ZPM-Onkologie – Maßgeschneiderte Therapieansätze mittels personalisierter Medizin?

Patientenakademie in der Onkologie

Irene Esposito

Institut für Pathologie
Zentrum für Personalisierte Medizin –Düsseldorf

02.11.26

Themen



- Das **ZPM-Onkologie** (ZPM-O) am Universitätsklinikum Düsseldorf
- Molekulare Diagnostik in der Krebsmedizin
- Was ist personalisierte Medizin / zielgerichtete Therapie?
- Arten der molekularen Diagnostik
- Zwei Fallbeispiele aus der Praxis
- Rolle der Immuntherapie
- Pro und Contra molekulare Diagnostik für Krebspatientinnen & -patienten
- Ausblick & Zusammenfassung

Das Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM-O)

1. Molekulare Diagnostik

Genetische Analyse der Gewebeprobe im Institut für Pathologie zur Identifikation individueller Tumormutationen.

NGS-Sequenzierung

Biomarker-Test

2. Interdisziplinäres Team

Zusammenarbeit von Onkologen, Pathologen, Humangenetikern, Radiologen und Bioinformatikern aller UKD-Kliniken.

Experten-Team

Bioinformatik

3. Molekulares Tumorboard

Wöchentliche Expertenkonferenz zur gemeinsamen Auswertung der Befunde und Suche nach zielgerichteten Therapien.

Wöchentliche Sitzung

Individuelle Lösung

4. Präzisionstherapie

Maßgeschneiderte Therapieempfehlung mit zielgerichteten Medikamenten oder Zugang zu klinischen Studien.

Zielgerichteter Wirkstoff

Studienzugang

Seit 2022

Teil des DNPM (Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin)

Vernetzung mit 21 Uniklinika bundesweit & Einbindung im CIO ABCD (Aachen, Bonn, Köln, Düsseldorf)

DKG Zertifiziert

Wozu molekulare Diagnostik in der Krebsmedizin?

Diagnostik / Klassifikation

(Ganz) früher:

“Das Nierenkarzinom”

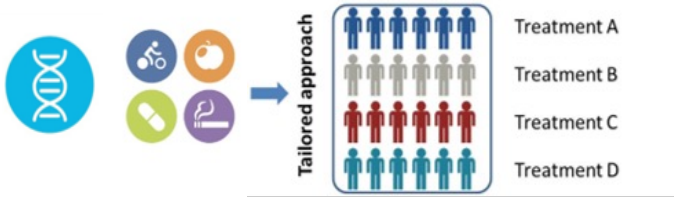
Heute:

Molecularly defined renal carcinomas

- TFE3-rearranged renal cell carcinomas
- TFEB-altered renal cell carcinomas
- ELOC (formerly TCEB1)-mutated renal cell carcinoma
- Fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma
- Succinate dehydrogenase-deficient renal cell carcinoma
- ALK-rearranged renal cell carcinomas
- SMARCB1-deficient renal medullary carcinoma

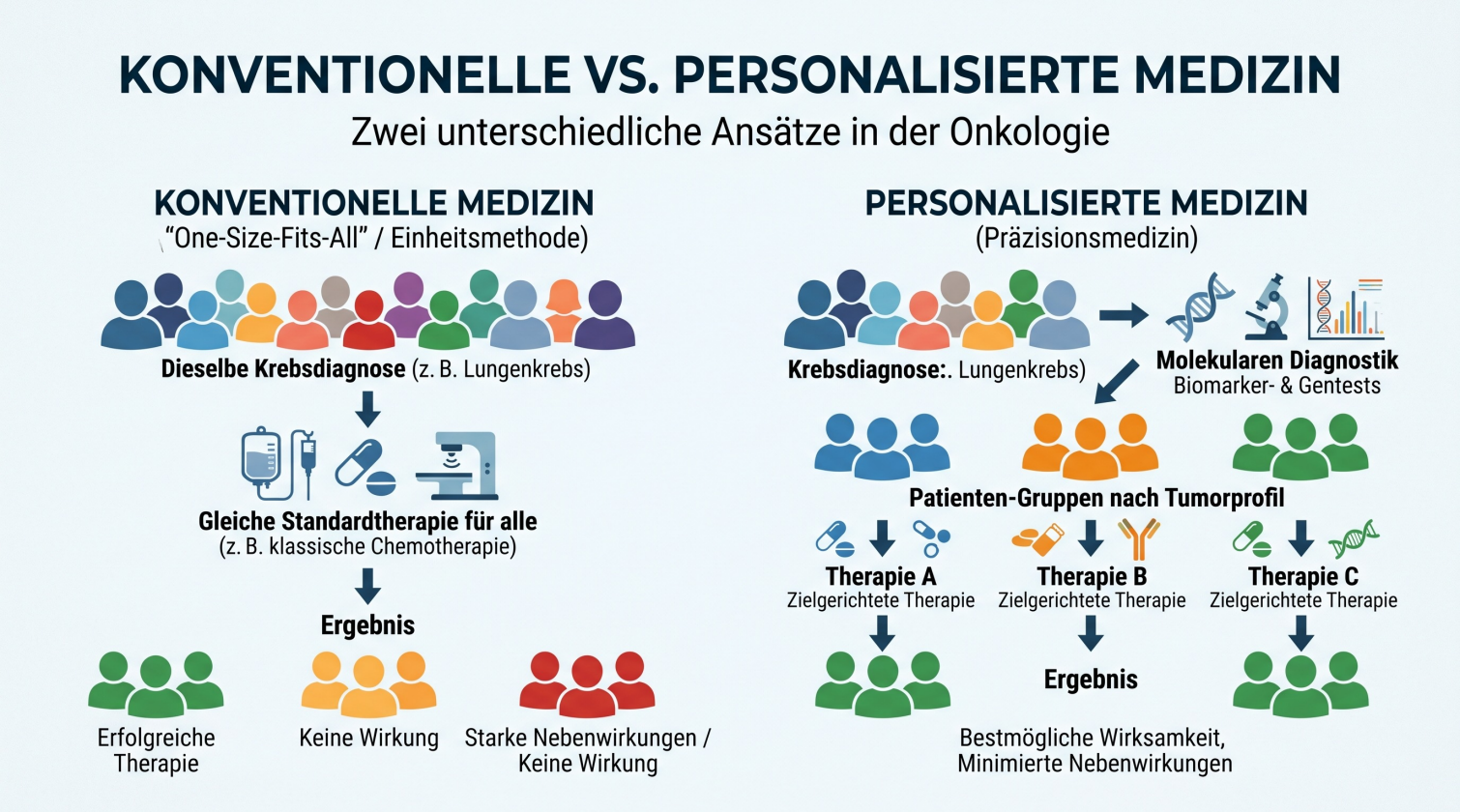
Prognose / Therapie

1) **Prognostische Marker:** Abschätzung des Risikos / Verlaufs → Anpassung der Therapie
2) **Prädiktive Marker:** Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien



Präzisionsonkologie / personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin



Personalisierte Medizin: Was zählt für Ihre Therapie?

Personalisierte Medizin berücksichtigt den ganzen Menschen – und den Tumor:



→ Wo möglich, nutzt personalisierte Medizin **zielgerichtete Therapien** – passend zum molekularen Profil.

Wie funktioniert eine Chemotherapie?

Chemotherapie wirkt auf **alle Zellen, die sich schnell teilen**:

… aber leider auch gesunde Zellen



Krebszellen

gewünschte Wirkung:
der Tumor schrumpft



Haarwurzeln

Haarausfall



Schleimhäute (Mund, Darm)

Entzündungen,
Übelkeit, Durchfall



Knochenmark

weniger Blutzellen:
Infekte, Müdigkeit

= Chemotherapie ist **nicht zielgerichtet** – daher die typischen Nebenwirkungen.

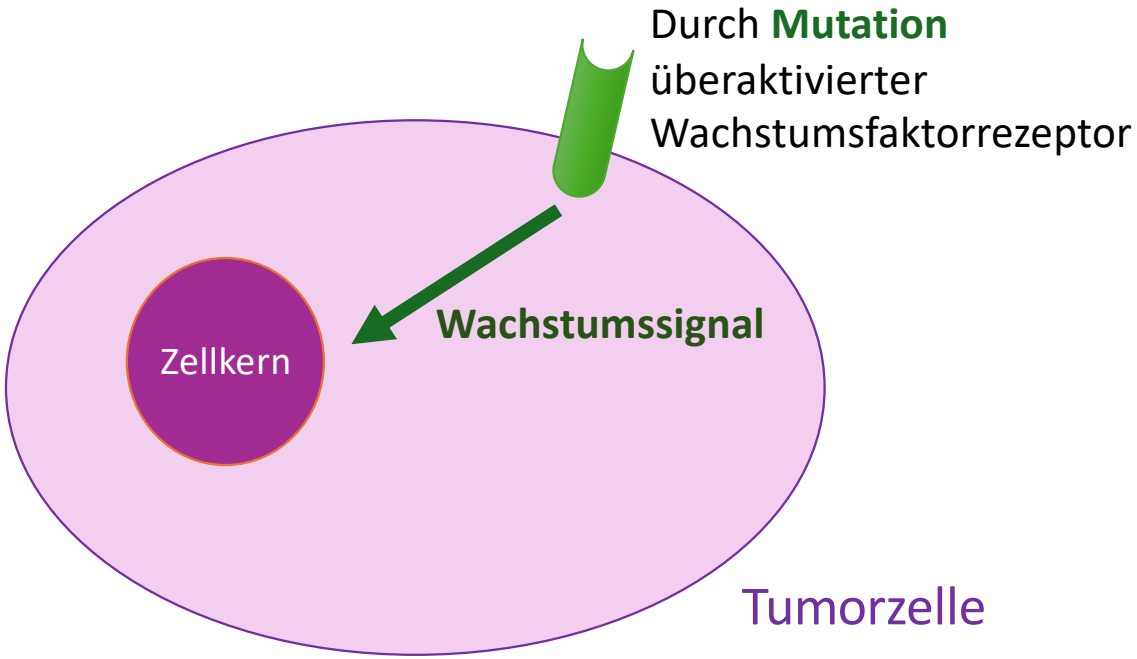
Wie funktioniert eine zielgerichtete Therapie?

Eine zielgerichtete Therapie nutzt Zielstrukturen, die sich **nur** im Tumor (nicht in gesunden Körperzellen) befinden

Mutationen in Tumorzell-DNA

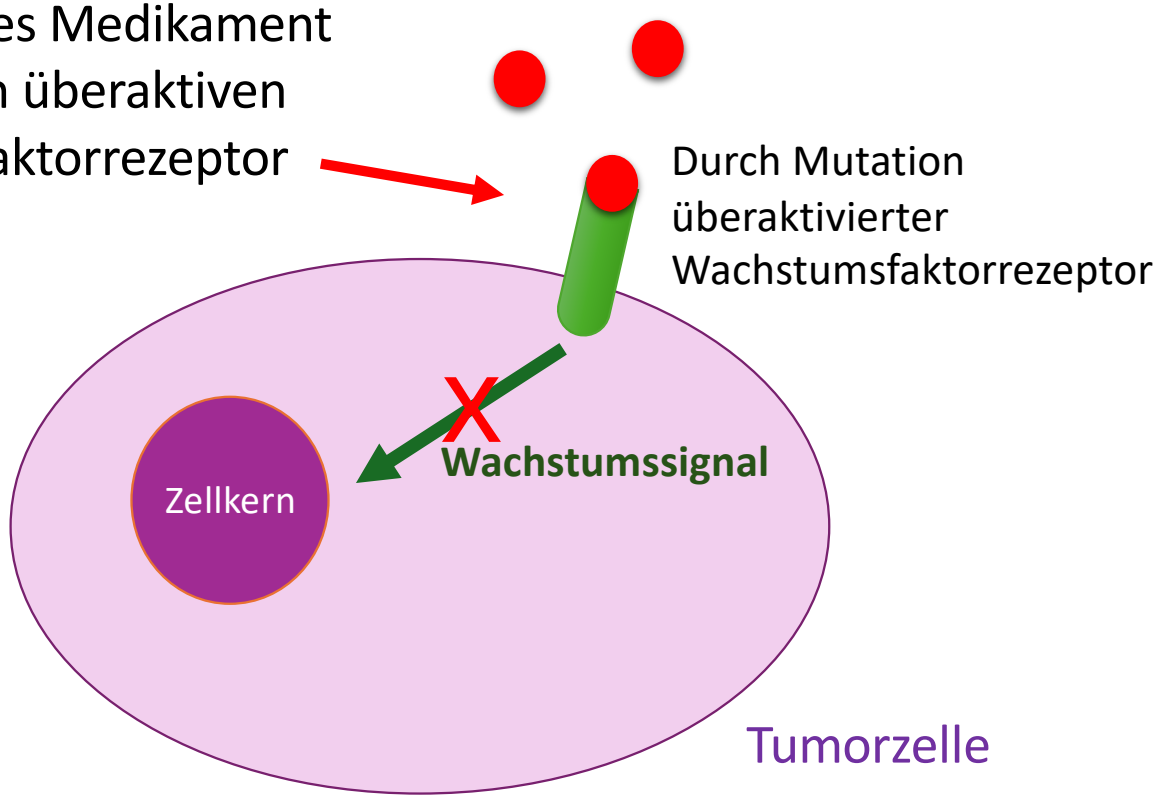
⬇

Ausbildung von **tumor-spezifischen Zell-Strukturen** (z.B. überaktivierter Wachstumsfaktorrezeptor)



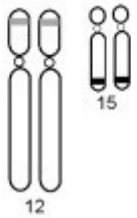
Wie funktioniert eine zielgerichtete Therapie?

Zielgerichtetes Medikament
blockiert den überaktiven
Wachstumsfaktorrezeptor



Voraussetzung für zielgerichtete Therapie: Die Suche nach dem Ziel - Molekulare Diagnostik

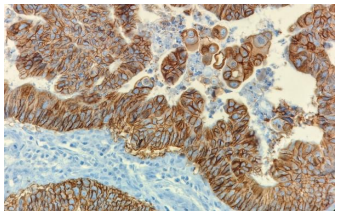
Molekulare Diagnostik ist vielfältig …



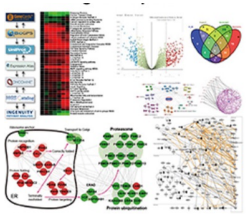
Chromosomenanalyse



Sequenzierung von DNA oder RNA

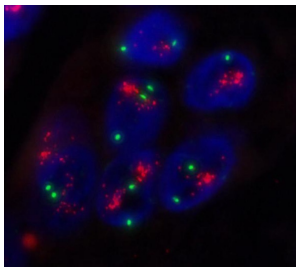


Immunhistochemie

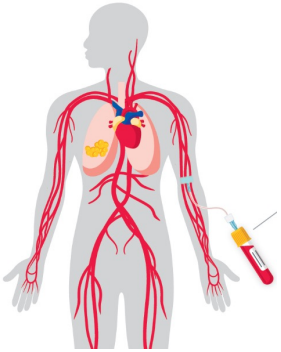


Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics …

Kwon et al., Front. Med. 2021



Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH)



Liquid biopsy

AACR2024

… aber meistens sprechen wir von DNA-Sequenzierungen

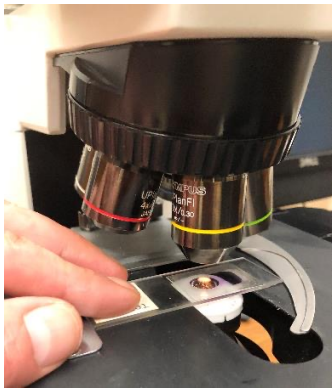
Voraussetzung für zielgerichtete Therapie: Die Suche nach dem Ziel - Molekulare Diagnostik



Gewebeprobe
wird entnommen
(Biopsie)

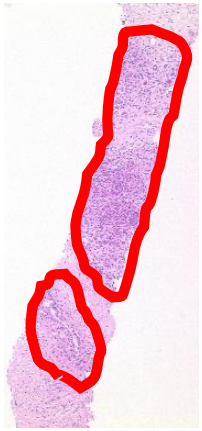


Gewebeprobe wird
im Labor bearbeitet

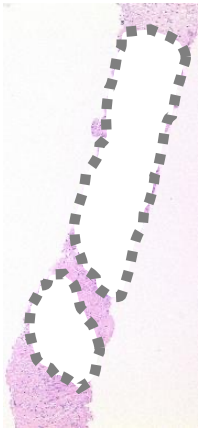


Gewebeprobe wird
unter dem Mikroskop
beurteilt
(Tumor? Welcher? Wie viel?)

Durchführung der Sequenzierung



Auswahl des Tumorgewebes



Mikrodissektion des Tumorgewebes



DNA-Extraktion aus dem Tumorgewebe



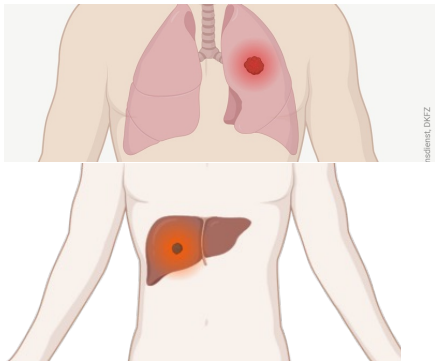
Sequenzierung



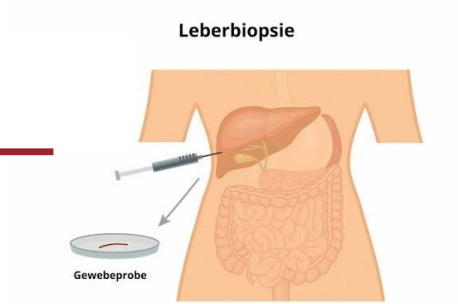
Analyse, Interpretation, Befund

Fallbeispiel 1: Vom Befund zur Therapie

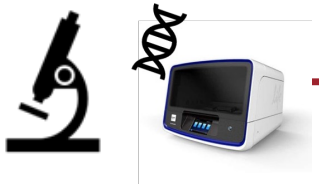
Patientin, 58 Jahre



Verdächtige Veränderung der Lunge und der Leber



Entnahme einer Gewebeprobe



Pathologie/ Molekular-pathologie

Was ist es?
Diagnose

Wie aggressiv?
Charakterisierung

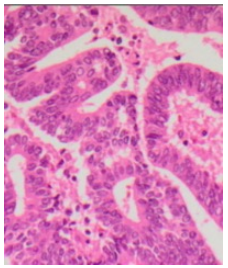
Welche Therapie?
Molekulare Analyse

FALLBEISPIEL 1 • Häufiger Tumor

Lungenkarzinom (NSCLC) im fortgeschrittenen Stadium

Konventionelle Standardbehandlung

Diagnose eines metastasierten Nicht-kleinzelligen **Lungenkarzinoms** (NSCLC).



Problem im Standardansatz:

Klassische Chemotherapien bieten nur geringe Ansprechraten bei hoher körperlicher Belastung.

Analyse im ZPM Düsseldorf

Das Molekulare Tumorboard veranlasst eine umfassende Gen-Sequenzierung (NGS) des Tumorgewebes.

Molekularer Befund:

Nachweis einer treibenden EGFR-Exon-19-Deletion (aktivierende Genmutation).

FALLBEISPIEL 1 • ERGEBNIS & NUTZEN

Zielgerichtete Therapie statt Chemotherapie

Präzisionsmedizin

Therapieentscheidung des Molekularen Tumorboards

Gezielter Wirkstoff: Einsatz eines spezifischen **EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors** in Tablettenform.

Wirkungsweise: Der Wirkstoff blockiert exakt das fehlgesteuerte Signalprotein und stoppt die Zellteilung.

Verträglichkeit: Ambulante Einnahme ohne Krankenhausaufenthalt; Vermeidung schwerer Nebenwirkungen.

Relevante Tumorrückbildung nach 12 Wochen

Anhaltende Krankheitskontrolle über 24 Monate bei hoher Lebensqualität.

Hilft die Gen-Testung? Ergebnisse aus Deutschland

Lungenkrebs-Netzwerk nNGM: **509** Patient*innen mit Gen-Testung im Netzwerk vs. **7.213** in der üblichen Versorgung

10,5 Monate

statt 8,7 Monate

mittlere Überlebenszeit (Median)

47 %

statt 41 %

lebten nach einem Jahr noch

8,4 %

statt 5,1 %

erhielten von Anfang an eine zielgerichtete Tablettentherapie

Mit Netzwerk-Testung vs. ohne

Was heißt das? Wer im Netzwerk getestet wurde, bekam häufiger ein passendes Medikament – und lebte im Mittel länger.

Kästner A et al. Lancet Reg Health Eur 2024;36:100788 (Diagnose 04/2019–06/2020, Abrechnungsdaten der AOK)

FALLBEISPIEL 2 • SELTENE TUMORERKRANKUNG

Fortgeschrittenes Weichgewebesarkom

Patient, 42 Jahre

Die Herausforderung bei seltenen Tumoren

Sarkome sind sehr seltene Krebserkrankungen des Stützgewebes. Aufgrund des seltenen Vorkommens existieren kaum standardisierte Leitlinientherapien.

Sackgasse im Standard:
Nach Tumorrezidiv und Progression stehen keine etablierten Standardmedikamente mehr zur Verfügung.

Genomisches Profiling am ZPM

Breites Panel-Sequenzieren deckt seltene genetische Veränderungen auf, die in der Mikroskopie unsichtbar sind.

Überraschende Entdeckung:

Nachweis einer seltenen **NTRK-Genfusion** als zentraler Krebstreiber.

FALLBEISPIEL 2 • ERGEBNIS & NUTZEN

Gewebe-unabhängige Präzisionsbehandlung

Agnostische Therapie

Agnostischer Therapieansatz

Tumor-unabhängige Zulassung: Der TRK-Inhibitor wirkt unabhängig vom Organusprung, solange die NTRK-Fusion vorliegt.

Rolle des ZPM: Erst die breite Sequenzierung hat das Ziel gefunden und den Weg zu diesem Wirkstoff geöffnet.

Ergebnis: Schnelles und tiefes Ansprechen selbst bei vorher austherapierten Patienten.

Remission

Vollständiger Stillstand des Tumors

Neue Hoffnung für seltene Tumore, für die bisher keine Standardtherapie existierte.

Behandeln nach Gen-Merkmal statt nach Organ

9

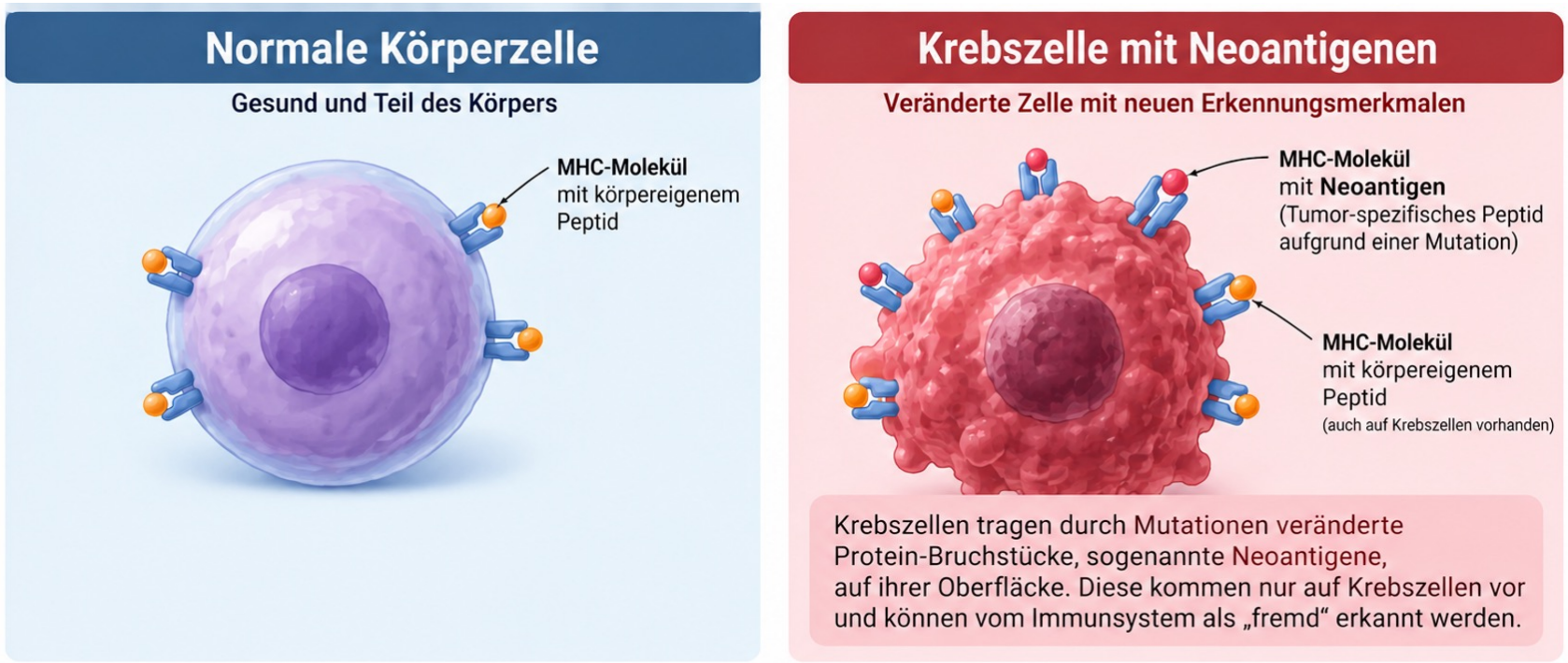
Krebsmedikamente
sind inzwischen unabhängig vom Organ zugelassen („tumor-agnostisch"), teils nur in den USA

Merkmal im Tumor →	passende Therapie	
NTRK-Genfusion	TRK-Hemmer (Tabletten)	wie im Fallbeispiel 2
Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), TMB, PDL1	Immuntherapie	viele Krebsarten
BRAF-V600E-Mutation	BRAF- + MEK-Hemmer	außer Darmkrebs
RET-Genfusion	RET-Hemmer	
HER2 stark vermehrt	Antikörper mit Wirkstoff	

Belegt durch Studien: In der ROME-Studie schrumpfte der Tumor mit passender Therapie bei 17 % der Patient*innen, mit Standardtherapie bei 9,5 %.

Studiale V et al. Comprehensive genomic profiling in solid tumours. Cancer Treat Rev 2026;146:103127

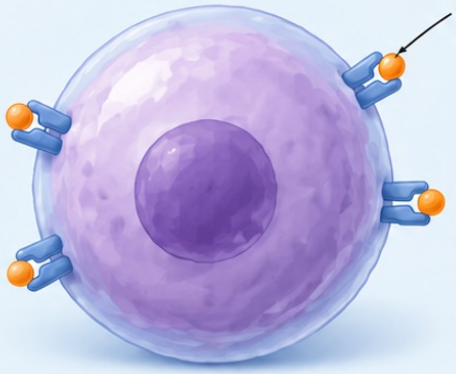
Prinzip der Immuntherapie



Je mehr Mutationen, umso mehr Neoantigene → **Stärkere Immunantwort**

Normale Körperzelle

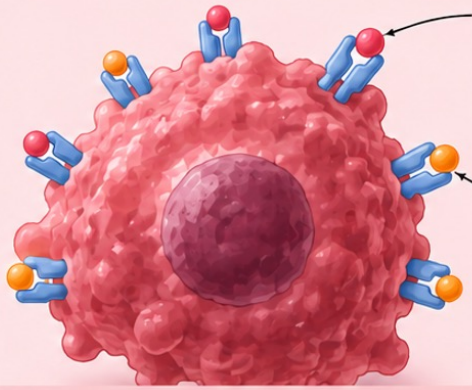
Gesund und Teil des Körpers



MHC-Molekül
mit körpereigenem Peptid

Krebszelle mit Neoantigenen

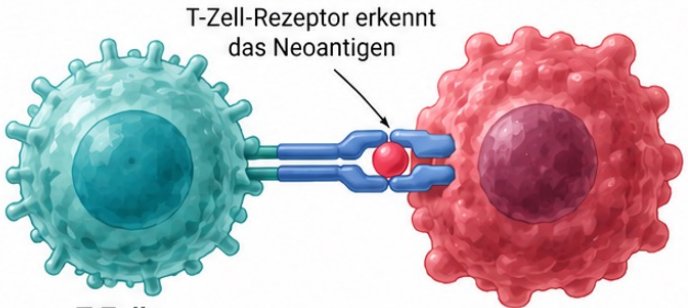
Veränderte Zelle mit neuen Erkennungsmerkmalen



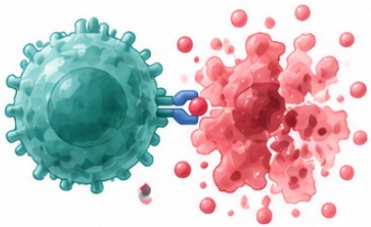
MHC-Molekül
mit **Neoantigen**
(Tumor-spezifisches Peptid aufgrund einer Mutation)

MHC-Molekül
mit körpereigenem Peptid
(auch auf Krebszellen vorhanden)

Krebszellen tragen durch Mutationen veränderte Protein-Bruchstücke, sogenannte Neoantigene, auf ihrer Oberfläcke. Diese kommen nur auf Krebszellen vor und können vom Immunsystem als „fremd“ erkannt werden.



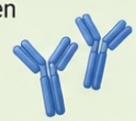
T-Zelle
(Teil des Immunsystems)



Die T-Zelle wird aktiviert und tötet die Krebszelle.

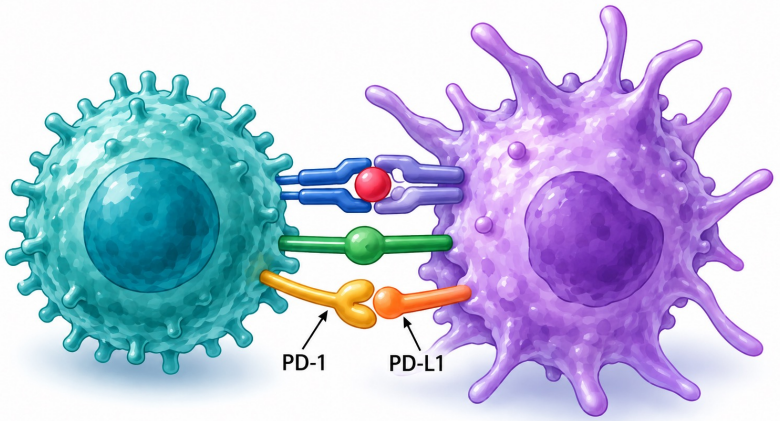
Immuntherapie

Moderne Immuntherapien, z. B. Checkpoint-Inhibitoren, helfen den T-Zellen, die Krebszelle besser zu erkennen und anzugreifen – insbesondere über die einizigartigen Neoantigene.



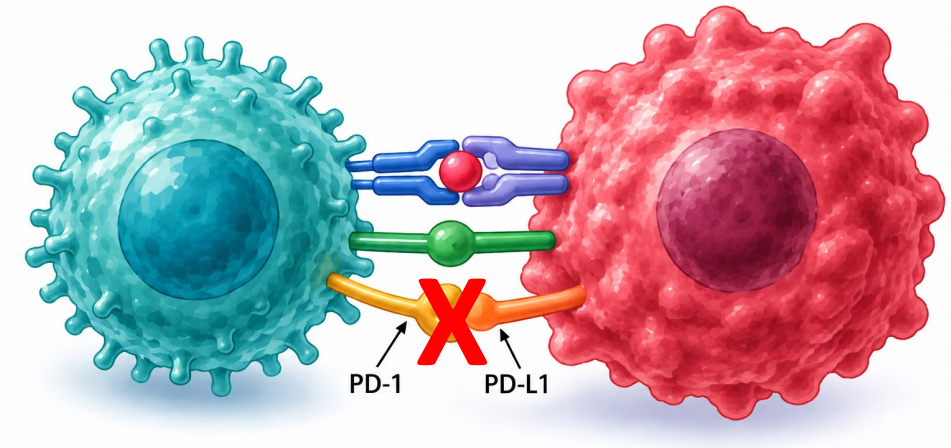
Prinzip der Immuntherapie

T-Zelle Dendritische Zelle



Dendritische Zellen hemmen die Immunantwort z.B. durch PD1 – PDL1 Interaktion, damit kein Schaden für den Körper beispielweise während einer Entzündung entsteht

T-Zelle Tumorzelle



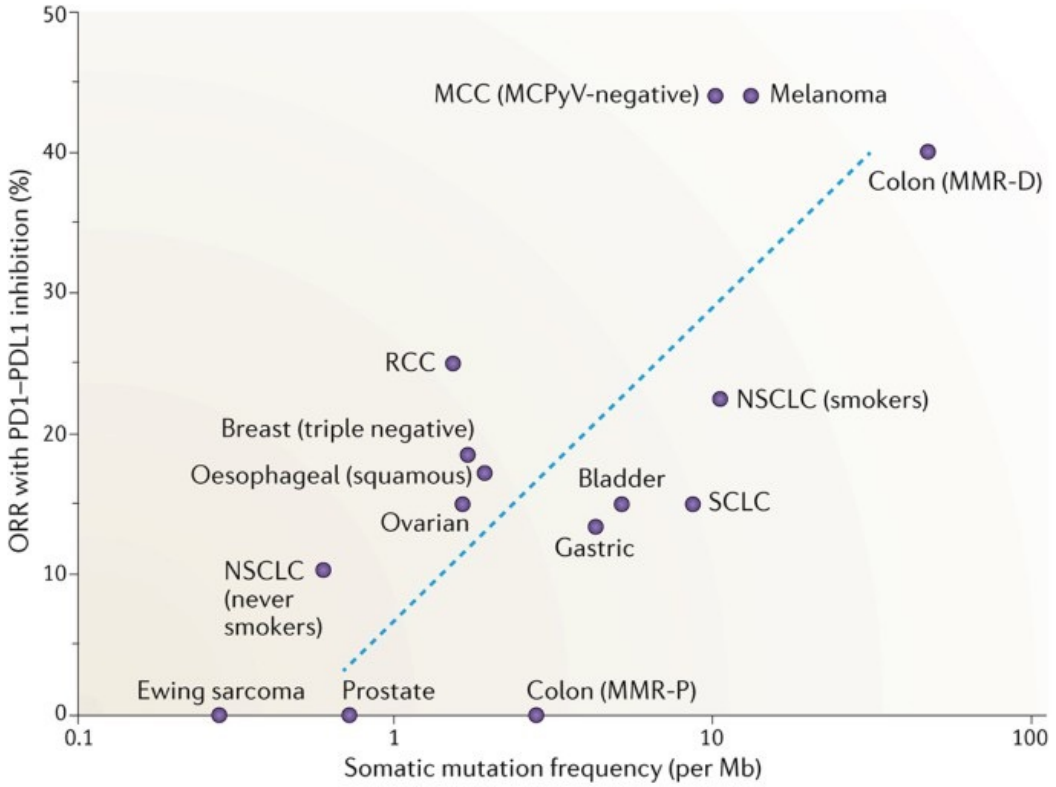
PD1/PDL1 Blockade stärkt das Immunsystem!



Wirkung der Immuntherapie

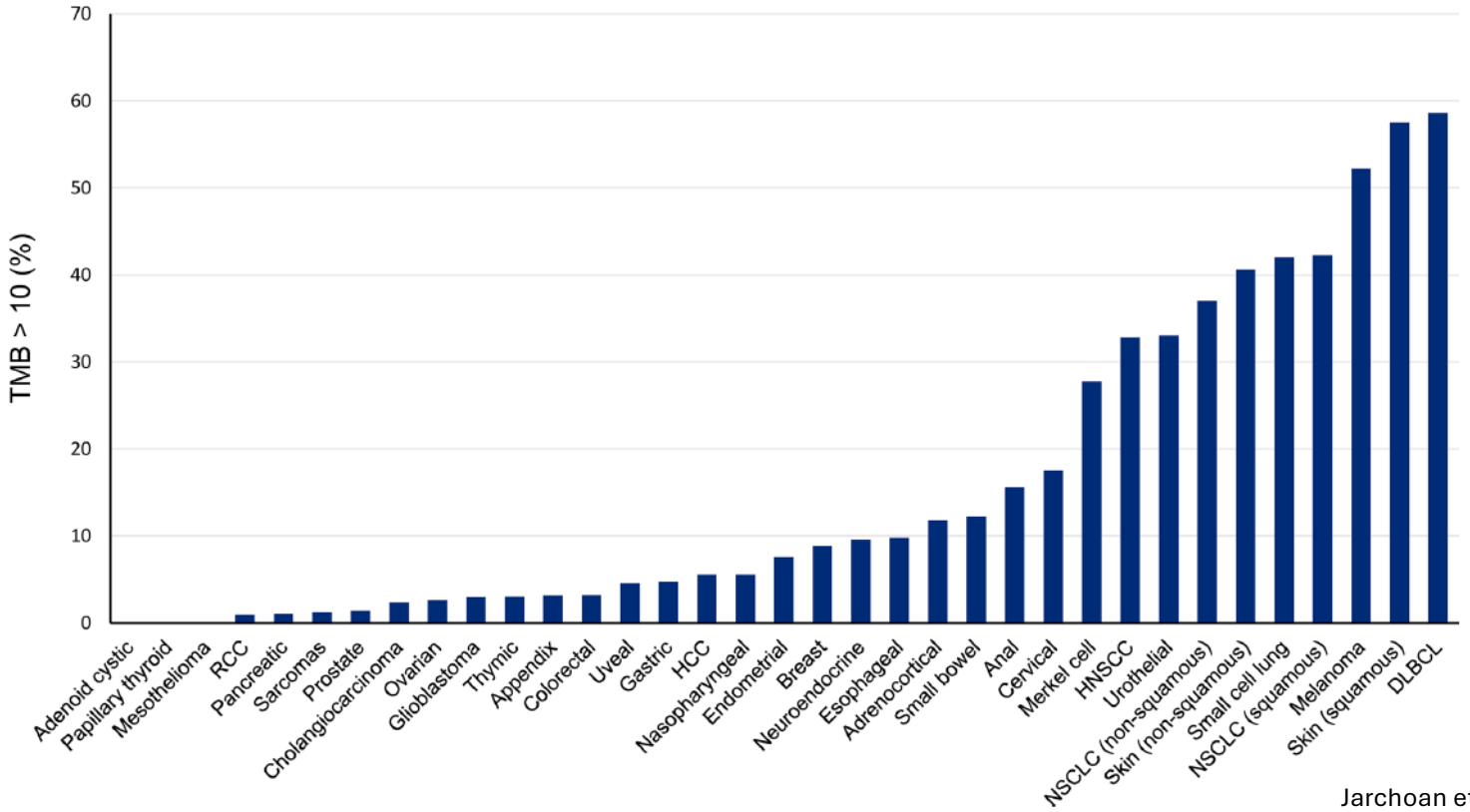
Tumoren mit vielen Neoantigenen (mit hoher Mutationslast -TMB= *Tumor Mutational Burden*- oder mit Mikrosatelliteninstabilität)

zeigen ein besseres Ansprechen auf Immuntherapie



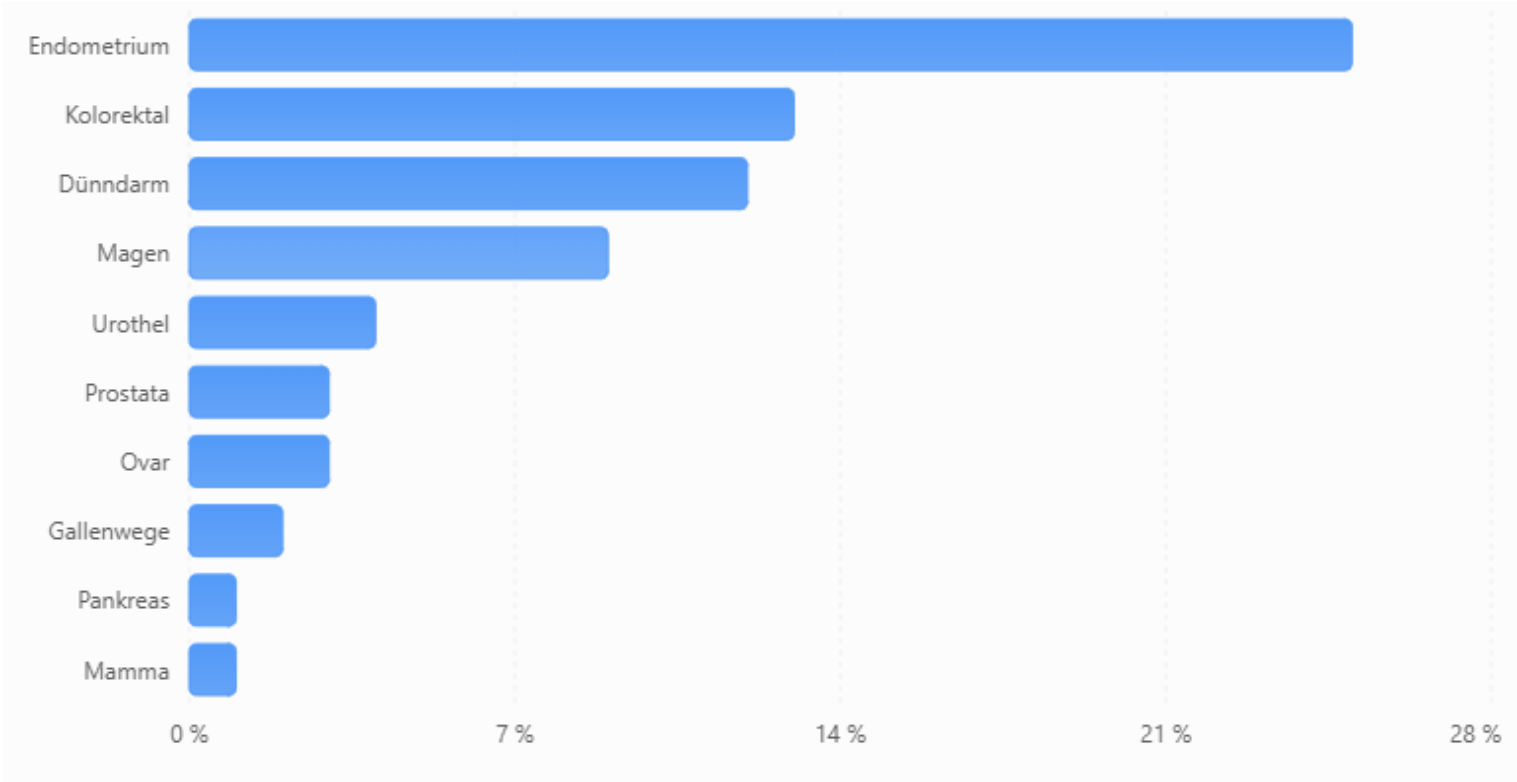
Yarchoan et al, Nat Rev Cancer 2017

TMB in verschiedenen Tumorarten



Jarchoan et al, JCI Insight 2019

MSI in verschiedenen Tumorarten



Immuntherapie ohne Biomarker

- In einigen Tumoren (Malignes Melanom, Nierenzellkarzinom, Leberzellkarzinom…) kann eine Immuntherapie **ohne** Biomarkeranalyse erfolgen
- Nicht jede Immuntherapie benötigt einen Biomarker – aber die Biomarkerdiagnostik hilft uns, die richtige Therapie für den richtigen Patienten und die richtige Patientin auszuwählen.

Nicht jeder Test führt zu einem passenden Medikament

Beispiel ROME-Studie

1.794 Patient*innen untersucht
100 %

897 mit möglichem Angriffspunkt im Tumor
50 %

200 erhielten die passende Therapie
11 %

Warum nicht alle profitieren

1. **Kein Ziel gefunden**
   oder die Bedeutung einer Veränderung ist noch unklar
2. **Kein Medikament verfügbar**
   keine Zulassung, keine passende Studie, Kostenübernahme offen
3. **Zeit**
   Analyse und Organisation dauern; der Zustand kann sich verschlechtern
4. **Tumor verändert sich**
   nicht alle Stellen sind gleich; Resistenzen entstehen

Was hilft: Molekulare Tumorboards, Netzwerke wie ZPM und DNPM, frühere Testung

Studiale V et al. Cancer Treat Rev 2026;146:103127; ROME: Marchetti P et al. Nat Med 2025

Molekulare Diagnostik – Pro und Contra

Vorteile	Kontroverse Aspekte
Erhöhte Wahrscheinlichkeit für **Wirksamkeit** der Therapie, da Ziel bekannt	Aktuelles Material benötigt – ggf. **neue Biopsie** notwendig
Gezieltes Angreifen von Tumorzellen → weniger Effekte auf gesunde Zellen	Hohe **Kosten**: Diagnostik & mögl. Therapie
Weniger vielversprechende **Therapien werden erspart**	Organisatorischer **Aufwand**: Organisation eines Therapiestudieneinschluss / Kostenübernahmeantrag bei Krankenkasse
Ggf. **Teilnahme an Studien** → Zugang zu innovativen Medikamenten (noch nicht auf dem Markt)	Faktor **Zeit**: Sequenzierung, Interpretation der Ergebnisse, Organisation der Therapie
Möglichkeit der Prognoseverbesserung	**Keine Erfolgsgarantie**
	Keine Garantie für *anhaltenden* Erfolg (**Resistenzen**)
	Unerwartete Informationen möglich – z.B. über erbliche Risiken, die auch Angehörige betreffen können

Das Wichtigste zum Mitnehmen

1. **Jeder Tumor ist anders.** Gen-Untersuchungen helfen, ihn genau einzuordnen und zu verstehen.
2. **Ein gefundenes Ziel kann die Therapie verändern.** Zielgerichtete Medikamente wirken oft besser und sind verträglicher.
3. **Netzwerke verbessern die Versorgung.** Patient*innen im Lungenkrebs-Netzwerk lebten im Mittel länger.
4. **Kein Allheilmittel.** Nicht jeder Test führt zu einem Medikament – aber jede Analyse hilft der Forschung.
5. **Erbliche Veranlagung kann sichtbar werden.** Das kann auch für Angehörige wichtig sein.

Ihre Frage an das Behandlungsteam: *„Ist eine molekulare Testung für mich sinnvoll?“*

CIO Centrum für Integrierte Onkologie Aachen Bonn Köln Düsseldorf

ZPM Düsseldorf

DKG KREBSGESELLSCHAFT
Zertifiziertes Zentrum für Personalisierte Medizin – Onkologie

hhu Heinrich Heine Universität Düsseldorf

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf



Danke

für Ihre Aufmerksamkeit!

zpm@med.uni-duesseldorf.de
mtb@med.uni-duesseldorf.de
Irene.Esposito@med.uni-duesseldorf.de