

Das Neuroblastom ist für 11% aller durch Krebserkrankungen bedingten Todesfälle bei Kindern verantwortlich. Obwohl in den letzten Jahren große internationale Anstrengungen unternommen wurden neue, verbesserte Therapien, z.B. Immuntherapien, zu implementieren, ist das Langzeitüberleben von PatientInnen mit metastasierender Hochrisikoerkrankung immer noch, mit einer Überlebensrate von weniger als 40% nach initialer Therapie und weniger als 10% nach einem Rezidiv, sehr schlecht. "Liquid Biopsies" spiegeln zu jedem Zeitpunkt während der Therapie und danach den genauen Krankheitsverlauf wider und haben daher das Potential Diagnostik und Behandlung von Kindern mit Hochrisiko-Neuroblastom zu revolutionieren. Da die Gewinnung von Blut- und Knochenmarksproben weniger invasiv als klassische Tumorbiopsien ist, sind diese eine hervorragende Quelle für Biomarker zur Verlaufskontrolle und als Grundlage für Therapieentscheidungen. Das LIQUIDHOPE-Konsortium bringt international anerkannte ExpertInnen auf den Gebieten der biologischen und computer-gestützten Forschung beim Neuroblastom mit führenden pädiatrischen OnkologInnen zusammen um einen Paradigmenwechsel in der onkologischen Diagnostik voranzutreiben.

Das CCRI und andere Experten auf dem Gebiet haben beobachtet, dass bei mehr als 95% aller PatientInnen mit Hochrisiko-Neuroblastom, Tumorzellen ins Knochenmark metastasieren/disseminieren, wo einzelne Tumorzellen die initiale Chemotherapie überdauern können und oftmals zu einem Rezidiv führen. Wir konnten zeigen, dass PatientInnen, bei denen die initiale Chemotherapie nicht in der Lage war alle Tumorzellen aus dem Knochenmark zu eliminieren, deutlich schlechtere Überlebenschancen hatten. Genetische Analysen der zellfreien DNA aus Blut- und Knochenmarksplasma lieferten überdies wichtige zusätzliche Informationen.

Wir gehen davon aus, dass die Implementierung der, von uns etablierten Methoden, zur Detektion und Biomarkercharakterisierung disseminierter Tumorzellen im Knochenmark und die Kombination mit Analysen der zellfreien DNA aus Blut und Knochenmark, die Abschätzung der Rezidivwahrscheinlichkeit erleichtern bzw. Verlaufskontrollen und eine präzisere Therapiewahl ermöglichen wird.

Im Rahmen des LIQUIDHOPE Netzwerks, strebt das CCRI einen raschen Transfer von 'Liquid Biopsy' Verfahren in den klinischen Alltag an. Dies soll helfen die derzeitigen Probleme bei der Abschätzung des Therapieerfolgs, bei der Detektion von minimaler Resterkrankung und der Identifizierung von (immun)therapeutischen Angriffspunkten zu lösen. Wir planen, Tumormarker und immuntherapeutische Zielmoleküle auf disseminierten Tumorzellen in Knochenmarksproben, mithilfe eines automatisierten Mikroskopiesystems zu quantifizieren und mittels "Digital Droplet"-PCR DNA-Marker in Blut und Knochenmark zu analysieren. Diese Verfahren werden durch bioinformatische Analysen unterstützt, die auf neuesten "Deep-learning"-Algorithmen basieren sowie Software zur Visualisierung von komplexen multi-dimensionalen Daten. In einem Ringversuch sollen Spezifität und Sensitivität der von uns etablierten Biomarkertests gemeinsam mit denen der LIQUIDHOPE-Partner verglichen werden, um dann prospektiv im Rahmen der neuen Europa-weiten Hochrisiko-Neuroblastom Studie, SIOPEX-HR-NBL2, erhoben zu werden.

Diese innovativen "Liquid Biopsy" Verfahren werden helfen, jene Kombinationen aus Blut- und Knochenmarksmarkern zu identifizieren und validieren, die eine Abschätzung des Therapieerfolgs, eine Verlaufskontrolle minimaler Resterkrankung und die Früherkennung von Rezidiven ermöglichen, und dadurch personalisierte Diagnostik und Behandlung von Kindern mit Neuroblastom wesentlich vorantreiben.