

## **INFORM: Eine zweite Chance für krebskranke Kinder**

**Krebs bei Kindern ist heute meist dauerhaft heilbar. Doch etwa ein Fünftel der krebskranken Kinder erleidet nach zunächst erfolgreicher Behandlung einen Rückfall. Ärzte und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) eröffnen deutschlandweit allen Kindern mit Krebsrückfällen eine zweite Chance. Mit einer Analyse des Tumor-Erbguts zum Zeitpunkt des Rückfalls können die Forscher herausfinden, was den Tumor erneut zum Wachsen anregt und ob dem einzelnen Kind möglicherweise neue, zielgerichtete Medikamente helfen können.**

Etwa 2000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren erkranken in Deutschland pro Jahr neu an Krebs. Bis zum Ende der 1960er Jahre kam eine Krebsdiagnose bei einem Kind einem Todesurteil gleich, die durchschnittlichen Überlebensraten lagen unter zwanzig Prozent. Diese Prognose konnte in den letzten 50 Jahren enorm verbessert werden: In den Industrienationen werden inzwischen 80 Prozent aller krebskranken Kinder dauerhaft geheilt.

Heute sind die Rückfälle nach einer intensiven Therapie das drängendste Problem in der Krebsmedizin bei Kindern. „Das betrifft in Deutschland jedes Jahr etwa 400 Kinder. Zum Zeitpunkt des Rückfalls sind die wirksamen Behandlungen bereits weitgehend ausgereizt“, erklärt der Kinderarzt und Molekulargenetiker Prof. Dr. Stefan Pfister vom DKFZ und der Heidelberger Kinderklinik, der federführende Koordinator des INFORM-Programms. „Deshalb ist es uns so wichtig, für diese Kinder neue Behandlungsmöglichkeiten zu finden.“

### **Informationen aus dem Tumor-Erbgut**

Mit einer Untersuchung des Tumorerbguts zum Zeitpunkt des Rückfalls können Wissenschaftler herausfinden, welche Faktoren den individuellen Tumor zum Wachsen anregen. In vielen Fällen lassen sich diese durch ein passendes Medikament blockieren.

„Bei rund einem Fünftel der krebskranken Kinder kehrt der Krebs nach einer Behandlung zurück, die meisten von ihnen haben in dieser Situation keine dauerhafte Heilungschance mehr. Eine Erbgut-Analyse kann nach unserer bisherigen Erfahrung für mehr als die Hälfte von ihnen eine zweite Chance bedeuten. Mit dem INFORM-Programm verfolgen wir das Ziel, deutschlandweit bei allen Kindern mit Krebsrückfällen nach Medikamenten zu suchen, die genau zu ihrem Tumor passen“, sagt Stefan Pfister. Das Akronym INFORM steht für „*INdividualized Therapy FOrelapsed Malignancies in Childhood oder Individualisierte Therapie für Rückfälle von bösartigen Tumoren bei Kindern*“.

Im Gegensatz zur Chemo- und Strahlentherapie schädigen die neuen, zielgerichteten Medikamente nicht alle sich schnell teilenden Zellen, sondern richten sich gegen spezifische krebstypische Zellveränderungen. In Krebszellen sind sehr häufig die Signalwege gestört, die biologische Signale von außen in den Zellkern weiterleiten. Das können die Forscher an charakteristischen genetischen Veränderungen erkennen. In einem solchen Fall kann ein Wirkstoff, der den gestörten Signalweg beeinflusst, das Krebswachstum bremsen. Welche der vielen möglichen krebstypischen Veränderungen einen individuellen Tumor kennzeichnen, können die Ärzte nur durch die Erbgut-Analyse erkennen.

### **Datensammlung als Basis für klinische Studie**

Anfang 2015 startete das „INFORM-Register“. Mit dieser Machbarkeitsstudie untersuchen die Wissenschaftler über zwei Jahre an 260 Kindern, in wieweit die Erbgut-Informationen dazu beitragen können, den Kindern eine bessere Behandlung anzubieten. „Zusammen mit den Kindern aus einer vorausgegangenen Pilotphase haben wir inzwischen Tumorproben

von knapp 130 Kindern analysiert und in etwa zwei Drittel der Proben medizinisch relevante genetische Veränderungen festgestellt“, sagt Professor Olaf Witt, der klinische Leiter des INFORM-Registers, der sowohl am Deutschen Krebsforschungszentrum als auch in der Kinderklinik des Uniklinikums Heidelberg arbeitet.

Unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) sind deutschlandweit elf krankheitsspezifische Studiengruppen und 48 Rekrutierungszentren an INFORM beteiligt. Das Hauptziel der Registerstudie ist es, die erforderliche Logistik für das anspruchsvolle Vorhaben zu optimieren und die Sammlung molekularer und klinischer Daten als Basis für eine zukünftige klinische Studie aufzubauen.

### **Der molekulare Fingerabdruck des Tumors**

Die molekulare Analyse des Tumorerbguts umfasst die Sequenzierung des kompletten Erbguts und bestimmter so genannter epigenetischer Modifikationen. „Unser Ziel, alle Analyseergebnisse innerhalb von vier Wochen vorliegen zu haben, konnten wir erreichen“, sagt Professor Peter Lichter vom Deutschen Krebsforschungszentrum, der die molekulare Diagnostik im INFORM-Programm koordiniert. Anschließend klassifiziert ein Expertengremium aus erfahrenen Kinderonkologen, Bioinformatikern, Biologen und Pharmakologen die bei den einzelnen Patienten entdeckten Veränderungen nach klinischer Relevanz.

Im Rahmen der Registerstudie geben die INFORM-Forscher keine Therapieempfehlungen, sondern lediglich die molekularen Informationen weiter. Werden bei einem Patienten Veränderungen in den Tumorzellen entdeckt, gegen die bereits Wirkstoffe zur Verfügung stehen, so kann der behandelnde Arzt diese Information nutzen und individuell mit dem Patienten, bzw. dessen Eltern entscheiden, ob diese Medikamente eingesetzt werden sollen.

Nach Abschluss der Register-Phase wollen die Kinderonkologen in einer klinischen Studie prüfen, ob ausgewählte Kombinationen von individualisierten Therapien bei kleinen Patienten mit passenden Erbgut-Veränderungen bessere Heilungserfolge erzielen als die herkömmliche Behandlung.

### **Das passende Medikament für jeden Tumor**

Die Forscher wissen inzwischen, dass Kindertumoren im Schnitt ungefähr hundert Mal weniger Mutationen haben als die meisten Krebserkrankungen im Erwachsenenalter. Das macht die Aufgabe, die tumortreibenden Mutationen zu identifizieren und mit dem „richtigen“ zielgerichteten Medikament zu verbinden, deutlich einfacher. Die Erfahrungen, die die Forscher im Zuge von INFORM sammeln, werden der Planung ähnlicher Studien bei erwachsenen Krebspatienten wesentlich zugutekommen.

Als DKTK-Projekt profitiert INFORM besonders von der Geräteinfrastruktur, die am DKTK-Kernzentrum Heidelberg aufgebaut wurde. Ohne diese Hochdurchsatz-Sequenziergeräte und die anspruchsvolle Bioinformatik ließen sich die molekularen Erbgut-Analysen nicht in der erforderlichen Zeit durchführen. Weiterhin unterstützen die Deutsche Krebshilfe und die Deutsche Kinderkrebsstiftung INFORM, um die Kosten für die Erbgutanalyse, die Datenauswertung und die Dokumentation der Krankheitsverläufe zu decken. Die Hilfsorganisation „Ein Herz für Kinder“ beteiligt sich an den Kosten für die teuren, zielgerichteten Medikamente, die meist nicht für Kinder zugelassen sind und daher von den Krankenkassen in der Regel nicht übernommen werden.