

Molekularpathologie

Testen, testen, testen: Das gilt auch in der Leitlinien-konformen Präzisionsonkologie im Zusammenspiel von Pathologen und Onkologen

Präzisionsonkologie steht für moderne, individualisierte Tumorthherapie. Die Erstellung molekularer Tumorprofile auf Basis softwaregestützter Genvariantenanalysen ermöglicht präzisere Diagnosen, bessere Therapieinformationen und damit eine optimierte Versorgung der Krebspatienten. Molekulare Diagnostik als Basis zielgerichteter und immunonkologischer Therapien hat inzwischen in vielen Indikationen Einzug in die medizinischen Leitlinien gefunden und den Einsatz verfügbarer Therapien auch bei seltenen Tumoren erheblich erweitert.

Von NSCLC bis zum Melanom: Leitlinienempfehlungen zur molekularen Tumordiagnostik

NSCLC: Etwa ein Drittel aller metastasierten NSCLC-Treibermutationen weisen im EGFR- oder im BRAF-Gen Translokationen auf [1], für die es spezifische zielgerichtete Therapien gibt [2], die die Überlebenszeit ab Diagnose auf über vier Jahre verlängern können [1]. In der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom wird mittlerweile die molekularpathologische Untersuchung aller nicht kurativ behandelbaren nicht-platteneithelialen NSCLC sowie der Plattenepithelkarzinome von Nie- und Wenig-Rauchern empfohlen [1].

Mammakarzinom: Wichtigste Treibermutation beim Mammakarzinom ist die Überexpression des HER2-Rezeptors, nachweisbar bei ca. 20 % der invasiven duktaalen Tumoren, die laut Onkopedia-Leitlinie auch untersucht werden sollten. Die Behandlung mit HER2-spezifischen Antikörpern ist beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom mit Remissionsraten von bis zu 80 % assoziiert (Tab. 1; [3]).

Tab. 1: Therapie-Setting mit HER2-spezifischen Antikörpern beim metastasierten Mammakarzinom.

	Remissionsrate
Monotherapie	20 %
Kombinationstherapie mit Chemotherapie-Regimes	> 50 %
Dreifachtherapie mit zwei HER2-Antikörpern und einem Taxan	80 %

Kolon-Ca: Beim metastasierten Kolonkarzinom ist laut S3-Leitlinie die molekularpathologische Charakterisierung in der initialen Diagnostik unabdingbar: Bei Tumoren mit RAS-Wildtyp kann eine Kombination aus Anti-EGFR-Antikörper- und Chemotherapie das Risiko für Progression oder Tod um 22–25 % reduzieren [4], bei Vorliegen einer BRAF-Mutation können spezifische BRAF-Inhibitoren das progressionsfreie Überleben um 2,4 Monate verlängern [5]. Empfohlen wird zudem eine Testung der Mikrosatellitenstabilität, die für das Einsetzen eines Immuncheckpoint-Inhibitors in der Zweitlinie sprechen kann. Etwa 4–5 % der Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom könnten davon profitieren [6].

Tab. 2: Aktivierende Mutationen beim kolorektalen Karzinom.

	Anteil der Patienten
RAS (KRAS oder NRAS)	50 %
BRAF	8–12 %

CML: Das erste Beispiel für eine maligne Erkrankung, bei der die molekulare Tumordiagnostik sich auf die Therapie auswirkt, war die chronische myeloische Leukämie (CML). Die Therapie mit spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), durch die sich die Lebenserwartung von Patienten mit CML an die der Normalbevölkerung angeglichen hat [7], wird von den Leitlinien empfohlen [8, 9].

Melanom: Beim inoperablen malignen Melanom (ab Stadium IIIB) empfiehlt die S3-Leitlinie je nach Situation die Testung auf Mutationen im BRAF-Gen, auf NRAS- sowie c-kit-Mutationen. Für diese Aberrationen sind zielgerichtete Therapien verfügbar [10].

Next Generation Sequencing (NGS) erleichtert ...

Bei den genannten soliden Tumoren, für die eine molekularpathologische Untersuchung in den Leitlinien empfohlen wird, müssen Einzelmutationen (Hotspot-Mutationen) oder Translokationen mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachgewiesen werden. Die Komplexität klinisch relevanter Mutationen legt die Verwendung umfassenderer molekulargenetischer Verfahren wie dem Next Generation Sequencing (NGS) nahe. Die NGS-gestützte, erweiterte molekulare Tumordiagnostik gestattet die Sequenzierung Tumor-spezifischer DNA- und RNA-Panels, ganzer Exome (Whole Exome Sequencing, WES) sowie ganzer Genome (Whole Genome Sequencing, WGS). Sie ermöglicht damit einen umfassenderen Überblick über die Tumorbiologie, die Identifizierung seltener Aberrationen [11], sowie die parallele Analyse größerer Mengen potenziell relevanter Gene.

... Präzisionsonkologie

Das Ziel umfangreicher genomischer Analysen ist es, nach Identifizierung entsprechender Genveränderungen individuelle Ansätze für Therapieoptionen zu finden, oder Patienten in geeignete klinische

„Die bestehenden Möglichkeiten nutzen, um morgen noch erfolgreicher zu werden“



Prof. Dr. Christian Jackisch, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Sana Klinikum Offenbach, zu den Chancen der molekulargenetischen Testung gynäkologischer Tumoren.

Wie würden Sie die Rolle von Biomarkern bei der Behandlung gynäkologischer Tumoren charakterisieren, was ist das Ziel dieser Testungen?

Jackisch: Das Ziel der molekulargenetischen Analyse ist es, für das Tumorwachstum verantwortliche Mutationen zu finden – idealerweise solche, deren Wirkungen sich mit verfügbaren Medikamenten hemmen lassen. Bisher wurden meist einzelne Biomarker getestet, das ist aufwendig und teuer. Idealerweise sollte mittels Next Generation Sequencing (NGS) ein ganzes Panel relevanter Gene auf einmal getestet werden. Das ist komplex in der Auswertung – ein Big-Data-Thema, für das es Programme wie MH Guide von Molecular Health gibt: Dies identifiziert in den Gensequenzen jedes Tumors die Biomarker und recherchiert in den verfügbaren Datenbanken, ob es Medikamente oder Studien dazu gibt.

Werden hier bereits alle verfügbaren Potenziale ausgeschöpft?

Jackisch: Ausgeschöpft sind die Potenziale sicher noch nicht. Beim Bronchialkarzinom z. B. geht es ohne Mutationsanalyse eigentlich

nicht; derzeit werden aber erst rund drei Viertel der Patienten mit neu diagnostizierten Tumoren getestet – und das ist schon viel. Generell ist jetzt Aufklärung nötig, welche Chancen eine Testung bietet.

Wir müssen noch umfassender nach möglichst allen therapie-relevanten Mutationen im Primärtumor oder in den Metastasen suchen. Ein Beispiel sind die BRCA-Mutationen, auf die man jetzt auch beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom testen sollte. Diese findet man hier zwar nur bei 8 % der Patientinnen, diese profitieren jedoch von der Behandlung mit einem PARP-Inhibitor. Beim Ovarialkarzinom müssen alle Patientinnen mit high-grade Tumoren getestet werden, weil BRCA-Mutationen hier viel häufiger auftreten, als sich das in der klassischen Familienanamnese widerspiegelt.

Wie wird die weitere Entwicklung auf dem Gebiet aussehen?

Jackisch: Ich denke, dass wir bestimmte Kriterien aufstellen werden, was wann getestet wird und wofür dann die Kosten erstattet werden. Aus Sicht der Wirtschaftlichkeit ist ein wesentliches Argument, dass die Therapie dort am wirksamsten ist, wo die Tumorzelle am sensibelsten ist – und das kann man nur mit sinnvollen und therapie-relevanten Testungen herausfinden.

Mein Fazit: Wir haben heute bereits enorme Möglichkeiten, die wir nutzen sollten, um morgen noch erfolgreicher behandeln zu können; dabei ist es mir besonders wichtig, die evidenzbasierte Medizin nicht zu verlassen.

Das Interview führte
Josef Gulden

Studien einzuschließen [12]. Derartige genom-basierte Therapieentscheidungen können bereits heute durch spezifische Software-Lösungen, wie z. B. Molecular Health Guide (MH Guide), unterstützt werden. Diese Programme analysieren die komplexen genetischen Informationen und leiten daraus klinisch relevante Therapieempfehlungen ab. Im Abgleich mit Daten aus der stetig wachsenden, kuratierten Wissensdatenbank „Dataome“ interpretiert MH Guide die Sequenzinformationen aus dem Tumormaterial und erlaubt Zugriff auf aktuellste wissenschaftliche Erkenntnisse. Die Software erstellt einen Report, der über die detektierten klinisch relevanten Biomarker und entsprechende potenziell wirksame Therapien, deren Zulassungsstatus sowie mögliche Nebenwirkungen berichtet.

Literatur

1. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/> (abgerufen am 31.03.2020).
2. Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized therapy for lung cancer: striking a moving target. *JCI Insight* 2018; 3: e120858.
3. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html#ID0E6RAG> (abgerufen am 31.03.2020).

4. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLL_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf (abgerufen am 31.03.2020).
5. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html#ID0EX4AE> (abgerufen am 31.03.2020).
6. <https://www.hematologyandoncology.net/archives/november-2018/microsatellite-instability-in-colorectal-cancer-overview-of-its-clinical-significance-and-novel-perspectives/> (abgerufen am 20.07.2020)
7. Chronisch myeloische Leukämie: Imatinib könnte langfristig Lebenserwartung normalisieren. *Deutsches Ärzteblatt* v. 10.03.2017.
8. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf> (abgerufen am 31.03.2020).
9. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html#ID0EVIAG> (abgerufen am 31.03.2020).
10. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLI_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-01.pdf (abgerufen am 31.03.2020).
11. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 353-65.
12. Brusco LL et al. Physician interpretation of genomic test results and treatment selection. *Cancer* 2018; 124: 966-72.