

c-Met beim Nierenzellkarzinom unter falschem Verdacht?

Das Onkogen c-Met gilt seit einiger Zeit als relevanter Krebstreiber des Nierenzellkarzinoms. Doch offenbar trifft dies nicht auf bestimmte Subtypen zu, wie Wissenschaftler aus Hannover jetzt zeigen konnten. Durch die Erkenntnisse gibt es nun mehr Klarheit, welche Patienten mehr oder weniger von c-Met-hemmenden Medikamenten profitieren könnten. Die Studie wurde von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft gefördert.

c-MET ist ein Krebstreiber-Gen bei verschiedensten Tumoren. Auch beim Nierenzellkarzinom spielt es eine Rolle, wie Daten der Tumor-Genom-Atlas-Kohorte einst zeigten. Einige der zugelassenen Medikamente zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms hemmen auch c-MET. Allerdings ist das Verständnis über die Rolle des Onkogens beim Nierenzellkarzinom unzureichend, entsprechend auch die Möglichkeit, Patienten auszuwählen, die speziell von diesem Medikament profitieren könnten. Bis dato gab es keine einfache Messmethode, mit der man jene Patienten identifizieren kann, die von dem Medikament profitieren. Unklar war auch, welche Bedeutung c-MET für das Rückfall- und Metastasierungsrisiko und letztendlich für das Gesamtüberleben hat.

Um Antworten auf diese wichtigen Fragen zu finden, hatten PD Dr. Philipp Ivanyi und Professorin Dr. Sandra Steffens von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) 2015 ein äußerst aufwändiges Projekt gestartet. Dank Unterstützung durch die Niedersächsische Krebsgesellschaft und einer Kooperation mit dem Netzwerk Nierenzellkarzinom e.V. und der PANZER-Kohorte konnten die Krebsforscher Tumorproben von über 600 Patienten analysieren und mit den klinischen Verläufen abgleichen. Für die Untersuchung hatten sie die immunhistochemische Analyse gewählt, welche das Protein von c-MET nachweist und wesentlich kostengünstiger ist als der Mutationsnachweis per Genexpressionsanalyse. Jetzt liegen erste Ergebnisse vor, und zwar zu zwei Subtypen des selteneren nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinoms, den sogenannten papillären und chromophoben Nierenzelltumoren.

Überraschende Ergebnisse

Die immunhistochemische Analyse von 374 papillären Nierenzellkarzinomen zeigte, dass nur rund 8 Prozent der untersuchten Proben das c-MET-Protein exprimierten. „Das ist überraschend wenig, waren wir doch von einem deutlich höheren Anteil ausgegangen“, sagt Dr. Ivanyi. Zudem fanden die Forscher keine Hinweise, dass das Onkogen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bzw. die Prognose der Patienten gehabt hätte. „Die Daten lassen vermuten, dass Patienten mit diesem Subtyp eher nicht den Multikinase-Inhibitor benötigen, sondern auch mit einem nebenwirkungsärmeren Medikament behandelt werden könnten“, schlussfolgert der Onkologe.

Etwas anders sieht es bei chromophoben Nierenzellkarzinomen aus: Hier fanden die Wissenschaftler in jeder vierten Tumorprobe eine c-MET-Proteinexpression und es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Onkogen und der Entwicklung von Lymphknotenmetastasen. Der Fund ist insbesondere deshalb interessant, da derzeit diskutiert wird, ob in die Lymphknoten metastasierende Nierenzellkarzinome eine eigene Tumorbiologie besitzen und entsprechend spezifisch behandelt werden sollten. „Wenn c-MET ein Treiber von Lymphknotenmetastasen ist, dann wäre die Gabe des c-MET hemmenden Multikinase-Inhibitors sicher sinnvoll“, so Philipp Ivanyi.

Doch zwei Fragen bleiben: Erstens könnte die kostspieligere Mutationsanalyse möglicherweise doch aussagekräftiger sein als die jetzt verwendete Methode, um c-MET nachzuweisen. Und zweitens stammten die untersuchten Proben fast ausschließlich von Patienten mit lokal begrenztem Nierenzellkarzinom. Dadurch ist nicht auszuschließen, dass c-MET mit fortschreitender Erkrankung doch noch eine relevantere Bedeutung für das Tumorwachstum bekommt. Trotz dieser Unsicherheiten glaubt Dr. Ivanyi, dass c-MET bei diesen beiden nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen nicht der relevanteste Krebstreiber zu sein scheint, „sonst wäre das Gen schon früher und sehr viel häufiger präsent.“

Ob dies auch beim klarzelligen Nierenzellkarzinom so ist, das mit 70 Prozent die größte Subgruppe bei dieser Tumorart darstellt, das wertet die Forschergruppe gerade noch aus. Die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet, denn sie könnten Ärzten künftig die Therapieentscheidung für oder gegen einen c-Met-Inhibitor deutlich erleichtern.

Text: Beatrice Hamberger; Stand: Dezember 2020