

Personalisierte Therapie bei fortgeschrittenen / metastasierten Mammakarzinomen

Therapierbare genetische Alterationen mit einem ESCAT-Level I-III für die Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms.

ESCAT-Level I: Zielmoleküle, die für klinische Routineentscheidungen geeignet sind; **ESCAT-Level II:** Zielmoleküle, die sich in der Erprobung befinden und

wahrscheinlich eine Patientenpopulation definieren, die von einem zielgerichteten Arzneimittel profitiert, für die jedoch zusätzliche Daten benötigt werden;

ESCAT-Level III: Klinischer Nutzen wurde bereits bei anderen Tumorarten oder für ähnliche molekulare Zielmoleküle nachgewiesen.

IHC: Immunhistochemie EMA: European Medicines Agency MSI-H: mikrosatelliteninstabil TMB: Tumormutationslast

Gen	Alteration	Prävalenz	Medikament	ESCAT-Level (Mateo, Chakravarty et al. 2018)
Alterationen in der Familie der EGF-Rezeptoren				
ERBB2	Amplifikation	15-20 %	Trastuzumab, T-DM1, Trastuzumab Deruxtecan Tucationib (Neratinib)	IA
<i>Studien:</i>	(Slamon, Leyland-Jones et al. 2001, Swain, Baselga et al. 2015, Chan, Buysse et al. 2016, Martin, Holmes et al. 2017, Murthy, Loi et al. 2020) [25-29]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Erstlinientherapie gemäß Zulassung. Voraussetzung: Überexpression nachgewiesen mittels IHC 2+ FISH, IHC 3+			
ERBB2	Mutation	4 %	Neratinib/Trastuzumab (Kombination mit Fulvestrant)	IIB
<i>Studien:</i>	(MA, Bose et al. 2017, Hyman, Piha-Paul et al. 2018) [30,31]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	In Kombination besseres Ansprechen und weniger HER2-Resistenzen bei ERBB2-Mutation			
ERBB3	Mutation	2 %	Neratinib	IIIB
<i>Studien:</i>	(MA, Bose et al. 2017, Hyman, Piha-Paul et al. 2018) ADDIN EN.CITE.DATA (Hyman, Piha-Paul et al. 2018) [30]			
Alterationen im PI3K/Akt-Signalweg				
PIK3CA	Mutation	30-40 %	Alpelisib	IA
<i>Studien:</i>	(Andre, Ciruelos et al. 2019, Rugo, Lerebours et al. 2021) [32,33]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Non-SOLAR-Mutationen nicht im Zulassungsumfang der EMA; Allerdings: Rücknahme vom deutschen Markt 05/2021 aufgrund von Schwierigkeiten bei Kostenerstattung			
Akt1	Mutation	5 %	Capivasertib Ipavasertib	IIB
<i>Studien:</i>	(Hyman, Smyth et al. 2017, Schmid, Abraham et al. 2018, Dent, Kim et al. 2021) [34-36]			
PTEN	Mutation	7 %	Capivasertib Ipavasertib	IIA
<i>Studien:</i>	(Kim, Dent et al. 2017, Schmid, Abraham et al. 2018, Jones, Casbard et al. 2020, Dent, Kim et al. 2021) [34,36-38]			
Alterationen in der DNA-Reparatur				
gBRCA1/2	Keimbahnmutation	4 %	Talazoparib, Olaparib	IA
<i>Studien:</i>	(Robson, Goessel et al. 2017, Litton, Rugo et al. 2018) [39,40]			
sBRCA1/2	Somatische Mutation	3 %	Talazoparib, Olaparib (Rucabarib)	IIA
<i>Studien:</i>	(Balasubramaniam, Beaver et al. 2017, Tung, Robson et al. 2020) [41,42]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Daten für Rucabarib im Ovarialkarzinom			
g/sPALB2	Somatische Mutation oder Keimbahnmutation	3 %	Talazoparib, Olaparib (Rucabarib)	IIA
<i>Studien:</i>	(Balasubramaniam, Beaver et al. 2017, Tung, Robson et al. 2020) [41,42]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Daten für Rucabarib im Ovarialkarzinom			
Mikrosatellitenstatus/ Tumormutationslast	MSI-H; TMB-high	1%	Pembrolizumab	IC
<i>Studien:</i>	(Marcus, Lemery et al. 2019, Marabelle, Le et al. 2020, Winer, Lipatov et al. 2020) [43-45]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Biomarker in der Zulassung für Immuncheckpoint-blockade im Mammakarzinom: PD-L1 IHC			
Alterationen, die zu Resistenz gegen endokrine Therapien führen				
ESR1	Mutation	10 %	Fulvestrant	IIA
<i>Studien:</i>	(Fribbens, O'Leary et al. 2016, Bidard, Callens et al. 2020, Llombart-Cussac, Pérez-Garcia et al. 2020) [46-48]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Resistenzmutation (endokrine Therapien)			
NF1	Mutation	7-12 %	Palbociclib + Fulvestrant	n.a.
<i>Studien:</i>	(Pearson, Proszek et al. 2020, Zheng, Anurag et al. 2020) [49,50]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	Resistenzmutation (endokrine Therapien); insbesondere lobuläre BC			
Genfusion				
NTRK	Fusion	1 %	Entrectinib Larotrectinib	IC
<i>Studien:</i>	(Hyman, Laetsch et al. 2017, Drilon, Laetsch et al. 2018, Doebele, Drilon et al. 2020) [51-53]			
<i>Zusatzinformationen:</i>	NTRK-Fusionen überwiegend in sekretorischen Karzinomen			

 Institut für Pathologie, Zytologie
und Molekularpathologie

Prof. Dr. med. Werner Schlake
Dr. med. Gudrun Schlake

im Centrum für Nanotechnologie

Heisenbergstraße 11
D-48149 Münster

Tel: +49 (0) 251 - 8363427
Fax: +49 (0) 251 - 8363401

schlake@pathologie-centech.com
www.pathologie-centech.com

arrows

biomedical GmbH

Dr. rer. nat. Arnold M. Raem
Dipl.-Biochemiker/MBA

**Fachlabor für Molekularpathologie
& Hämatopathologie
im Centrum für Nanotechnologie**

Heisenbergstraße 11
D-48149 Münster
Tel: +49 (0) 251 - 8363400
Fax: +49 (0) 251 - 8363401