

„Pathologie und Krebstherapie sind untrennbar verbunden“

Interview. Christa Freibauer, Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, im Gespräch

Inwiefern spielt die Pathologie für die Therapie von Krebserkrankungen eine Rolle?

Christa Freibauer: Voraussetzung für eine wirksame Therapie gegen Krebs sind nahezu in allen Fällen die mikroskopische Diagnostik und die weiterführende molekulare Analyse von Tumorgewebe durch einen Pathologen. Dabei dient die mikroskopische Untersuchung der morphologischen Veränderungen nicht nur der Unterscheidung gutartiger von bösartigen Tumoren und ihrer biologisch unterschiedlichen Subtypen, sondern stellt auch die Grundlage für weiterführende Untersuchungen des Tumors dar. In weit über einem Drittel der Krebsfälle gibt es biologische Merkmale, Biomarker, im Tumor, die identifiziert werden können. Ihr Nachweis ermöglicht, das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorherzusagen. Pathologie und Krebstherapie sind also im klinischen Alltag untrennbar verbunden.

Was macht der Pathologe?

Die präzise Diagnose des Tumors im Mikroskop ist der erste Schritt, um einem Krebspatienten die Möglichkeit zu geben, eine wirksame Therapie zu bekommen, die sich auf sein weiteres Leben und Überleben auswirkt. Abhängig von der Art des Tumors suchen wir biologische Merkmale bis hinein in die molekulare Ebene, die Angriffspunkte für moderne Therapeutika

darstellen können. Mit diesen Biomarkern wurde die Ära der zielgerichteten Therapie eingeleitet. Je mehr Biomarker wir kennen und identifizieren, umso individueller kann eine Therapie maßgeschneidert werden.

Inwiefern unterscheiden sich Tumore?

Tumore unterscheiden sich, weil sie aus unterschiedlichen Zellen oder Organen hervorgehen, und in ihren Wachstumsmustern. Ist der Tumor klassifiziert, werden je nach Ursprungsorgan und Type Untersuchungen am Tumorgewebe angeschlossen. Seit über 30 Jahren kennen wir die Untersuchung von Brustkrebsgewebe auf Östrogen- und Progesteronrezeptoren. Damit können wir die Patientengruppe herausfiltern, die von einer Blockade des Östrogenrezeptors zur Wachstumshemmung von Brustkrebszellen in Form einer medikamentösen Therapie profitiert.

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass Mutationen im Tumorgewebe, etwa die Mutation im EGFR-Gen beim Lungenkarzinom, einen Angriffspunkt für die erfolgreiche Behandlung mit einem Medikament ermöglichen. Es blockiert den Wachstumsfaktor-Rezeptor, ist aber nur dann wirksam, wenn diese EGFR-Mutation nachgewiesen werden konnte, was bei etwa 15 Prozent der Adenokarzinome (Anm.: Tumore, die aus Drüsenge-

webe hervorgehen) der Fall ist. Was vor zehn Jahren revolutionär war, ist heute in der pathologischen Diagnostik Standard. Um Mutationen überhaupt bestimmen zu können, suchen wir geeignete Tumorzellen aus Gewebeproben, die manchmal nur stecknadelkopfgroß sind. Für die weitere Analyse der Mutationen kommen modernste Sequenzierverfahren (Anm.: Verfahren zum Ablesen der Sequenzinformation von DNA-Molekülen) zum Einsatz. Die neueste Generation von Krebs-Therapeutika sind die sogenannten Immuncheckpoint-Inhibitoren (Anm.: bei dieser Krebstherapie werden die T-Zellen, die zu den weißen Blutkörperchen gehören, aktiviert. Sie sind dafür zuständig, kranke Zellen zu zerstören. Manche Krebszellen können sich aber so verändern, dass die T-Zellen sie nicht erkennen. Immuncheckpoint-Inhibitoren können die T-Zellen wieder aktivieren). Auch sie erfordert eine vorherige Analyse bestimmter Marker am Tumorgewebe durch den Pathologen. Durch das Vorliegen bzw. Fehlen bestimmter Biomarker kann vorgesagt werden, ob das Immunsystem in der Lage sein wird, den Tumor sozusagen „von innen“ zu bekämpfen.

Ist das bei allen Krebsarten so genau bestimmbar?

Nicht alle Krebsarten haben die gleichen guten Voraussetzungen für zielgerichtete Thera-

pien. Ein positives Beispiel für den Erfolg einer zielgerichteten Therapie ist das maligne Melanom, der Schwarze Hautkrebs. Mutationsanalysen und Biomarkerbestimmungen haben aus einer tödlichen Krankheit eine Erkrankung mit Langzeitüberleben und vielleicht sogar Heilungschancen gemacht. Leider gibt es nach wie vor Krebserkrankungen mit wenig therapeutischen Möglichkeiten. Es gibt einerseits Tumore mit einer Vielzahl an Mutationen, die viele Angriffspunkte für eine Therapie liefern, andererseits Tumoren, die kaum Mutationen erkennen lassen, wie zum Beispiel das Pankreaskarzinom.

Wie wird bei den Untersuchungen vorgegangen?

Bisher konnten wir mit verschiedenen Techniken einzelne molekulare Alterationen bestimmt werden. Mit der modernen Methode des Next Generation Sequencings – einem schnellen, hocheffektiven Analyseverfahren – haben wir flächendeckend in Österreich die Möglichkeit, gleichzeitig viele Mutationsbestimmungen am Tumorgenom vorzunehmen. Damit kann das potenzielle therapeutische Spektrum wesentlich erweitert und die Untersuchungsdauer verkürzt werden.

Wie kann die Pathologie künftig noch genauere Untersuchungen durchführen?

Der Begriff der Punktmutation veranschaulicht sehr schön, wie genau die Untersuchungen der Pathologen bereits sind. Die Punktmutation ist eine Form der Genmutation, bei der ein einziges Nukleotid der DNA ausgetauscht, hinzugefügt oder ersetzt wird. Wir bewegen uns mit unserer Genauigkeit also auf Molekülebene. Die Anzahl der Biomarker, die als Targets für erfolgreiche Therapien in Frage kommen, nehmen rasch zu. Mit unseren modernen Technologien können wir sehr rasch sehr viele Mutationen untersuchen, wir können gut auf neue Biomarker reagieren und sind selbst auf schnelle Entwicklungen vorbereitet. Wir Pathologen nehmen eine Brückenstellung zwischen Grundlagenforschung und klinisch tätigen Ärzten ein.

Christa Freibauer ist Pathologin am Landeskrankenhaus Wien, Mistelbach



FOTO: FRIEDRICH