

Bedeutung der molekularen Diagnostik für das therapeutische Management des Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. Christian Jackisch, Offenbach; Prof. Dr. med. Peter J. Wild, Frankfurt

Zusammenfassung

Moderne Sequenziertechnologien haben die Möglichkeiten der Diagnostik von Krebserkrankungen erweitert und zu einem tieferen Verständnis der Tumorbiologie beigetragen. Beim Mammakarzinom sind inzwischen viele Genveränderungen bekannt, die für die Abklärung des familiären Risikos und der Prognose etabliert sind.

Die Bestimmung prädiktiver Marker mittels molekulargenetischer Methoden ist z. B. beim metastasierten Mammakarzinom für Alterationen der Gene *BRCA1/2* (Keimbahn), *PIK3CA* und optional *NTRK* bereits obligat. Durch eine erweiterte Diagnostik mit größeren Genpanels können der Status prädiktiver obligatorischer Marker sowie Informationen über mögliche Resistenzmechanismen gewonnen werden.

Die zunehmende Herausforderung der klinischen Interpretation molekularer Analysen erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Experten in molekularen Tumorboards. Dabei werden zunehmend spezialisierte Software-Tools verwendet, die Molekularpathologen bei der Analyse der Tumorgenetik und behandelnde Ärzte bei Therapieentscheidungen unterstützen. Das Mammakarzinom steht am Beginn eines Paradigmenwechsels hin zur molekular stratifizierten Therapieplanung.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung wissen Sie ...

- ✓ welche molekularen Marker beim Mammakarzinom eine Rolle spielen,
- ✓ bei welcher therapeutischen Fragestellung die Bestimmung welcher Biomarker sinnvoll ist,
- ✓ wie die molekulare Diagnostik in der Pathologie abläuft,
- ✓ welche Ergebnisse Sie im Befund Ihrer Pathologie erhalten,
- ✓ wie Sie die Ergebnisse der molekularen Diagnostik für die Therapieentscheidung im Tumorboard nutzen können.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Abbildung 1

Überblick therapierelevanter Biomarker beim Mammakarzinom, modifiziert nach [2, 13, 18, 19]

Anmerkungen:

BRCA1/2 Mutationen müssen über eine Blutprobe nachgewiesen werden.

* Nach EMA-Zulassung von Olaparib für die adjuvante Therapie

** Test auf NTRK-Genfusion erst mittels Immunhistochemie, bei positivem Befund Multigenests mittels NGS, bei sekretorischem Mammakarzinom direkt NGS-Analyse

*** ERBB2-Mutationen, unabhängig von ERBB2-Amplifikation

ERBB2 = Gencode von HER2

HR = Hormonrezeptor

ER = Östrogenrezeptor

PR = Progesteronrezeptor

HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

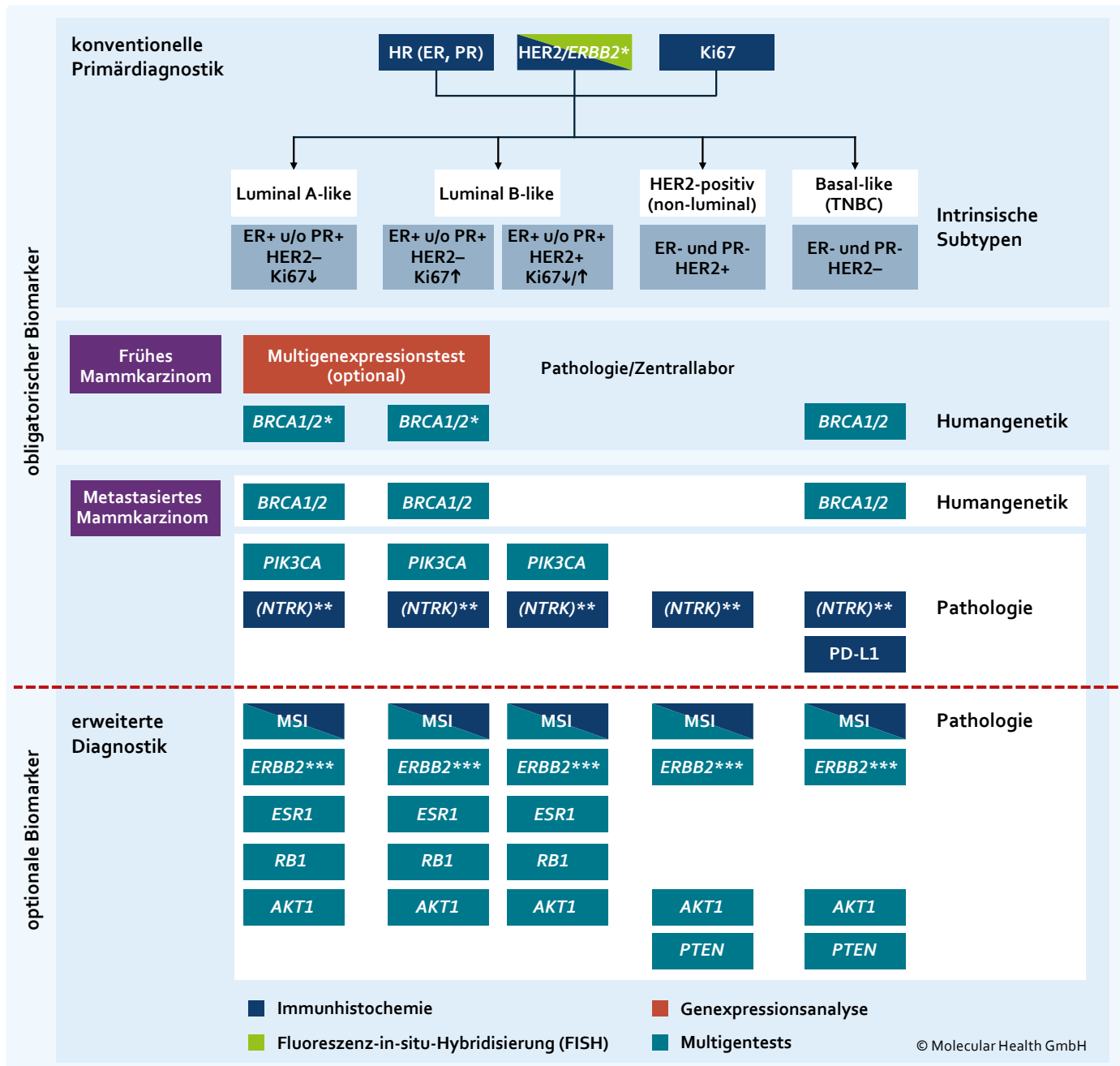
TNBC = triple-negativer Brustkrebs

EINFÜHRUNG

Für eine leitliniengerechte Therapie des Mammakarzinoms werden als Grundlage für die informierte Behandlungsplanung zunehmend molekularpathologische Analysen benötigt [1, 2].

Die klassische Pathologie bildet weiterhin die Grundlage der Diagnostik, sichert die Diagnose und liefert ein deskriptives Bild des Krebsgeschehens. So erfolgt die Primärdiagnostik und die Einteilung in molekulare Subtypen des Mammakarzinoms mithilfe immunhistochemischer Methoden (● **Abb. 1**). Zielstrukturen für endokrine und etablierte gegen Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2)-gerichtete monoklonale Antikörper sind ebenfalls mittels konventioneller Methoden nachweisbar (Abb. 1) [2]. Die molekulare Diagnostik ergänzt zunehmend die klassische Pathologie und gibt einen funktionellen Einblick in die Tumorbilogie. So können tumortreibende Mechanismen gezielt identifiziert und ggf. mithilfe zielgerichteter Therapien adressiert werden.

Diese Fortbildung gibt einen Überblick über die heute für die Therapieplanung erforderlichen molekularpathologischen Analysen sowie deren Durchführung und



informiert über die infrastrukturellen Anforderungen an die interdisziplinäre Zusammenarbeit, damit die komplexen Analyseergebnisse für die Patientenversorgung genutzt werden können.

MOLEKULARE DIAGNOSTIK BEIM FRÜHEN MAMMAKARZINOM

Multigentests werden bisher beim frühen Mammakarzinom hauptsächlich dann herangezogen, wenn beim hormonrezeptorpositiven HER2-negativen Mammakarzinom, und hier besonders beim Luminal-B-Typ, der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie anhand klinischer Parameter nicht ausreichend abgeschätzt werden kann (Abb. 1). Für die bessere Beurteilung des Rückfallrisikos stehen dazu seit einigen Jahren Multigentests zur Verfügung. Diese erfassen die Expression von krebserrelevanten Genen und ermöglichen die quantitative Abschätzung des Rückfallrisikos bzw. den wahrscheinlichen Nutzen einer adjuvanten chemoendokrinen Therapie gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie [2, 3]. Die Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie e. V. empfiehlt die Nutzung der Multigentests Mammaprint®, Oncotype DX®, Endopredict® oder Prosigna®

Multigenexpressionstests können bei Luminaltumoren die Therapieentscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie durch eine quantitative Abschätzung des Rückfallrisikos unterstützen

Name	Hersteller	Assay	Ergebnis	AGO-Empfehlung
PAM50	Prosigna	50 Gene	Risk of recurrence ROR (low – intermediate – high) Sybtypen	+*
Oncotype DX	Exact Sciences	21 Gene (Zentrallabor)	Recurrence Score RS (low – intermediate – high) Chemotherapie-Benefit	+*
Mammaprint	Agendia	70 Gene (Zentrallabor)	Low/high Risk**	+*
Endopredict	Myriad	8 Karzinomgene 3 Referenzgene	Low/high Risk**	+*
Breast Cancer Index	Biotheranostics	5+2 Gene	Low/high Risk**	+/-*

(● **Tab. 1**) [2]. Ob der Einsatz eines Multigentests für eine Patientin sinnvoll ist, sollte im individuellen Einzelfall nach Abklärung der klinisch-pathologisch relevanten Parameter, die Aufschluss über die Prognose und das individuelle Rezidivrisiko geben können, empfohlen werden.

Bisher war beim frühen Mammakarzinom die Bestimmung weiterer molekularer Biomarker für die Therapieplanung nicht gefordert, weil zielgerichtete Therapieoptionen, die die Bestimmung molekularer Marker erfordern würden, für dieses Erkrankungsstadium noch nicht zur Verfügung standen.

Eine Ausnahme stellt die Keimbahnanalyse des *BRCA1/2*-Gens (*gBRCA1/2*) beim triple-negativen Mammakarzinom dar. Die Testung diente zur Abklärung eines möglichen familiären Risikos, war bisher jedoch nicht relevant für die Abschätzung der Wirksamkeit zielgerichteter Therapien (Abb. 1) [2].

Zukünftig wird der Nachweis einer *BRCA1/2*-Mutation für die Therapie des HER2-negativen Mammakarzinoms (HR+, HER2-negativ und triple-negativ) therapie-relevant werden (Abb. 1). Die Ergebnisse der OlympiA-Studie haben belegt, dass Patientinnen mit frühem HER2-negativen Mammakarzinom und mit *gBRCA*-Mutation von der adjuvanten Therapie mit dem Poly-(ADP-ribose-)Polymerase-(PARP)-Inhibitor Olaparib, der bereits in der metastasierten Situation zugelassen ist, mit einem verbesserten invasiven krankheits- und fernmetastasenfreien Überleben profitieren [3].

Tabelle 1

Kommerziell verfügbare Multigen-expressionstests, modifiziert nach [13]

Anmerkungen:

*Sollten nur im Kontext der klinisch-pathologischen Faktoren (Tumorgroße, Nodalbefall, Grading, Ki-67, ER, PR, HER2) eingesetzt werden

**Abschätzung des Spätrezidivrisikos

Beim triple-negativen Mammakarzinom sollte in frühen Stadien der *BRCA*-Status bestimmt werden, um das Vorliegen einer hereditären Erkrankung abzuklären

Der Nachweis einer Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutation wird in Zukunft für alle HER2-negativen frühen Karzinome therapie-relevant, um bei vorliegender Zulassung PARP-Inhibitoren einsetzen zu können

OBLIGATORISCHE MOLEKULARE DIAGNOSTIK DES METASTASIERTEN MAMMAKARZINOMS

Anders als beim frühen Mammakarzinom, bei dem die prädiktive molekulare Diagnostik noch am Anfang steht, zeichnet sich beim metastasierten Mammakarzinom ein Paradigmenwechsel ab. Alterationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*, *PIK3CA* und optional *NTRK* haben bereits therapeutische Implikationen (Abb. 1).

BRCA-Diagnostik

Patientinnen mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasiertem Brustkrebs können mit PARP-Inhibitoren behandelt werden, wenn Keimbahnmutationen in den Tumorsuppressorgenen *BRCA1* bzw. *BRCA2* nachweisbar sind [4, 5]. Bei der Analyse auf Keimbahn-*BRCA*-Mutationen mit der Zielsetzung einer geplanten PARP-Inhibitortherapie handelt es sich um eine sogenannte diagnostische genetische Untersuchung nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) [6]. Diese erfolgt an einer Blutprobe und kann von jedem approbierten Arzt veranlasst werden. Vor der Testung ist keine humangenetische Beratung erforderlich, aber die Patientin muss vom veranlassenden Arzt über diese Untersuchung aufgeklärt werden und muss ihr Einverständnis schriftlich erklärt haben. Im Falle einer Keimbahnmutation sollte eine Beratung der Familienangehörigen bevorzugt in einem Konsortialzentrum für das familiäre Mamma- und Ovarialkarzinom angeboten werden.

Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation

Beim Mammakarzinom sind Veränderungen im *PIK3CA*-Gen mit etwa 40 % die häufigsten Mutationen [7]. Therapierelevant ist der Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation seit Zulassung des *PIK3CA*-Inhibitors Alpelisib in Kombination mit dem Östrogenrezeptor-Antagonisten Fulvestrant beim Hormonrezeptor-positiven endokrin vortherapierten metastasierten Mammakarzinom [8]. Die Testung wird von der Pathologie durchgeführt und erfolgt an Tumorgewebe oder an freier Tumor-DNA aus einer Plasmprobe (Liquid Biopsy). Für die Testung an Gewebe sollte möglichst aktuelles Tumorgewebe verwendet werden; falls möglich, ist eine Testung an Metastasengewebe einer Testung an Primärtumorgewebe vorzuziehen. Bei Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation muss derzeit die Kostenübernahme für Alpelisib beantragt und der Wirkstoff über die internationale Apotheke angefordert werden [9].

NTRK-Fusion

Die *NTRK*-Inhibitoren Larotrectinib und Entrectinib sind indikationsübergreifend bei soliden Tumoren mit *NTRK*-Fusionen und lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zugelassen [10, 11]. Die Genveränderungen sind selten, und die Analytik ist aufwendig. Wird aber eine entsprechende Genveränderung nachgewiesen, können die Patientinnen lang anhaltend von der Therapie mit *NTRK*-Inhibitoren profitieren [10, 11]. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt daher in einem Positionspapier die Testung, wenn der Einsatz eines *NTRK*-Inhibitors bei dem jeweiligen Krankheitsbild die beste verfügbare Therapieoption darstellt [12]. Beim Mammakarzinom sind *NTRK*-Fusionen extrem selten und wurden bisher nur beim sekretorischen Mammakarzinom nachgewiesen. In diesem Fall ist daher eine entsprechende Analytik sinnvoll [2].

Beim HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom kann bei Vorliegen einer Keimbahnmutation (*gBRCA1/2mt*) eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor indiziert sein

Für Patientinnen mit endokrin vorbehandeltem Hormonrezeptor-positiven metastasierten Mammakarzinom kommt bei Nachweis einer *PIK3CA*-Mutation im Gewebe oder Plasma die Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant infrage

Beim metastasierten sekretorischen Mammakarzinom sollte die Testung auf *NTRK*-Fusionen veranlasst werden

ERWEITERTE MOLEKULARE DIAGNOSTIK DES METASTASIERTEN MAMMAKARZINOMS

Mithilfe moderner Sequenzierverfahren können DNA-Proben auf zahlreiche Genveränderungen hin untersucht werden, bis hin zur Sequenzierung des Gesamtexoms oder Gesamtgenoms. Eine Analyse ist jedoch nur dann sinnvoll und kosteneffizient, wenn das Ergebnis das klinische Vorgehen beeinflussen kann.

Beim Mammakarzinom können über die Bestimmung des Status prädiktiver obligatorischer Biomarker hinaus Informationen über mögliche Resistenzmechanismen sowie über die potenzielle Wirksamkeit von derzeit in klinischen Studien untersuchten Therapieoptionen gewonnen werden. Die Indikation für eine erweiterte Diagnostik sollte von der Tumorkonferenz gestellt werden, wenn die Therapieplanung umfassende Informationen zur Tumorbio­logie erfordert. Die Organ­kommission Mamma der Arbeits­gemeinschaft für Gynäkologie e. V. empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie neben der Testung auf *BRCA1/2*, *PIK3CA* und optional *NTRK*-Aberrationen die Testung auf *ESR1*-Mutationen, die auf Resistenzen gegen endokrine

In umfassenderen Panelanalysen sollte Tumor-DNA auf *ESR1*- und *ERBB2*-Mutationen sowie auf Mikrosatelliteninstabilität untersucht werden

Tabelle 2
Obligatorische und optionale Biomarker beim metastasierten Mammakarzinom; modifiziert nach [4, 5, 8, 10, 11, 13, 20–29]

	Gen	Test auf	Testverfahren/ Ausgangsmaterial	Therapierelevanz	Indikationen
obligatorisch	<i>gBRCA1/2</i>	Mutation	NGS/Blut für Keimbahntestung	PARP-Inhibitoren (Olaparib, Talazoparib)	Zulassung von Olaparib und Talazoparib jeweils als Monotherapie beim HER2-negativen metastasierten Mammakarzinom (MCA) mit <i>gBRCA1/2</i> -Mutation
	<i>PIK3CA</i>	Mutation	NGS/Primärtumor, Metastasen, Plasma	PIK3α-Inhibitor (Alpelisib)	Zulassung von Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MCA mit <i>PIK3CA</i> -Mutation
	<i>NTRK</i>	Gen-Fusion, Spleiß-Varianten	NGS an mRNA/ Tumorgewebe	TRK-Inhibitoren (Larotrectinib, Entrectinib)	Pantumorzulassung von Larotrectinib und Entrectinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer <i>NTRK</i> -Genfusion (beim MCA selten, meist beim sekretorischen MCA)
	<i>PD-L1</i>	Genexpression	IHC/Primärtumor, Metastasen	Checkpoint-Inhibitoren (Atezolizumab, Pembrolizumab in Studie)	Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Behandlung des nicht rezidierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC mit PD-L1-Expression ≥1 %
optional	<i>MSI</i>	Mikrosatelliteninstabilität	IHC,NGS/Tumorgewebe	potenzielle Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab)	Pantumorzulassung von Pembrolizumab in den USA als Therapie der letzten Wahl für solide Tumoren mit MSI
	<i>ERBB2</i>	Mutation (unabhängig vom ERBB2amp-Status)	NGS/Primärtumor, Metastasen, Plasma	potenzielle Wirksamkeit von TK-Inhibitoren (Neratinib, Lapatinib)	Zulassung von Lapatinib beim HER2-positiven (überexprimierten) metastasierten MCA: – in Kombination mit Capecitabin – in Kombination mit Trastuzumab beim HR-negativen MCA – in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor
	<i>ESR</i>	Mutation	NGS/Primärtumor, Metastasen, Plasma	Hinweis auf Resistenz gegen endokrine Therapie/ Aromatase-Inhibitoren	/
	<i>RB1</i>	Mutation	NGS/Primärtumor, Metastasen, Plasma	Hinweise auf Resistenzen gegen CDK4/6-Inhibitoren	/
	<i>AKT</i> <i>PTEN</i>	Mutation	NGS/Primärtumor, Metastasen, Plasma	Downstream im <i>PIK3CA</i> -Signalweg; neue Substanzen stehen im Rahmen von Studien zur Verfügung (Ipatasertip)	/

Der Nachweis weiterer Genveränderungen wie z. B. der Verlust des *RB1*-Gens oder Mutationen in *AKT/PTEN* kann sinnvoll sein

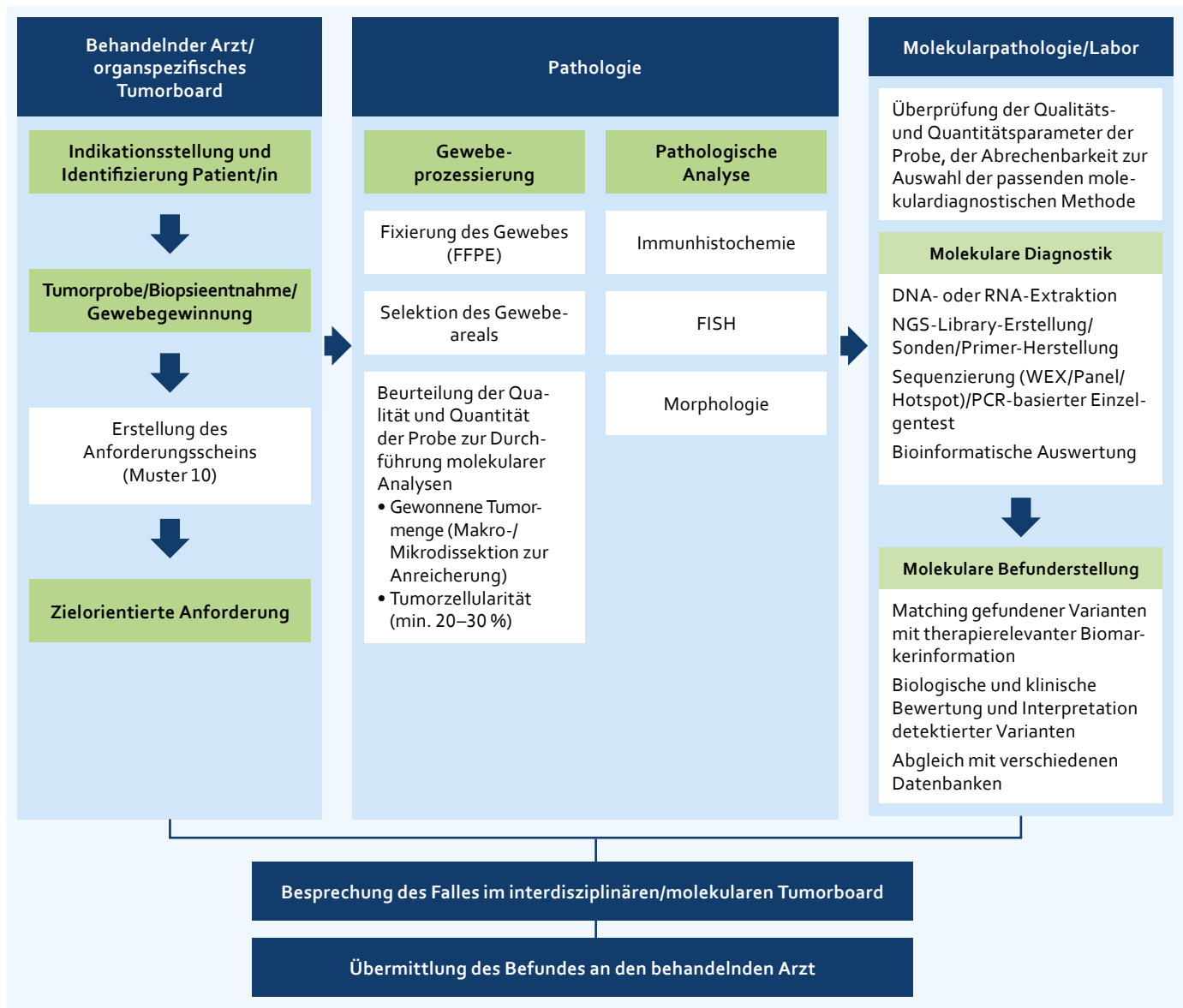
Therapien hinweisen. Außerdem sollten *ERBB2*-Mutationen analysiert werden, um eine Therapiemöglichkeit mit Neratinib bzw. Lapatinib zu prüfen [13]. Zudem kann der Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) auf die potenzielle Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren hinweisen. Auch Resistenzmutationen gegen CDK4/6-Inhibitoren wie z. B. der Verlust des *RB1*-Gens können auftreten. Außerdem gibt es Studien zu Medikamenten, die beim Vorliegen von *AKT*- bzw. *PTEN*-Mutationen downstream im *PIK3CA*-Signalweg wirken können (● Tab. 2). Idealerweise sollen Genpanel verwendet werden, die die Analyse der genannten Genveränderungen parallel erlauben. Bei Durchführung von solchen umfassenden Analysen wird eine Teilnahme an klinischen Studien oder strukturierten Programmen empfohlen [13].

ABLAUF DER MOLEKULAREN ANALYTIK

Damit die molekulare Diagnostik flächendeckend im klinischen Alltag genutzt werden kann, müssen die entsprechenden Rahmenbedingungen für die interdisziplinäre Zusammenarbeit geschaffen werden. Zudem sind Investitionen in leistungsfähige Technologien zur Datenanalyse und Interpretation erforderlich.

Die Beauftragung von molekularen Analysen sollte schnell und – wo immer möglich – nach definierten, in der Tumorkonferenz festgelegten Algorithmen erfolgen (● Abb. 2). Reflextestungen, das heißt, die automatische Durchführung bestimm-

Abbildung 2
Ablauf der molekularen Diagnostik modifiziert nach [30]



ter Analysen bei vordefinierten Diagnosen, können die Gewinnung von therapie-relevanten Informationen beschleunigen.

Ob für die Therapieplanung somatische Mutationen an Tumorgewebe oder an einer Liquid Biopsy bestimmt werden müssen oder ob der Nachweis von Keimbahnmutationen an einer Blutprobe erforderlich ist, hängt von der jeweiligen Zulassung der geplanten zielgerichteten Therapien ab. So ist für die Anwendung von PARP-Inhibitoren beim HER2-negativen (HR+, triple negativ) Mammakarzinom der Nachweis von *BRCA*-Keimbahnmutationen gefordert [4, 5]. Dagegen kann für die Testung auf *PIK3CA*-Mutationen sowohl Plasma als auch eine Tumorgewebeprobe verwendet werden [13]. *NTRK*-Alterationen werden ebenfalls anhand von Tumormaterial nachgewiesen. Da hier komplexe Genfusionen detektiert werden müssen, wird die Analyse auf Transkriptebene anhand von mRNA durchgeführt [13].

Zum Nachweis somatischer Mutationen arbeitet die lokale Pathologie Tumorknoten in qualitätsgesicherten Prozessen auf und übergibt Probenmaterial an die Molekularpathologie zur DNA-Extraktion und Sequenzierung (Abb. 2). Für die erfolgreiche Durchführung der molekularen Analysen ist eine hohe Probenqualität notwendig. Gewebeprobe müssen daher unbedingt ausreichend Tumorzellen bzw. eine Liquid Biopsy ausreichend Tumor-DNA enthalten. Ist der Nachweis einer Keimbahnmutation gefordert, wird Blut an die lokalen Kooperationspartner der Humangenetik oder des Deutschen Konsortiums für Familiären Brust- und Eierstockkrebs versendet.

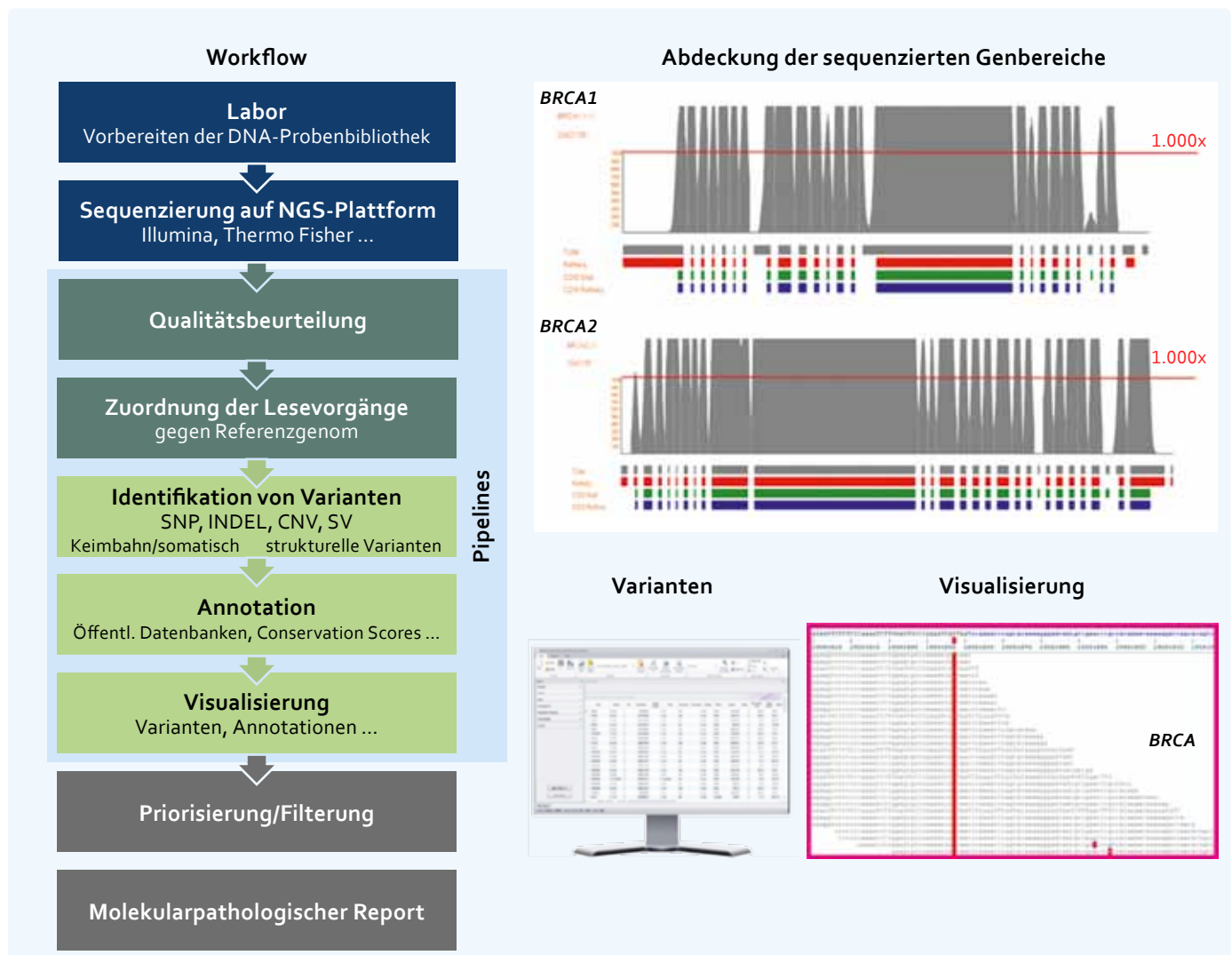
Welche Methoden die Molekularpathologie für die beauftragten Analysen verwendet, richtet sich nach der jeweiligen Fragestellung unter Berücksichtigung der Kosteneffizienz. Zunehmend werden Next-Generation-Sequencing (NGS)-Tech-

Die Beauftragung von molekularen Analysen sollte nach definierten Algorithmen erfolgen, die in der lokalen Tumorkonferenz vereinbart werden

Somatische Mutationen werden an Tumorgewebe oder an einer Liquid Biopsy, Keimbahnmutationen an einer Blutprobe nachgewiesen

Abbildung 3
Bioinformatische Analyse der NGS-Daten; modifiziert nach [31]

Anmerkungen:
NGS = Next Generation Sequencing
SNP = Einzelnukleotid-Polymorphismus
INDEL = Insertion und Deletion
CNV = Kopienzahlvariation
SV = strukturelle Variante



nologien genutzt, die in einem Schritt die Analyse von vielen bekannten therapierelevanten Genveränderungen ermöglichen und einen umfassenden Überblick über die Tumorbilogie geben können. An vielen universitären Tumorzentren und gut ausgestatteten molekularpathologischen Laboren sind diese Methoden bereits verfügbar. Auch bei der *BRCA*-Diagnostik durch die Humangenetik und das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ist die NGS-Technologie unverzichtbar. Die European Society for Medical Oncology (ESMO)-Organisation empfiehlt die Nutzung NGS-basierter Multigenanalysen durch Zentren, die Zugang zu klinischen Studien haben, um den Zugang zu innovativen Therapien zu verbessern und die klinische Forschung zu beschleunigen [14].

Durch die gleichzeitige Sequenzierung von Millionen kurzer DNA-Fragmente generiert NGS eine enorme Menge an Rohdaten, die analysiert werden müssen, um das Vorliegen einer Mutation zu bestätigen oder auszuschließen (● **Abb. 3**). Die Interpretation von NGS-Daten ist hoch komplex und erfordert die Expertise entsprechend ausgebildeter Fachkräfte. Die gewonnenen Sequenzdaten werden bioinformatisch mit dem humanen Referenzgenom abgeglichen, um abweichende Veränderungen zu erfassen. Die Verlässlichkeit der Informationen wird von der Molekularpathologie bewertet. Anschließend wird die therapeutische Bedeutung der detektierten Genveränderungen in der Regel anhand von öffentlich zugänglichen Datenbanken recherchiert und die Varianten nach ihrer Bedeutung in fünf Stufen klassifiziert (● **Abb. 4**). Für die Therapie beispielsweise mit PARP-Inhibitoren müssen *BRCA*-Varianten der Klasse 4 (wahrscheinlich pathogen) oder 5 (sicher pathogen) nachgewiesen werden.

Genvarianten werden in fünf Klassen unterteilt. Therapierelevant sind die Klasse 4 (wahrscheinlich pathogen) und Klasse 5 (sicher pathogen)

Abbildung 4

Klassifikation der Mutationsvarianten; modifiziert nach [32, 33]



Sind die gefundenen Varianten klassifiziert, muss eine Interpretation der klinischen Bedeutung der Varianten erfolgen. Mit wachsender Komplexität der Analysen werden hier zunehmend intelligente Softwarelösungen wie z. B. MH Guide, Pierian DX, Ion Reporter oder QCI Interpret verwendet, die die zeitraubenden Recherchen in Datenbanken für die Variantenklassifikation (sog. Annotation) automatisiert durchführen und außerdem die klinische Interpretation unterstützen und standardisieren [15, 16, 17].

Für die Anwender in der Molekularpathologie ist hierbei die Integrierbarkeit in lokale Laborprozesse und eine regelmäßige und verlässliche qualitätsgesicherte Aktualisierung der verwendeten Datenbanken von höchster Relevanz. Damit die Ergebnisse der molekularen Analytik in den Pathologiebefund einfließen können und für die Falldiskussion und Therapieplanung nutzbar sind, ist darüber hinaus die transparente und nachvollziehbare Auswertung zur klinischen Bedeutung der detektierten Genveränderungen essenziell. Softwarelösungen, die diese Voraussetzungen erfüllen und einen Überblick über potenziell wirksame Therapieoptionen, Hinweise auf Resistenzen oder Sicherheitsrisiken und insbesondere auch geeignete klinische Studien geben, werden in Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Zur Auswertung der molekularen Diagnostik wird vom Molekularpathologen ein Bericht erstellt, der in den Pathologiebefund einfließt. Dieser fasst die Ergebnisse der NGS-Analyse zusammen und informiert umfassend über die verwendete Methodik, die detektierten Genvarianten, deren klinische Relevanz mit funktionellen Konsequenzen und Hinweisen auf potenziell wirksame Substanzklassen mit zugelassenen zielgerichteten Therapien sowie über eine mögliche Evidenz für Off-

Intelligente Softwarelösungen können die Variantenannotation und die klinische Interpretation molekularpathologischer Analysen unterstützen

Label-Therapien und geeignete klinische Studien. Dieser Befund wird dem Auftraggeber der molekularen Analytik zur Verfügung gestellt und üblicherweise zur Therapieplanung in der Tumorkonferenz diskutiert.

Der molekularpathologische Befund informiert über

- Probenmaterial,
- verwendete Methodik,
- detektierte Genvarianten,
- potenziell wirksame zielgerichtete Therapien,
- Evidenz für Off-Label-Therapien,
- geeignete klinische Studien.

FALLDISKUSSION IM MOLEKULAREN TUMORBOARD

Liegt der molekularpathologische Befund vor, ist besonders bei umfassenden Multigentests die Frage nach der klinischen Bedeutung der Ergebnisse und der weiteren Vorgehensweise nicht immer eindeutig zu beantworten. Um eine Struktur für die Diskussion von komplexen Ergebnissen molekularer Analysen zu schaffen, wurden von vielen Zentren spezielle molekulare Tumorboards etabliert. Hier können von lokalen Einsendern der jeweiligen veranstaltenden Molekularpathologien beispielweise Fälle mit fraglicher klinischer Konsequenz der Analyseergebnisse eingebracht werden. Auch in Fällen, in denen die Standardtherapien bereits ausgeschöpft oder Resistenzen aufgetreten sind, können die Fallbesprechungen im molekularen Tumorboard Möglichkeiten für weiterführende molekulare Analysen aufzeigen. Mit zunehmendem Bedarf an umfassenderen molekularen Analysen wird die Bedeutung der molekularen Tumorboards für das Mammakarzinom zunehmen. Dies stellt Anforderungen an die rechtzeitige Schaffung der entsprechenden Infrastruktur.

FAZIT

- Für eine leitliniengerechte Therapie des Mammakarzinoms werden zunehmend molekularpathologische Analysen benötigt.
- Für Alterationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2*, *PIK3CA* und *NTRK* sind zielgerichtete Therapieoptionen für das metastasierte Stadium verfügbar.
- Durch eine erweiterte molekulare Diagnostik können darüber hinaus mögliche Resistenzmechanismen sowie potenziell geeignete klinische Studien identifiziert werden.
- Intelligente Softwarelösungen können die Interpretation molekularpathologischer Analysen unterstützen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit erleichtern.
- Molekulare Tumorboards ermöglichen die interdisziplinäre Diskussion von Fällen mit fraglicher klinischer Konsequenz der Analyseergebnisse.

Die Literaturangaben finden Sie online unter: <https://www.cme-verlag.de>

Molekulare Tumorboards ermöglichen die interdisziplinäre Diskussion von Fällen mit fraglicher klinischer Konsequenz der Analyseergebnisse

Autoren

Prof. Dr. med. Christian Jackisch
Chefarzt der Frauenklinik am Sana-Klinikum Offenbach
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Sana Klinikum Offenbach GmbH
Starkenburgring 66
63069 Offenbach

Prof. Dr. med. Peter J. Wild
Direktor des Dr. Senckenbergischen Instituts
für Pathologie am Universitätsklinikum Frankfurt
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Molecular Health GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: angellodeco – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Bei welcher Fragestellung kommen bei diagnostiziertem frühen Mammakarzinom Multigen-expressionstests in Betracht?

- Entscheidung für oder gegen eine endokrine Therapie
- Abschätzung des Rezidivrisikos bei unklarem Nutzen einer chemoendokrinen Therapie bei Luminaltumoren
- Wahl einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie
- Genomische Profilierung zur Einbindung in klinische Studien für das metastasierte Mammakarzinom
- Bestimmung von Resistenzmarkern gegen CDK4/6-Inhibitoren

? Bei welchen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom kann eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor indiziert sein?

- Bei jedem triple-negativen Mammakarzinom
- Bei jedem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom
- Beim HER2-positiven Mammakarzinom
- PARP-Inhibitoren sind (noch) nicht beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen.
- Beim HER2-negativen Mammakarzinom mit BRCA-Mutation

? Bei welchen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom kann eine Therapie mit einem PIK3CA-Inhibitor in Kombination mit Fulvestrant indiziert sein?

- Beim triple-negativen Mammakarzinom
- Beim HER2-positiven Mammakarzinom
- Beim Hormonrezeptor-positiven endokrin vorbehandelten Mammakarzinom
- PIK3CA-Inhibitoren sind (noch) nicht beim metastasierten Mammakarzinom zugelassen.
- Beim inflammatorischen Mammakarzinom

? Wie viel Mammakarzinom-Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom haben einen PIK3CA-mutierten Tumor?

- PIK3CA-Mutationen sind sehr selten.
- Etwa 40 %
- Etwa 10 %
- Etwa 70 %
- Etwa 90 %

? Bei welchem Typ des Mammakarzinoms kommen NTRK-Fusionen mit relevanter Häufigkeit vor?

- Inflammatorisches Mammakarzinom
- Triple-negatives Mammakarzinom
- HER2-positives non-luminales Mammakarzinom
- Duktales invasives Mammakarzinom
- Sekretorisches Mammakarzinom

? Bei der NGS-Panelanalyse eines Hormonrezeptor-positiven metastasierten Mammakarzinoms wurde im Gewebe eine ESR1-Mutation nachgewiesen. Worauf weist diese hin?

- Resistenz durch Mutation des Östrogenrezeptors gegen jede weitere endokrine Therapie
- Resistenz gegen CDK4/6-Inhibitoren
- Endokrine Resistenz durch Mutation des Östrogenrezeptors; es sollte für die Folgetherapie ein Selektiver Estrogenrezeptor Degradier (SERD) wie Fulvestrant gewählt werden.
- Gesteigerte Sensitivität gegenüber Aromatasehemmer
- Gesteigerte Sensitivität gegenüber Tamoxifen

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Bedeutung hat der Nachweis einer ERBB2-Mutation beim metastasierten Mammakarzinom?

- Potenzielle Wirksamkeit von Neratinib und Lapatinib
- Indikation für Trastuzumab und andere monoklonale gegen HER2-gerichtete Antikörper
- Der Nachweis hat keine therapeutische Relevanz.
- Wirksamkeit endokriner Therapien
- Indikation für SERD wie Fulvestrant

? Welche Konsequenzen für die Therapieplanung ergeben sich bei Nachweis einer Mikrosatelliteninstabilität beim Mammakarzinom?

- Der Nachweis hat keine therapeutische Relevanz.
- Potenzielle Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Hinweis auf Resistenz gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Erhöhte Sensitivität gegenüber taxanhaltiger Chemotherapie
- Resistenz gegen endokrin basierte Therapie

? An welchem Probenmaterial werden Keimbahnmutationen eindeutig nachgewiesen?

- An einer Blutprobe
- An Tumorgewebe
- An einer Liquid Biopsy
- An allen genannten Probenmaterialien
- An keinem der genannten Probenmaterialien

? Welche Klassifizierung müssen BRCA-Varianten haben, damit eine PARP-Inhibitortherapie veranlasst werden kann?

- Nicht pathogen
- Pathogen oder wahrscheinlich pathogen
- Variante unklarer Signifikanz
- Wahrscheinlich nicht pathogen
- Die Klassifizierung spielt keine Rolle.