tübingen

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Die gemeinsame Therapieentscheidung im Arzt-Patienten-Gespräch

Der Zugang zu aktuellen, umfassenden und laienverständlichen Informationen über die Erkrankung sowie Fortschritte in der medizinischen Forschung und Behandlungsmöglichkeiten ist eine wichtige Voraussetzung für Patientinnen und Patienten, um ihren persönlichen Weg durch die verschiedenen Therapieoptionen einer Krebserkrankung zu finden.

Eine offene und transparente Kommunikation mit dem medizinischen Behandlungsteam ist für eine informierte Entscheidungsfindung unabdingbar. Individuelle Prioritäten der Betroffenen sollten bei diesen Gesprächen stets im Mittelpunkt stehen.

Das Arzt-Patienten-Gespräch

Das Arzt-Patienten-Gespräch ist ein zentraler Bestandteil der medizinischen Versorgung, insbesondere bei der Behandlung von Krebspatientinnen und -patienten. Eine offene, einfühlsame und klare Kommunikation ist entscheidend für das Vertrauen und die Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient. Die wichtigste Basis dieses Gesprächs sind:

Vertrauensaufbau: Vertrauen ist besonders wichtig, da eine Krebsbehandlung oft langwierig und komplex ist. Ein offenes Gespräch legt den Grundstein für eine vertrauensvolle Beziehung.

Informationsaustausch: Patientinnen und Patienten benötigen umfassende Informationen über ihre Diagnose, Behandlungsoptionen und

Prognose. Gleichzeitig sollten Ärzte die persönlichen Präferenzen und Ängste ihrer Patientinnen und Patienten verstehen und berücksichtigen.

Emotionaler Beistand: Die Diagnose Krebs ist für viele Betroffene ein schwerer emotionaler Schlag. Ein einfühlsames Gespräch kann Trost spenden und Ängste lindern.

Gemeinsame Entscheidungsfindung: Ein ausführliches Gespräch fördert die gemeinsame Entscheidungsfindung (Shared-Decision-Making), bei der die Patientinnen und Patienten aktiv in die Auswahl ihrer Behandlung einbezogen werden.

Eine gute Vorbereitung auf das Arzt-Patienten-Gespräch ist entscheidend für den Erfolg des Gesprächs. Der Arzt beziehungsweise die Ärztin sollte sich mit der Krankengeschichte der Patientin oder des Patienten vertraut machen und sich auf die wichtigsten Punkte konzentrieren, die besprochen werden müssen. Ein einfühlsames und respektvolles Auftreten hilft,

eine vertrauensvolle Atmosphäre zu schaffen. Die Behandler sollten aktiv zuhören und auf die Emotionen und Bedenken der Patientinnen und Patienten eingehen, medizinische Fachbegriffe vermeiden oder verständlich erklären. Visualisierungen wie Abbildungen oder Animationen können helfen, komplexe Informationen verständlicher darzustellen. Betroffene sollten die Möglichkeit haben, Fragen zu stellen und ihre Sorgen und Präferenzen zu äußern. Offene Fragen wie: „Was sind Ihre größten Sorgen bezüglich der Behandlung?“, fördern den Dialog und helfen, die Perspektive der Patientinnen und Patienten besser zu verstehen. Wichtige Informationen sollten zusammengefasst und wiederholt werden, um sicherzustellen, dass der Patient sie verstanden hat. Ergänzende schriftliche Informationen oder Verweise auf vertrauenswürdige Online-Ressourcen können helfen, das Besprochene nachzuvollziehen und sich weiter zu informieren. Das Gespräch sollte nicht mit dem ersten Termin enden. Oftmals sind Anschlusstermine sinnvoll, um Fragen zu klären, die nach dem Erstgespräch aufgetreten sind.



Bedeutung von Shared-Decision-Making (SDM) bei der Krebsbehandlung

Die Krebsdiagnose konfrontiert Patientinnen und Patienten mit schwierigen Entscheidungen, die verschiedene Aspekte wie Behandlungsmethoden, Lebensqualität und Überlebenschancen betreffen. Krebsbehandlungen können eine Vielzahl von Optionen umfassen, darunter Chirurgie, Strahlentherapie sowie systemische beziehungsweise palliative Behandlungen. Diese Therapieoptionen inklusiver aller Vor- und Nachteile sollten ausführlich erörtert werden. Dazu zählt nicht nur die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens, sondern auch eine ausführliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Spätfolgen einer Therapie. Betroffene haben ferner unterschiedliche Vorstellungen davon, was für sie ein lebenswertes Leben ausmacht. Manche priorisieren die Lebensverlängerung, während andere die Erhaltung ihrer Lebensqualität in den Vordergrund stellen. Dabei ist zu beachten, dass sich Patientenpräferenzen im Verlauf der Krankheit ändern können. Daher sollten sie bei jeder neuen Therapieentscheidung eine zentrale Rolle spielen. Ist bezüglich der weiteren Therapie eine Entscheidung gefallen, sollte die Anbindung an ein interdisziplinäres Behandlungsteam gewährleistet sein. So sind die besten Voraussetzungen für Patientinnen und Patienten gegeben, um ihr gewohntes Leben so lange wie möglich fortführen zu können.

Herausforderungen des SDM in der Praxis

Obwohl SDM viele Vorteile bietet, gibt es auch einige Herausforderungen. In unserem Gesundheitssystem ist die Zeit der Ärzte begrenzt. Effiziente Kommunikationstechniken und die Einbeziehung von Pflegepersonal können helfen, die zur Verfügung stehende Zeit bestmöglich zu nutzen. Auch digitale Anwendungen können zur Vorbereitung des Gesprächs eingesetzt werden, um am Ende das persönliche Gespräch effizienter führen zu können. Eine weitere Herausforderung ist, dass Patientinnen und Patienten meist über weniger medizinisches Wissen verfügen als Ärzte. Daher ist die Verwendung einer verständlichen Sprache und unterstützender Materialien wie Broschüren und Videos wichtig. Die emotionale Belastung kann ferner die Entscheidungsfindung erschweren. Psychosoziale Unterstützung und Einbindung von Familienangehörigen können hilfreich sein. In dem gesamten Prozess ist es wichtig, dass sich auch Patientinnen und Patienten auf Gespräche vorbereiten, gegebenenfalls ihre Fragen notieren und sich auf wesentliche Punkte konzentrieren, um die Zeit des persönlichen Gesprächs mit ihren Ärzten optimal zu nutzen. Wichtig ist außerdem, dass auch Patientinnen und Patienten offen und ehrlich kommunizieren. Nur wenn das Behandlungsteam weiß, was ihre Patientinnen und Patienten belastet, kann es Lösungsvorschläge erarbeiten. Es kann im wahren Leben auch immer mal vorkommen, dass die Kommunikation zwischen Menschen einfach nicht funktioniert. In dem Fall kann es sinnvoll sein, dass sich Betroffene eine Zweitmeinung einholen und Gespräche mit anderen Ärzten führen, bevor sich die nicht funktionierende Kommunikation auf die Behandlungsqualität beziehungsweise den Erfolg der Behandlung auswirkt.

Fazit

Die Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Therapieentscheidung hilft, den Behandlungserfolg zu verbessern und Ängste zu lindern, indem es ihnen ermöglicht, aktiv an ihrem Behandlungsprozess beteiligt zu sein. Shared-Decision-Making ist daher ein essenzieller Bestandteil der modernen Krebsbehandlung. Es fördert eine partnerschaftliche Beziehung zwischen Arzt und Patientin oder Patient, ermöglicht eine fundierte Entscheidungsfindung und trägt zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit bei. Durch die Bewältigung der bestehenden Herausforderungen kann SDM weiter verbessert und stärker in der klinischen Praxis verankert werden, um den individuellen Bedürfnissen von Krebspatientinnen und -patienten besser gerecht zu werden. •

Autorinnen und Autor

Eva Schumacher-Wulf

Mamma Mia! Die Krebsmagazine

Renate Haidinger

Brustkrebs Deutschland e. V.

Prof. Dr. Stephan Seitz

Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. Pauline Wimberger

Universitätsklinikum Dresden

Zugang zu zielgerichteten Therapien – Wer erstattet die Kosten der Behandlung?

CATCH und COGNITION sind rein diagnostische Registerprogramme und keine Interventionsstudien (Studien, in denen Medikamente verabreicht werden). In diesen Programmen werden zunächst im Rahmen einer umfassenden Diagnostik mögliche Angriffspunkte im Tumor gesucht, um anschließend medikamentöse Therapieoptionen zu ermitteln. Die empfohlenen Therapien sind jedoch nicht im Rahmen der Programme zugänglich. Grundsätzlich wird primär versucht, für die Patientinnen und Patienten Studien in Deutschland zu finden, in denen die Therapieempfehlungen umgesetzt werden können.

Einen Sonderfall bildet hierbei COGNITION-GUIDE, eine Phase-2-Studie, in die ein Großteil der COGNITION-Patientinnen und -Patienten (früher Brustkrebs) innerhalb des NCT-Netzwerks eingeschlossen werden kann.

Die im Rahmen von CATCH (metastasierter Brustkrebs) empfohlenen Therapien sind in den meisten Fällen in Deutschland nicht zugelassen oder durch Studien zugänglich und können daher nur als sogenannter „Off-Label-Use“ verabreicht werden. Eine Ausnahme bilden dabei sogenannte „compassionate-use-Programme“, bei denen ein Medikament direkt bei der jeweiligen Pharmafirma beantragt werden kann. Diese Programme werden durch die Pharmafirmen bereitgestellt, wenn sich ein Medikament kurz vor der Zulassung befindet. Die Kriterien für die Bereitstellung der Medikamente werden von den Pharmafirmen vorgegeben und können stark variieren.

In den meisten Fällen muss die Kostenübernahme für die Medikamente jedoch bei der Krankenkasse beantragt werden, welche wiederum den Antrag durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MD) prüfen lässt.

Nach welchen Kriterien wird eine Kostenübernahme bei der Krankenkasse/MD geprüft?

Der MD bewertet den Antrag auf Kostenübernahme gemäß §2 Absatz 1a SGBV (beruhend auf dem sogenannten Nikolausbeschluss) und prüft, ob in dem individuellen Fall die sozialmedizinischen Kriterien für eine Leistungsübernahme der Krankenkasse erfüllt sind. Die Kriterien hierfür sind (i) das Vorhandensein einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, (ii) für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, (iii) wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

Die jeweiligen Kriterien sind dabei nicht eindeutig formuliert und können je nach Gutachter unterschiedlich ausgelegt werden.

Wann ist eine Antragstellung sinnvoll?

Nach der Analyse des molekularen Tumorboards werden die möglichen Therapieoptionen in dem aktuellen klinischen Kontext hinsichtlich einer Antragstellung mit den Patientinnen

6. Therapieumsetzung/Kostenübernahme

und Patienten diskutiert und im Rahmen einer gemeinsamen Konsentsentscheidung das weitere Vorgehen bestimmt. Berücksichtigt werden müssen hierbei die aktuelle klinische Verfassung der Betroffenen, die vorhandenen zugelassenen Therapiealternativen sowie die klinische Evidenz der molekularen Therapie – das bedeutet, welche Daten bereits zu der empfohlenen Therapie in Studien erhoben wurden.

CAVE: Aufgrund der potenziell kurativen, auf Heilung zielenden Situation werden in der COGNITION Studie grundsätzlich nur Anträge für Medikamente gestellt, für die Phase-3-Daten in der identischen klinischen Situation sowie der gleichen Brustkrebserkrankung verfügbar sind (m1-Evidenz). Weitere Anträge werden nur in seltenen individuellen Fällen gestellt. Grundsätzlich sollten die Therapieempfehlungen der COGNITION-Teilnehmer jedoch im Rahmen von Studien ausgeführt werden, wie beispielsweise COGNITION-GUIDE.

Wie beantrage ich eine Therapie?

Die Formulierung des Antrages sowie die Bereitstellung der erforderlichen Unterlagen erfolgt mit Hilfestellung der Ärzte der gynäkologischen Onkologie, nachdem man sich für die entsprechende Therapiestrategie entschieden hat. Für die Einreichung des Antrages sowie die weitere Korrespondenz mit der Krankenkasse sind die Patientinnen und Patienten verantwortlich.

Wie lange dauert die Antragstellung?

Grundsätzlich hat der MD fünf Wochen Zeit für die Begutachtung. Jedoch kann die Antragstellung deutlich länger dauern, wenn beispiels-

weise Unterlagen nachgefordert werden. Im schlimmsten Fall kann bei hohem Therapie-
druck eine zugelassene Therapie als sogenannte
„Bridgingtherapie“, also „Überbrückungs-
therapie“, eingesetzt werden. Daher ist es
wichtig, dass Patientinnen und Patienten ihr
Behandler-Team unverzüglich über Verzöge-
rungen bei der Begutachtung informieren.

Kann ich die Therapie starten, ohne das Ergebnis der MD- Begutachtung abzuwarten?

Grundsätzlich kann in Deutschland ein Medi-
kament für Selbstzahler verschrieben werden.
In diesem Fall müssen Patientinnen und Pati-
enten ausführlich über die möglichen Kosten
aufgeklärt werden, die im Falle eines negati-
ven Gutachtens entstehen. Sie müssen ebenfalls
darüber aufgeklärt sein, dass die Therapie (im
medizinisch besten Fall) mehrere Monate oder
Jahre verabreicht werden sollte und damit unab-
sehbar hohe Kosten anfallen könnten. Für die
in diesem Fall entstandenen Kosten haften die
Patientinnen und nicht das Studienzentrum.

Was mache ich, wenn mein Antrag abgelehnt wird?

Sollte der Antrag abgelehnt werden, wird
geprüft, ob in dem individuellen Fall ein Wider-
spruch sinnvoll ist. Bedacht werden muss
jedoch, dass Widerspruchsverfahren sich
über mehrere Wochen und Monate hinzie-
hen können. Wenn eine Krebserkrankung
fortschreitet, kann auch eine Situation ent-
stehen, in der ein schnelles Handeln erfor-
derlich ist. Für diesen Fall sieht das Sozialge-

richtsgesetz einen „Eilrechtsschutz“ in Form
des Antrags auf Erlass einer einstweiligen
Anordnung beim zuständigen Sozialgericht
vor, mit der die Behandlung mit der beantrag-
ten Substanz sofort beginnen kann (siehe Bei-
trag „Off-Label-Use-Antrag – Ein Weg zu inno-
vativen Krebstherapien“ auf → Seite 44).

Wurde die Therapie in Eigeninitiative bereits
gestartet, sollte ein Widerspruch spätestens kurz
nach der ersten Therapiekontrolle formuliert
werden und die neuen Befunde in den Wider-
spruch inkludiert werden. Allerdings kann
selbst im Falle eines radiologisch nachweisba-
ren Therapieansprechens weiterhin die Kosten-
übernahme seitens des MD abgelehnt werden.

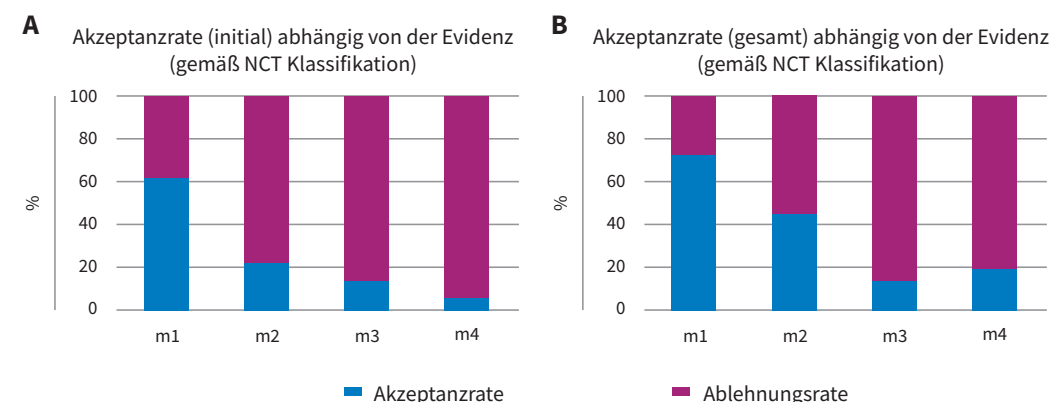
Wie bei der initialen Antragsschreibung leis-
ten die Ärzte ihren Patientinnen und Patienten
wichtige Hilfestellung bei der Formulierung und
Bereitstellung der Unterlagen. Die Einreichung
und Korrespondenz liegen ebenfalls in der Ver-
antwortung der Patientinnen und Patienten.

Sollte ein Widerspruch abgelehnt wer-
den, kann im individuellen Fall ein erneu-
ter Widerspruch erwogen werden. Sollte ein
Patient rechtlichen Beistand erwägen, tut er
dies grundsätzlich in Eigeninitiative und Ver-
antwortung. Das Studienzentrum ist in kei-
nem Fall Kläger oder Nebenkläger. Patientin-
nen und Patienten sollten ihr Behandler-Team
unverzüglich über neue Erkenntnisse im
Widerspruchsverfahren informieren.

Wie wahrscheinlich ist es, dass der Antrag bewilligt wird?

Das NCT Heidelberg hat vor kurzem im Rah-
men einer retrospektiven Studie die Kosten-

**Abbildung 1 – Akzeptanz und Ablehnungsrate abhängig von der Evidenz der eingewor-
benen Therapie nach initialer Antragstellung (A) und nach erfolgtem Widerspruch (B).**



übernahmeanträge von 89 Patientinnen aus-
gewertet.¹ Hierbei wurden initial 39,3 Prozent
der Anträge und nach Widerspruch insgesamt
53,9 Prozent der Anträge bewilligt. Die Akzep-
tanz der Anträge war dabei abhängig von der
Evidenz (Datenlage) der jeweiligen eingewor-
benen Therapie (siehe Abbildung 1), wobei
Therapien mit einer m1-Evidenz (positive
Studien-Daten in der gleichen Entität) grund-
sätzlich häufiger akzeptiert wurden. Dies ist
jedoch leider keine Garantie, sodass erfah-
rungsgemäß auch Medikamente mit einer sehr
guten Evidenz abgelehnt werden können.

Allgemeine Anmerkungen

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Umsetzung der
Therapieempfehlungen eine der größten Her-

ausforderungen der translationalen Onko-
logie. Die Studienzentren arbeiten intensiv
daran, hier individuelle Lösungen zu finden
und ihren Patientinnen individuelle Therapien
zu ermöglichen. Auch einige Patientenvertre-
ter versuchen intensiv, Politik und Leistungs-
erbringer für diese Problematik zu sensibilisie-
ren, damit der Zugang zu Innovationen künftig
ohne bürokratische Hürden gewährleistet ist. •

Autorin und Autoren

Dr. Constantin Pixberg

Nationales Centrum für Tumor-
erkrankungen (NCT) Heidelberg

Eva Schumacher-Wulf

Mamma Mia! Die Krebsmagazine

Prof. Dr. Achim Wöckel

Universitätsklinikum Würzburg

¹ Pixberg C. et al.; Reimbursement in the Context of Precision
Oncology Approaches in Metastatic Breast Cancer: Challenges
and Experiences. Breast Care 20 February 2024; 19 (1): 10–17.
<https://doi.org/10.1159/000533902>.

Off-Label-Use-Antrag – Ein Weg zu innovativen Krebstherapien

Insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium verbinden Krebspatientinnen und -patienten mit Innovationen große Hoffnung, da die Anzahl der zur Verfügung stehenden Medikamente sehr begrenzt ist. Sie erfahren von ihren Ärzten oder über die Medien von neuen, zukunftsweisenden Behandlungen, mit denen sie ihre Heilungschance oder den Krankheitsverlauf verbessern können. Sind diese Therapien für ihre aktuelle Krankheits-situation jedoch (noch) nicht zugelassen, werden sie in der Regel von der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) nicht bezahlt. Eine Lösung heißt „Off-Label-Use“.

Dahinter verbirgt sich der Einsatz eines Medikamentes außerhalb seiner bisher zugelassenen Anwendungsbereiche. Das Bundessozialgericht und -verfassungsgericht haben festgelegt, unter welchen Voraussetzungen die GKV einen Off-Label-Use auf Antrag bezahlen muss: Der Off-Label-Use ist eine Leistung der GKV, wenn damit eine schwerwiegende lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung behandelt wird, für die keine andere zugelassene Therapie verfügbar ist und bei der aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) erzielt werden kann.

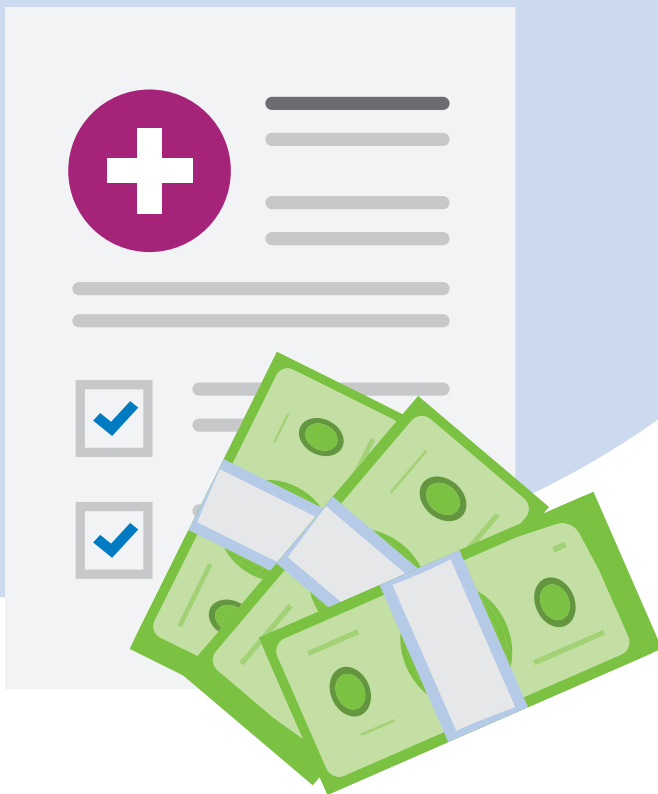
Sind diese Voraussetzungen gegeben, muss ein Antrag auf Kostenübernahme bei der Krankenkasse gestellt werden. Handelt es sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament, hat die Krankenkasse drei Wochen Zeit (bei Einschaltung des Medizinischen Diens-

tes fünf Wochen), über den Antrag zu entscheiden. Wird innerhalb dieser Frist nicht reagiert, wird das als Zustimmung der Kasse interpretiert. Wird der Antrag abgelehnt, beginnt eine meist mühsame Odyssee. Worauf Patientinnen und Patienten achten müssen und wie sie schneller zu ihrem Recht kommen, erläutert Nils Hußmann, Fachanwalt für Medizinrecht, im Gespräch mit Mamma Mia!.

Mamma Mia!: Herr Hußmann, welche Möglichkeiten haben Patientinnen und Patienten, die von ihrer Krankenkasse eine Ablehnung ihres Kostenübernahmeantrags für Medikamente im Off-Label-Use erhalten haben?

Nils Hußmann: Wichtig ist zunächst, den ablehnenden Bescheid der Krankenkasse nicht bestandskräftig werden zu lassen. Um das zu erreichen, muss binnen eines Monats ab Zustellung Widerspruch gegen den Bescheid bei der Krankenkasse eingelegt werden. Der Widerspruch kann von den Betroffenen selbst bei der Krankenkasse eingelegt werden. Optimalerweise sollte dem Widerspruch eine Stellungnahme des behandelnden Arztes beigelegt werden, in der Bezug auf die Begründung der Krankenkasse beziehungsweise des Medizinischen Dienstes genommen wird und diese aus medizinischer Sicht widerlegt. Sofern die





Krankenkasse auch auf den Widerspruch hin die Kostenübernahme weiterhin ablehnt und einen entsprechenden Widerspruchsbescheid erlässt, muss gegen diesen, wiederum binnen eines Monats ab Zustellung, Klage beim zuständigen Sozialgericht eingelegt werden.

Das Widerspruchs- und das Klageverfahren bilden zusammen das sogenannte Hauptsacheverfahren, das erfahrungsgemäß leider sehr viel Zeit in Anspruch nimmt – für das Widerspruchsverfahren muss mit mehreren Monaten, für das Klageverfahren sogar mit einer Dauer von etwa zwei Jahren gerechnet werden. Mit einem Verfahren von so langer Dauer ist Patientinnen und Patienten, die möglichst schnell mit der beantragten Arzneimittelbehandlung beginnen sollten, natürlich kaum geholfen.

Für eben solche Fälle sieht das Sozialgerichtsgesetz neben dem Hauptsacheverfahren einen „Eilrechtsschutz“ in Form des Antrags auf Erlass einer einstweiligen Anordnung beim zuständigen Sozialgericht vor, mit dem in bestimmten Situationen der Leistungsanspruch der Betroffenen zwar nur vorläufig, vor allem aber schnell gesichert werden kann. Anders als vielfach angenommen wird, muss für den Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung auch nicht erst der Erlass des Widerspruchsbescheides abgewartet werden. Vielmehr kann der Antrag bereits parallel zur Einreichung des Widerspruchs gestellt werden.

Voraussetzung für den Erlass einer einstweiligen Anordnung ist neben der Erfüllung der von Ihnen bereits genannten

„Off-Lable-Kriterien“ des Bundessozialgerichts (Anordnungsanspruch) auch das Vorliegen einer besonderen Eilbedürftigkeit des Antrags (Anordnungsgrund).

Die besondere zeitliche Eilbedürftigkeit ist in onkologischen Behandlungssituationen regelmäßig unproblematisch gegeben, da im Falle eines späteren Therapiebeginns meist Nachteile für den Therapieerfolg zu befürchten sind, die durch einen späteren Behandlungsbeginn nicht mehr aufgeholt werden können. Neben der zeitlichen Komponente muss eine Eilbedürftigkeit aber auch aus dem Grund bestehen, dass Patientinnen und Patienten selbst nicht in der Lage sind, die begehrte Behandlung aus eigenen finanziellen Mitteln (also aus dem eigenen (Familien-)Einkommen oder sonst vorhandenem Vermögen) vorzufinanzieren. Das ist bei den regelmäßig teuren onkologischen Arzneimitteltherapien zwar sehr häufig, angesichts der doch sehr unterschiedlichen finanziellen Situationen der Betroffenen aber nicht immer der Fall.

Bejaht das Sozialgericht vorstehende Voraussetzungen (Anordnungsanspruch und Anordnungsgrund), erlässt es in der Regel binnen drei Wochen die einstweilige Anordnung im Beschlusswege und verpflichtet damit die Krankenkasse zur vorläufigen Übernahme der Behandlungskosten. Im Regelfall spricht das Sozialgericht dabei die Leistungspflicht der Krankenkasse „bis zu einer rechtskräftigen oder bestandskräftigen Entscheidung im Hauptsacheverfahren“ aus.

Liegt die einstweilige Anordnung vor, können Patientinnen und Patienten sofort mit der Therapie beginnen und das Arzneimittel kann von den behandelnden Ärzten zu Kassenlätzen (auf Kassenrezept) verordnet werden.

6. Therapieumsetzung/Kostenübernahme

Mamma Mia!: Die „einstweilige Anordnung“ klingt nach einer pragmatischen Lösung, um zeitnah mit der entsprechenden Therapie beginnen zu können. Können Sie bitte noch einmal Schritt für Schritt beschreiben, was Patientinnen und Patienten dafür unternehmen müssen?

Nils Hußmann: Im Rahmen eines Interviews eine Schritt-für-Schritt-Anleitung für einen Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung zu geben, ist nicht ganz einfach und wäre wohl auch etwas unseriös. Dafür sind die einzelnen Lebens-, Behandlungs- und Verfahrenssituationen der Betroffenen einfach zu verschieden. Daher kann ich an dieser Stelle nur ein paar grobe Stichworte zu den einzelnen Punkten des Antrags nennen:

Zunächst kann es zur Vorbereitung des Antragsverfahrens im Hinblick auf die Erfüllung der „Off-Lable-Kriterien“ des Bundessozialgerichts sehr sinnvoll sein, vorab ein zusammenfassendes spezialfachärztliches Gutachten (gegebenfalls Zweitmeinung) einzuholen und auch an den Hersteller des begehrten Arzneimittels heranzutreten, da dieser regelmäßig über alle zu dem Arzneimittel vorliegenden wissenschaftlichen Informationen verfügt. Eventuell liegen dort auch schon Erfahrungen oder Entscheidungen aus anderen Verfahren vor, die für das eigene Verfahren genutzt werden können.

Wenn es dann an die Erstellung des Antrags geht, muss unter der Überschrift „Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung“ und nach der Angabe der Verfahrensbeteiligten (Patientin/Patient und Krankenkasse) zunächst der Sachverhalt dargelegt werden. In diesem Rahmen muss zum einen die konkrete Behandlungssituation und die Erforderlichkeit der

begehrten Arzneimitteltherapie dargelegt werden; optimalerweise unter Beifügung von Befundberichten, Stellungnahmen und Therapieempfehlungen der behandelnden Ärzte, aus denen sich die unbedingte Erforderlichkeit der Therapie ergibt. Zum anderen ist das bisherige Verfahren darzustellen, also der Antrag an die Krankenkasse und deren Ablehnung.

Sodann ist im Rahmen der Antragsbegründung der Anordnungsanspruch darzulegen. In diesem Rahmen muss der zuvor geschilderte Sachverhalt unter die von Ihnen bereits erwähnten „Off-Lable-Kriterien“ des Bundessozialgerichts eingeordnet werden:

- Das Kriterium „schwerwiegende Erkrankung“ ist dabei im onkologischen Bereich unproblematisch zu bejahen.
- Beim Punkt „keine zugelassenen Therapiealternativen verfügbar“ sollte aus den zuvor beigefügten ärztlichen Unterlagen zitiert werden und insbesondere alle von der Krankenkasse oder dem Medizinischen Dienst als in Betracht kommende Therapiealternativen „abgearbeitet“ werden, indem zu jeder Therapie dargelegt wird, dass und weshalb diese in der konkreten Behandlungssituation nicht eingesetzt werden können.
- Zum dritten Kriterium „Aussicht auf Behandlungserfolg“ müssen bereits vorhandene Studienergebnisse und ein darauf basierender Zulassungsantrag für das Arzneimittel sowie weitere wissenschaftliche Belege dargelegt und beigefügt werden, aus denen sich der voraussichtliche Behandlungserfolg für das Gericht nachvollziehbar ergibt.

Im nachfolgenden Punkt „Anordnungsgrund“ muss schließlich dargelegt werden, dass und warum die Behandlung sofort begonnen werden muss und eine Entscheidung im Hauptsacheverfahren nicht abgewartet werden kann, ohne den gewünschten Behandlungserfolg zu gefährden. Zudem müssen die zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel angegeben und nach Ansatz der aus diesen ohnehin schon zu bewältigenden Kosten dargelegt werden, dass die Behandlung aufgrund der dadurch zu erwartenden Kosten nicht aus diesen Mitteln finanziert werden kann.

Ob die Patientin oder der Patient den Antrag nun selbst oder durch einen Rechtsanwalt beim Sozialgericht einreichen möchte: Wichtig ist in beiden Fällen, den Antrag im Interesse eines möglichst zügigen Verfahrensablaufs von vornherein in allen entscheidenden Punkten mit aussagekräftigen ärztlichen Unterlagen zu belegen, um zeitaufwändige Rückfragen des Gerichts bei den behandelnden Ärzten möglichst zu vermeiden. Die ärztlichen Unterlagen und Stellungnahmen können Patientinnen und Patienten bereits im Vorwege sammeln und vorbereiten – ein gutes „Arzt-Patienten-Gespann“ ist hier sehr wichtig.

Mamma Mia!: Neue Krebsmedikamente sind in der Regel sehr teuer. Angenommen, das Gericht entscheidet nach einer einstweiligen Anordnung im Hauptsacheverfahren zugunsten der Krankenkasse. Besteht dann für die Betroffenen nicht das Risiko einer hohen Nachzahlung?

Nils Hußmann: Dieses Risiko muss ich leider bejahen. Es hat seine Begründung darin, dass im Verfahren der einstweiligen Anordnung nur aufgrund einer summarischen, also weniger intensiven Prüfung, eine vorläufige Entscheidung aufgrund einer Folgenabwägung getroffen wird. Die endgültige Entscheidung im Hauptsacheverfahren ergeht demgegenüber auf der Grundlage einer vollinhaltlichen Prüfung durch das Sozialgericht, im Rahmen derer – anders als im Anordnungsverfahren – regelmäßig auch Beweis erhoben wird, zum Beispiel durch Einholung entsprechender ärztlicher Sachverständigengutachten.

Geht die Entscheidung im Hauptsacheverfahren dann – anders als im Anordnungsverfahren – zulasten der Patientinnen und Patienten aus, besteht grundsätzlich ein Rückforderungsanspruch der Krankenkasse, der neben den Prozesskosten vor allem die bis zur Hauptsacheentscheidung aufgelaufenen Behandlungskosten umfasst. Diese können gerade bei modernen onkologischen Therapien schnell fünf- oder gar sechsstellige Beträge erreichen, das ist und bleibt ein Risiko. Auf der anderen Seite bietet unsere Rechtsordnung kein alternatives Verfahren, in dem eine Entscheidung in gleicher Zeit, aber ohne dieses Risiko erreichbar wäre.

Zur Beruhigung kann ich den Patientinnen und Patienten nur weitergeben, dass ich in den mehr als zwanzig Jahren, in denen ich in diesem Bereich tätig bin, noch von keinem Fall gehört habe, in dem die Krankenkasse diesen Rückforderungsanspruch auch tatsächlich durchgesetzt hätte.

Mamma Mia!: Nicht alle Patientinnen und Patienten können sich einen Rechtsbeistand leisten. Was können die tun, denen die finanziellen Mittel dafür fehlen?

Nils Hußmann: Wie bereits gesagt, können Patientinnen und Patienten zum Beispiel den Widerspruch bei der Krankenkasse selbst einlegen, um Anwaltskosten zu sparen. Vor den Sozialgerichten besteht (anders als zum Beispiel beim Landgericht) zudem kein Anwaltszwang, sodass sie auch den Antrag auf Erlass einer einstweiligen Anordnung grundsätzlich selbst beim für ihren Wohnort zuständigen Sozialgericht einlegen können. Dies kann entweder schriftlich oder mündlich zur Niederschrift bei der Geschäftsstelle des Sozialgerichts erfolgen, das zuständige Sozialgericht lässt sich unter Angabe des Wohnortes leicht im Internet finden.

Die Erfahrung zeigt jedoch, dass es gerade in komplexeren Behandlungssituationen und der damit verbundenen höheren Komplexität der Darlegung der „Off-Lable-Kriterien“ aber auch aufgrund der besonderen Lebenssituation, in der sich die Betroffenen angesichts ihrer Erkrankung befinden, hilfreich sein kann,

sich diese Tätigkeiten von einem Rechtsanwalt abnehmen zu lassen, auch wenn dies natürlich etwas kostet. Allerdings sind die Anwaltskosten in sozialgerichtlichen Angelegenheiten nicht über die Maßen hoch, gerade im Vergleich zu den zu erwartenden Kosten der begehrten Arzneimitteltherapie. Ein modernes Zytostatikum oder ein monoklonaler Antikörper verursacht schnell monatliche Therapiekosten in Höhe von € 5.000,- und mehr. Im Vergleich dazu liegen die gesetzlichen Anwaltsgebühren für ein Verfahren der einstweiligen Anordnung lediglich bei maximal etwa € 1.200,-. Angesichts der zu erwartenden Therapiekosten erscheint dies durchaus vertretbar.

Gerichtskosten entstehen in diesen Verfahren vor den Sozialgerichten für Patientinnen und Patienten nicht. Zudem muss der Patient oder die Patientin diese Kosten nur dann tragen, wenn das Sozialgericht den Erlass einer einstweiligen Anordnung ablehnt. Bei Erlass der einstweiligen Anordnung muss die Krankenkasse die Anwaltskosten tragen.

Sofern Betroffene keine Rechtsschutzversicherung haben und auch nicht über die finanziellen Mittel verfügen, um einen Anwalt zu bezahlen, existiert darüber hinaus die Möglichkeit, für die Einreichung des Antrags Prozesskostenhilfe beim Sozialgericht zu beantragen. Prozesskostenhilfe wird auf Antrag dann gewährt, wenn der Rechtsstreit nicht mutwillig geführt wird

und hinreichende Aussicht auf einen Prozesserfolg besteht. Die Kosten des Rechtsanwalts werden dann je nach Einkommens- und Vermögenslage der Betroffenen entweder ganz von der Staatskasse getragen oder dem Betroffenen wird eine Ratenzahlung gewährt. Weitere Informationen zur Prozesskostenhilfe enthalten die Webseiten der Sozialgerichte oder auch die Seite des Bundessozialgerichts ([-> www.bsg.bund.de/DE/Verfahren/Prozesskosten/prozesskosten_node.html](http://www.bsg.bund.de/DE/Verfahren/Prozesskosten/prozesskosten_node.html)). •

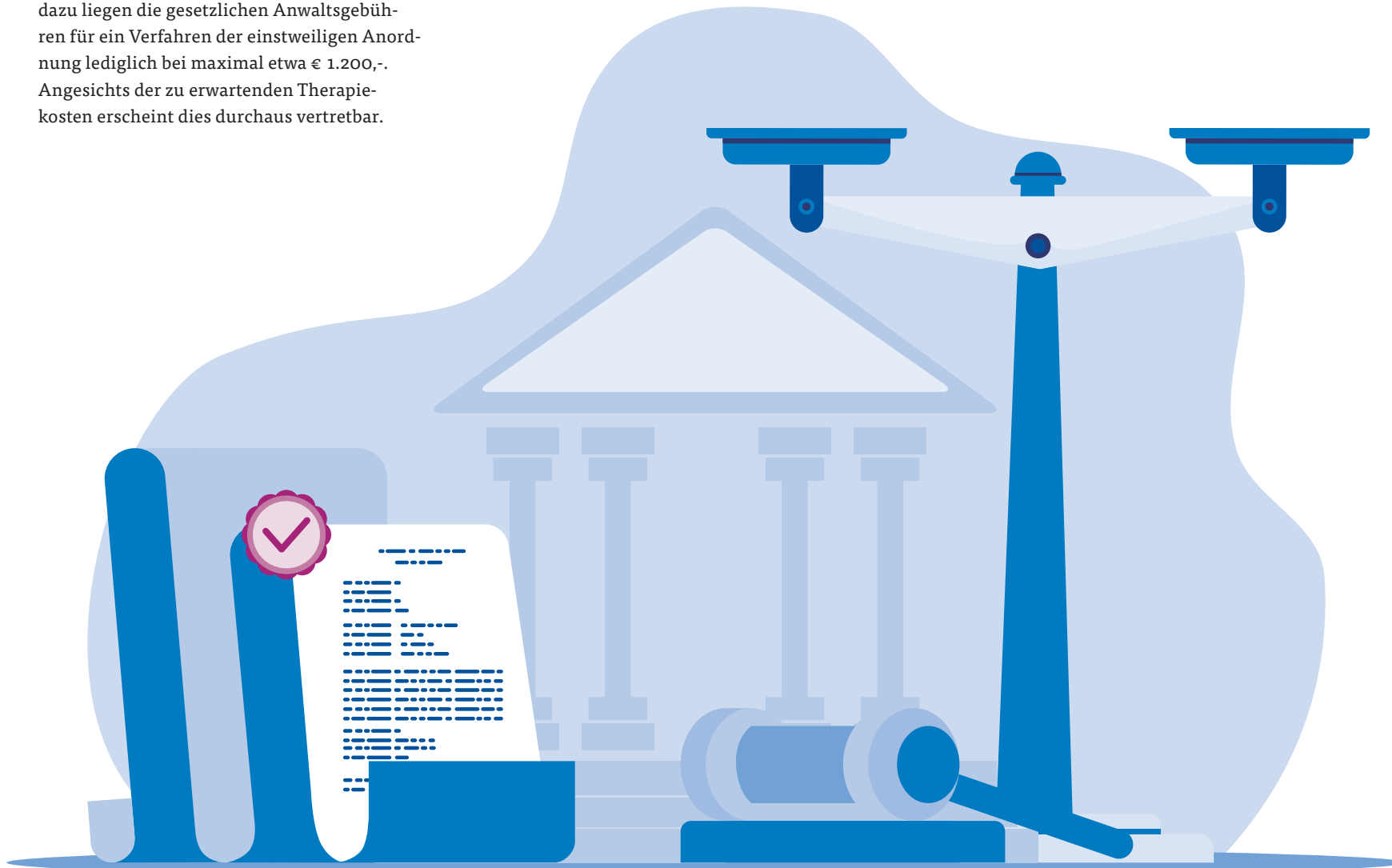
Autor und Autorin

Nils Hußmann

Rechtsanwalt Hamburg

Eva Schumacher-Wulf

Mamma Mia! Die Krebsmagazine





Wie werden die Ergebnisse der Studien evaluiert?

Durch die großen Fortschritte der Wissenschaft und die Vernetzung von globalen Informationsquellen stehen der modernen Welt mehr Daten zur Verfügung als jemals zuvor. Aus diesen Daten können Schlüsse gezogen werden, die das Verständnis der untersuchten Sachverhalte verbessern. Das Wort „Evidenz“ (aus dem Lateinischen von evidentia = „Eindeutigkeit“) beschreibt dabei die gesammelten Daten, Analysen und Schlussfolgerungen, welche der Wissenschaft zur Bewertung einer bestimmten Fragestellung oder Hypothese vorliegen.

In der Medizin wird Evidenz durch umfangreiche Forschung generiert, darunter fallen bio-medizinische Grundlagenforschung, Laboruntersuchungen, klinische Studien und Patientenregister. Die gesammelten Daten werden dazu nach einem zuvor schon festgelegten Plan analysiert, um festzustellen, ob eine bestimmte Behandlung sicher und wirksam ist. Die Ergebnisse werden von Experten begutachtet und in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht.

Alle Ärzte haben den Anspruch und die Verpflichtung, „evidenz-basierte Medizin“ zu praktizieren und sich bei allen Entscheidungen auf die bestmögliche Datengrundlage zu stützen, um die Patientinnen und Patienten gemäß dem aktuellen Kenntnisstand der Wissenschaft fundiert beraten und behandeln zu können.

Die Programme COGNITION und CATCH tragen zur Generierung von Evidenz bei, indem sie als klinische Registerstudien die erhobenen umfangreichen molekularen Daten mit den Verlaufs- und Therapie-daten der einzelnen Studienteilnehmer sammeln und in einen Zusammenhang bringen.

Ein klinisches Register ist eine strukturierte Datenbank, in der Informationen zu Patienten, Krankheiten oder medizinischen Behandlungen gesammelt werden. Diese Register dienen der Forschung, um Trends und Ergebnisse zu verfolgen. Register unterscheiden sich von interventionellen Therapiestudien, in denen gezielte medizinische Interventionen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit der getesteten Intervention zu untersuchen.



Alle klinischen Studien müssen sich einer sorgfältigen Überprüfung vor Start der Studie durch Behörden und Ethikkommissionen stellen, während der Durchführung der Studien wird deren Verlauf eng ethisch, wissenschaftlich und rechtlich überwacht. Die Ergebnisse, Resultate und Schlussfolgerungen werden von der öffentlichen Fachwelt überprüft, bewertet und diskutiert.

Bewertungskriterien klinischer Studien sind wichtige Kenngrößen, die es ermöglichen, Qualität und Relevanz der durchgeführten Forschung zu bewerten. Für Laien und Wissenschaftler sind diese Kriterien von Bedeutung, da sie dazu beitragen, die Verlässlichkeit der Ergebnisse, den Nutzen, aber auch die Risiken klinischer Studien zu verstehen. Einige Schlüsselkriterien sind:

Patientensicherheit: Diese steht immer an erster Stelle und wird behördlich und von der Ethikkommission entsprechend gesetzlicher Vorgaben vor Start, während der Durchführung und bei Abschluss klinischer Studien eng überwacht. Das bedeutet, dass eine kontinuierliche Nutzen-/Risikoabwägung stattfindet und jederzeit notwendige Maßnahmen ergriffen werden können und müssen, um Nebenwirkungen und Risiken zu minimieren.

Repräsentative Stichprobe: Die Übertragung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen klinischer Studien in die medizinische Routineversorgung stellt immer eine Herausforderung dar, da in klinischen Studien häufig Patientinnen und Patienten mit Begleiterkrankun-

gen aus Sicherheitsgründen nicht teilnehmen können. Je repräsentativer die Studienteilnehmer den medizinischen Alltag abbilden, desto einfacher sind Ergebnisse und Schlussfolgerungen in der täglichen Praxis umsetzbar.

Unabhängige Überprüfung: Klinische Studien werden eng behördlich und von Ethikkommissionen überwacht. Darüber hinaus erfolgt vor Ergebnispräsentationen auf Kongressen beziehungsweise vor wissenschaftlichen Veröffentlichungen eine unabhängige wissenschaftliche Prüfung, das sogenannte peer-review Verfahren durch unabhängige Expertinnen und Experten.

Klare Ziele: Die Ethikkommission und Behörden achten darauf, dass in klinischen Studien klare Hypothesen, Endpunkte und deren Analysen definiert werden, um die Sicherheit, Wissenschaftlichkeit und Nachvollziehbarkeit aller Aspekte klinischer Studien jederzeit zu gewährleisten. Patientenvertreter werden in diesen Prozessen zunehmend einbezogen, um Patienteninteressen in Studienkonzepten einzubringen und die Laienverständlichkeit zu gewährleisten. Dies hilft, den Nutzen der Forschung für die Gesundheit und das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten zu verdeutlichen.

Relevante Ziele: Eine Studie muss nicht nur interessante akademische Ziele verfolgen, sondern Fragestellungen prüfen, die eine relevante Bedeutung für die Patientenversorgung haben. Beispiele hierfür können eine wirksamere oder auch weniger toxische Therapie sein.

Erste Auswertungen von COGNITION und CATCH

Die im Rahmen von COGNITION und CATCH erhobenen Daten werden entsprechen der oben genannten Kriterien strukturiert und zentral dokumentiert. Für die ersten 200 Patientinnen und Patienten im CATCH-Programm wurden im April 2021 Ergebnisse veröffentlicht, die sich mit der technischen und logistischen Umsetzbarkeit der Arbeitsschritte sowie der Wirksamkeit der verabreichten zielgerichteten Therapien beschäftigten. Diese erste Auswertung zeigte nicht nur, dass die Präzisionsonkologie auf der Grundlage der Ganzgenom- und RNA-Sequenzierung in der klinischen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Brustkrebs durchführbar ist, sondern dass sie auch einem beträchtlichen Teil der Patientinnen einen klinischen Nutzen bringt.¹

Die ersten Daten zum COGNITION-Programm wurden im Dezember 2022 veröffentlicht.² Auch hier zeigte sich ein deutlicher Benefit für Patientinnen und Patienten: Während sich die meisten Initiativen im Bereich der Präzisionsonkologie auf metastasierte Erkrankungen konzentrieren, bietet COGNITION die Möglichkeit, neue Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs und einem hohen

Risiko in der post-neoadjuvanten Phase im Rahmen einer biomarkergesteuerten Studie zu ermitteln. Die Studie bietet die Grundlage, den Wert der Präzisionsonkologie in einem kurativen Umfeld zu testen, mit dem übergreifenden Ziel, die Chance auf Heilung zu verbessern. •

Autorin und Autoren

Dr. Lars Buschhorn
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. Richard Schlenk
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Universitätsklinikum Heidelberg

PD Dr. Anja Welt
Universitätsklinikum Essen

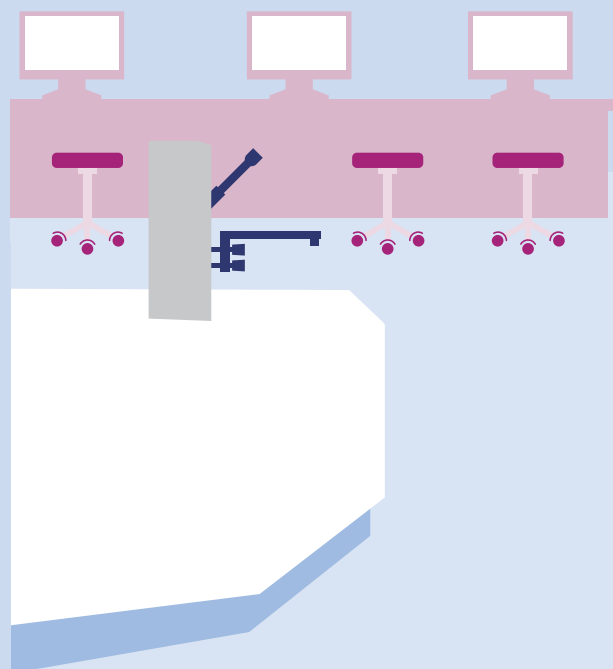
Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. Wolfgang Janni
Universitätsklinikum Ulm

1 Hlevnjak M, Schulze M, Elgaafary S, Fremd C, Michel L, Beck K et al. CATCH: A Prospective Precision Oncology Trial in Metastatic Breast Cancer. JCO Precis Oncol 2021; 5. doi:10.1200/PO.20.00248.
2 Pixberg C, Zapatka M, Hlevnjak M, Benedetto S, Supplina JP, Heil J et al. COGNITION: a prospective precision oncology trial for patients with early breast cancer at high risk following neoadjuvant chemotherapy. ESMO Open 2022; 7: 100637.

Wissenschaftliche Begleitprogramme und ihre Bedeutung für die Krebsforschung

Neben der klinischen Versorgung, also der Empfehlung und Umsetzung von genomisch gesteuerter Therapie, ist es das erklärte Ziel der CATCH- und COGNITION-Programme, die Präzisionsonkologie weiterzuentwickeln. Das heißt, dass neue molekulare Veränderungen gefunden werden sollen, die Angriffspunkte für neuartige zielgerichtete Therapien sein können. Es liegt ein besonderes Augenmerk darauf, die Mechanismen zu verstehen, warum Krebszellen nicht mehr auf eine bestimmte Therapie ansprechen und eine Tumorerkrankung trotz Therapie fortschreitet. Dazu kooperieren unterschiedliche wissenschaftliche Forschungsgruppen, die gewonnenes Tumormaterial im Labor mit neuesten Technologien untersuchen.



Was passiert mit dem im Rahmen der Studien gewonnenen Blut und Tumorgewebe?

Im Rahmen von CATCH und COGNITION erfolgt eine Biopsie des Tumors sowie regelmäßige Blutentnahmen. Zunächst werden alle Routineuntersuchungen und die genetische Analyse durchgeführt. Ist dann noch Material übrig, wird es den wissenschaftlichen Forschungsgruppen zugeführt.



Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA)

Unter zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) versteht man Erbgut-Bruchstücke aus Tumorzellen, die in die Blutbahn freigesetzt wurden. Internationale Forschungsergebnisse geben Hinweise, dass genetische Veränderungen nicht nur in einer Gewebeprobe gefunden werden können, sondern auch in der zirkulierenden Tumor-DNA aus Blutproben. Man spricht dann auch von sogenannten „Liquid biopsies“ (Flüssigbiopsien). Gleichzeitig wird erforscht, ob man anhand der gemessenen zirkulierenden Tumor-DNA ein Ansprechen auf eine Therapie oder ein Fortschreiten der Erkrankung bereits sehr frühzeitig erkennen kann. Ob und inwiefern diese Analysen mit in die klinische Therapieentscheidung einfließen, ist derzeit noch in der klinischen Erprobung.

Zirkulierende Tumorzellen (circulating tumor cells = CTCs)

Zirkulierende Tumorzellen (CTCs) sind Tumorzellen, die sich aus dem Tumorverband gelöst haben und in die Blutbahn freigesetzt wurden. In verschiedenen Studien wurde herausgefunden, dass das Vorhandensein von CTCs mit einem schlechteren Krankheitsverlauf und schlechterem Therapieansprechen einhergeht. Es ist außerdem möglich, die Biologie der einzelnen zirkulierenden Tumorzellen zu untersuchen, zum Beispiel auf das Vorhandensein von therapeutisch relevanten Oberflächenrezeptoren, wie dem HER2-Rezeptor oder dem TROP2-Oberflächenprotein, hin oder mittels einer Analyse des Erbguts (Sequenzierung). Die klinische Anwendung dieser Untersuchungen wird ebenfalls aktuell in klinischen Studien getestet.

Organoide

Die Gewebeproben von Patientinnen und Patienten enthalten oft nur sehr wenige Tumorzellen, sodass viele wissenschaftliche Untersuchungen nicht durchführbar sind. Die gewonnenen Tumorzellen aus der Biopsie können in einer Petrischale im Labor als dreidimensionale Modelle, sogenannte Tumor-Organoiden, vermehrt werden. Es ist in manchen Fällen auch möglich, CTCs aus dem Blut (siehe oben) als Organoiden zu vermehren. Durch diese individuelle Vermehrung lebender Tumorzellen aus Patientenbiopsien werden weitere Untersuchungen ermöglicht. Die Tumor-Organoidmodelle haben Eigenschaften, die denen des Patiententumors sehr ähneln. Die Patientenorganoiden können auf das Ansprechen auf verschiedene Medikamente unter Laborbedingungen getestet werden. Außerdem können Resistenzmechanismen untersucht werden, die die Tumorzellen entwickeln, um die Wirkung einer Therapie zu umgehen. Die Wissenschaftler versuchen dann neue Wege zu finden, solche resistenten Tumorzellen zu bekämpfen.

Datenanalyse aus CATCH/COGNITION

Durch die Analyse des Erbguts (Ganzgenomsequenzierung) können nicht nur individuelle Therapiekonzepte empfohlen werden, sondern es werden auch wertvolle Erkenntnisse über die Tumorbiologie generiert. Expertinnen und Experten aus den Bereichen Medizin, (Molekular-)Biologie und Bioinformatik bringen die Sequenzierungsdaten und die klinischen Daten zusammen und werten sie gemeinsam aus, mit dem Ziel, folgenden Fragen zu beantworten: Welche Patientinnen und Patienten könnten von einer personalisierten Therapie profitieren? Welche genetischen Veränderungen haben Einfluss auf das Therapieansprechen und den Krankheitsverlauf? Welche genetischen Veränderungen könnten als Angriffspunkt für neue zielgerichtete Medikamente dienen?

Ausblick

Das Konzept der personalisierten Therapie ist die Zukunft der Onkologie. Die Erkenntnisse der Forschung im Rahmen von CATCH und COGNITION ermöglichen es, neue klinische Studien, wie zum Beispiel COGNITION-GUIDE zu entwickeln, in denen personalisierte Therapiekonzepte getestet und mehr Patientinnen zugänglich gemacht werden. Ein weiterer wichtiger Schritt ist die Ausweitung von CATCH und COGNITION auf weitere Zentren in Deutschland. So können immer mehr Patientinnen von zielgerichteten Therapien profitieren mit dem Ziel, die Heilungschancen von Patientinnen mit frühem Brustkrebs zu verbessern und für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Brustkrebs lebenswerte Zeit zu gewinnen. •

Autorin und Autoren

Dr. Celina Wagner

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

Prof. Dr. Peter Lichter

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Prof. Dr. Andreas Trumpp

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer

**Direktor der Klinik für Gynäkologie
mit Brustzentrum der Charité CCM**

Charité – Universitätsmedizin Ber-
lin – Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Dr. Lars Buschhorn

Ärztlich-Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Translationale Onkologie Mammakarzinom
Nationales Centrum für Tumorer-
krankungen (NCT) Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Nina Ditsch

**Leitung Brustzentrum,
Geschäftsführende Oberärztin, Augsburg**

Medizinische Fakultät – Klinik für Frauen-
heilkunde, Geburtshilfe und Senologie
Stenglinstr. 2
86156 Augsburg

Prof. Dr. Peter Fasching

**Koordinator Brustzentrum
Universitätsklinikum / Oberarzt**

Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg
Comprehensive Cancer Center
Erlangen-Nürnberg
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen

Dr. Carlo Fremd

**Facharzt für Innere Medizin,
Hämatologie, Onkologie
Oberarzt Medizinische Onkologie/
Sektion Gynäkologische Onkologie**
Nationales Centrum für Tumor-
erkrankungen (NCT) Heidelberg, Universitäts-
klinikum Heidelberg (UKHD) und
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Renate Haidinger

**1. Vorsitzende
Brustkrebs Deutschland e.V.
(German Breast Cancer Association)**
Lise-Meitner-Str. 7
85662 Hohenbrunn

Prof. Dr. Michael Hallek

**Direktor Klinik I für Innere
Medizin und Centrum für
Integrierte Onkologie (CIO),
Köln**

Uniklinik Köln / Gebäude 70
Kerpener Straße 62
50937 Köln

Dr. Mario Hlevnjak

Precision Oncology Consultant
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
(NCT) Heidelberg und Deutsches Krebs-
forschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Andreas Hartkopf

**Medizinischer Direktor, Forschungs-
institut für Frauengesundheit
Leitung medikamentöse Gynäkoonko-
logie, Sprecher des Brustzentrums**
Universitätsklinikum Tübingen
Calwerstraße 7
72076 Tübingen

Prof. Dr. Dr. Sabine Heublein

**Leiterin Interdisziplinäre Onkologische
Tagesklinik, Co-Leitung Studienzentrale,
Oberärztin**
Universitätsklinikum Ulm Klinik für Frau-
enheilkunde und Geburtshilfe
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Nils Hußmann

Rechtsanwalt, Fachanwalt für Medizinrecht
Kozianka & Weidner Rechtsanwälte
Habichthorst 32
22459 Hamburg

Prof. Dr. Wolfgang Janni

Ärztlicher Direktor Frauenklinik
Universitätsklinikum Ulm
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Prof. Dr. Peter Lichter

**Geschäftsführender Direktor NCT Heidelberg
Leiter der Abteilung Molekulare Genetik,
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)**
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Dr. Christian Maurer

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Dr. Verena Thewes

Leitung Präzisionsonkologie Brustkrebs-Programme
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 580 / 460
69120 Heidelberg

Dr. Constantin F. Pixberg

Klinische Studienbetreuung
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Universitätsklinikum Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Dr. Katrin Pfütze

Laborleitung Sample Processing Lab (SPL)
NCT Sample Processing Lab, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 581
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Richard Schlenk

Ärztliche Leitung Studienzentrale Klinik für Hämatologie, Onkologie Rheumatologie
Leitung (Task Force Leukämie)
Oberarzt (Klinik für Medizinische Onkologie)
Leiter Studienzentrale Innere Medizin 5 und NCT-Trial Center
Im Neuenheimer Feld 672
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss

Sektionsleiter Gynäkologische Onkologie
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

Dr. Angela Schulz

Projekt Koordinatorin, Stellv. Leitung Genomics Core Facility / Hochdurchsatzsequenzierung
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Stephan Seitz

Stellv. Direktor Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Regensburg am Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

Prof. Dr. Andreas Trumpp

Abteilungsleiter Stammzellen und Krebs, Geschäftsführer des Stammzell-Instituts HI-STEM
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Dr. Celina Wagner

Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Universitätsklinikum Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 460
69120 Heidelberg

PD Dr. Anja Welt

Oberärztin
Innere Klinik (Tumorforschung)
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Prof. Dr. Pauline Wimberger

Direktorin der Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Prof. Dr. Achim Wöckel

Direktor der Frauenklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 4
97080 Würzburg

Dr. Stephan Wolf

Leitung der Hochdurchsatzsequenzierung
Genomics and Proteomics Core Facility
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Im Neuenheimer Feld 580
69120 Heidelberg





**Für alle,
die bei Krebs
mitreden
wollen!**

Mamma Mia! Erklärvideos

Zielgerichtete oder personalisierte Krebsmedizin steht für eine maßgeschneiderte Therapieform, die auf bestimmte Angriffspunkte im jeweiligen Tumor ausgerichtet ist. Auch bei Brustkrebs kontinuierlich geprüft, ob bei Patientinnen oder Patienten weitere Angriffspunkte identifiziert und gezielt angegriffen werden können.

In den Erklärvideos werden zwei Studienkonzepte vorgestellt, die eine Optimierung der personalisierten Brustkrebsbehandlung zum Ziel haben: COGNITION und COGNITION-GUIDE beim frühen Brustkrebs und CATCH beim metastasierten Brustkrebs.



Jetzt anschauen!

→ t1p.de/MAM-erklaervideos

Bestellformular

Füllen Sie das Formular aus und
senden Sie es per Post oder Fax an:

Mamma Mia!, Leserservice
Postfach 1331, 53335 Meckenheim
Fax: +49 (0)22 25-7085-399
Oder schicken Sie uns eine E-Mail an
aboservice@mammamia-online.de

Sie können uns aber auch anrufen:
Abo-Hotline: **+49 (0)22 25-7085-325**
oder die Magazine und Ratgeber auf
www.mammamia-online.de bestellen.

Hiermit bestelle ich

- ☐ ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin zum Preis von € 20,- zzgl. € 6,80 Versandkosten / Ausland € 20,- zzgl. € 14,40 – Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich kündige.
- ☐ ein 12-monatiges Abo von Mamma Mia! Das Eierstockkrebsmagazin zum Preis von € 18,- zzgl. € 6,80 Versandkosten / Ausland € 18,- zzgl. € 14,40 – Versandkosten. Das Abo verlängert sich automatisch um weitere vier Ausgaben, wenn ich nicht spätestens 14 Tage vor dessen Ablauf schriftlich kündige.
- ☐ den Ratgeber „Brustrekonstruktion – Verschiedene Möglichkeiten im Überblick“ zum Preis von € 8,90 zzgl. Versandkosten.

Hiermit bestelle ich den kostenlosen Ratgeber zzgl. Versandkosten*

- ☐ „Metastasierter Brustkrebs – Wissenswertes zu Behandlung und Umgang“.
- ☐ „Eierstockkrebs – Therapieoptionen im Überblick“.
- ☐ „Brustkrebs – Mythen und Fakten“. Der Autor, Prof. Dr. I. J. Diel, macht sich Gedanken über verschiedene Aspekte der Brustkrebserkrankung.
- ☐ „Tumor ist nicht gleich Tumor“. Der Ratgeber bietet eine Orientierungshilfe zur individuellen Brustkrebstherapie.
- ☐ „Präzisionsonkologie – Der Weg zu personalisierten Behandlungsstrategien“.

* Versandkosten werden im Zahlungsprozess, je nach Adresse angepasst

Vorname, Name Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ Ort

Telefon Fax

E-Mail-Adresse

Datum Unterschrift

Vertrauensgarantie: Dieser Auftrag kann schriftlich beim Mamma Mia! Aboservice innerhalb von 14 Tagen nach Eingang dieser Karte widerrufen werden. Zur Wahrung der Frist genügt die rechtzeitige Absendung.

Impressum

HERAUSGEBER:

atp Verlag GmbH
Verlagsleitung: Emanuel Rosenauer
Maria-Hilf-Straße 15
50677 Köln

REDAKTION:

Mamma Mia!
Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln
Chefredaktion: Eva Schumacher-Wulf (v.i.S.d.P.)
E-Mail: eva.schumacher@mammamia-online.de
Christiane Dettmer
E-Mail: redaktion@mammamia-online.de
Tel.: +49 (0)221 669 631-48
Fax: +49 (0)221 669 631-65
www.mammamia-online.de
facebook.de/brustkrebsmagazin.mammamia
instagram.com/mamma_mia_brustkrebsmagazin
twitter.com/MammaMiaMagazin

LESERSERVICE MAMMA MIA!

Postfach 1331, 53335 Meckenheim
Tel.: +49 (0)22 25-7085-325
Fax: +49 (0)22 25-7085-399
E-Mail: aboservice@mammamia-online.de

GEWERBLICHE ANZEIGEN UND KOOPERATIONEN

Marina Itter
Tel.: +49 (0)221 669 631-43
Fax: +49 (0)221 669 631-65
anzeigen@mammamia-online.de

BILDNACHWEIS

Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg
iStock.com: S.45 Muhamad Chabib alwi, S.46 vladwel, S.50/51 Fahmi Rud-din Hidayat, S.63 Nataliia Nesterenko | **gettyimages.de:** S.53 VectorBird
Foto Eva Schumacher-Wulf, S.4: Jonas Ratermann

LAYOUT

benningdesign
84558 Kirchweidach, www.benningdesign.de
art tempi communications gmbh
Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln, www.art-tempi.de

DRUCK

F&W Druck- und Mediacenter GmbH
Holzhauser Feld 2, 83361 Kienberg
www.fw-medien.de

BANKVERBINDUNG

Kreissparkasse Köln
IBAN DE64370502990000649937
BIC: COKSDE33XXX

Der Ratgeber und alle in ihm enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Richtlinien des Urheberrechtsgesetzes bedarf der Zustimmung des Verlags. Namentlich gekennzeichnete Beiträge verantworten die Autoren selbst. Sie stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Ebenso verhält es sich mit allen gewerblichen Anzeigen.

Wir freuen uns über jede Zusendung, übernehmen für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bilder aber keine Haftung. Bei allen veröffentlichten Texten behalten wir uns das Recht auf Kürzen und Redigieren vor.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Etwaige Angaben müssen vom Anwender überprüft werden.

Mit freundlicher Unterstützung von:



GEFÖRDERT VOM



Mamma Mia!

Für alle, die bei Krebs
mitreden wollen



Jetzt
abonnieren

Mamma Mia! Das Brustkrebsmagazin

- Neueste Erkenntnisse aus Wissenschaft und Medizin
- Praktische Hilfen für den Umgang mit Krebs
- Persönliche Erfahrungen rund um die Erkrankung

Ob als klassisches Print-Magazin oder
digitales E-Paper: Sichern Sie sich jetzt Ihr Abo!

Hotline: +49 (0) 2225-7085-325 oder unter
→ www.mammamia-online.de