

Molekular- Pathologie

*Companion Diagnostics für die
Therapie in der Präzisionsonkologie*

Therapieempfehlungen



Vorraussetzung für eine molekular basierte Präzisionsmedizin mit zielgerichteten Medikamenten ist die Analyse geeigneter Biomarker. Diese Begleitdiagnostika (Companion Diagnostics), die inzwischen für eine Vielzahl von zugelassenen Medikamenten verpflichtet sind, nehmen in ihrer Anzahl und Bedeutung rasch zu. Für ihren Nachweis kommen neben Immunhistochemie und konventionellen

molekularbiologischen Techniken zunehmend auch Hochdurchsatzsequenzierung und mRNA-Multiplextests zum Einsatz. Die Flüssigbiopsie (Liquid Biopsy) steht noch am Anfang, gewinnt aber ebenfalls an Boden. Die Behandlung von Krebserkrankungen hat sich in den vergangenen Jahren enorm weiterentwickelt, was auf unser zunehmendes Wissen über die Tumorheterogenität auf DNA-, RNA- und

Proteinebene zurückzuführen ist. Dieses Wissen ist zur Basis für eine molekular begründete Tumorthherapie geworden. Mithilfe spezifischer Medikamente, beispielsweise monoklonaler Antikörper und niedermolekularer Proteinkinase – Inhibitoren, werden zahlreiche Signaltransduktionswege, die mit maligner Proliferation einhergehen, als therapeu-

tische Ziele adressiert. Auf diese Weise können inzwischen unterschiedliche Tumore unter Kontrolle gebracht werden, ohne dass gesunde Körperzellen, die diese Eigenschaften nicht aufweisen, in relevantem Ausmaß in Mitleidenschaft gezogen werden. Begriffe wie „targeted therapies“ oder Präzisionsmedizin charakterisieren diese noch relativ junge Form der Krebstherapie.

Tabelle 1 Verpflichtend vorgeschriebene Companion Diagnostics bei der Behandlung solider Tumoren. Rot gedruckte Wirkstoffe wurden seit Oktober 2020 zugelassen (www.vfa.de/personalisiert; Stand 24.11.2021).

Erkrankung (solider Tumor)	Biomarker	Wirkstoffe
Brust-, Magen- und Darmkrebs	Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)	Capecitabin (keine Anwendung bei vollständigem DPD-Mangel, reduzierte Dosis bei partiellem DPD-Mangel)
Brust-, Darm-, Magen- und Pankreaskrebs	Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)	Fluorouracil (keine Anwendung bei vollständigem DPD-Mangel, reduzierte Dosis bei partiellem DPD-Mangel)
Magenkrebs	Mangel an Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)	Tegafur/Gimeracil/Oteracil (keine Anwendung bei vollständigem DPD-Mangel, reduzierte Dosis bei partiellem DPD-Mangel)
	HER2-Überexpression	Trastuzumab
Solide Tumoren (indikationsübergreifend)	NTRK-Fusion	Entrectinib, Larotrectinib
Schilddrüsenkarzinom	Rearranged-during-Transfection (RET)-Mutation	Selpercatinib
Lungenkrebs	EGFR-Mutation (Aktivierung)	Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib
	EGFR-Mutation (Resistenzmutation T790M)	Osimertinib
	EGFR-Expression	Necitumumab
	ALK-Expression	Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Lorlatinib
	EML4-ALK-Fusion	Crizotinib
	PD-L1-Expression	Pembrolizumab, Durvalumab
	ROS1-Fusion	Crizotinib, Entrectinib
	PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen	Atezolizumab
	PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen	Cemiplimab
	Negativer Test auf EGFR-Mutation und ALK-Translokation	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs	Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21 (L858R) im EGFR	Osimertinib
Ösophaguskarzinom	RET-Fusion	Pralsetinib, Selpercatinib
Gallengangskarzinom	PD-L1-Expression, negativer Test HER2-Expression	Pembrolizumab
Darmkrebs	PD-L1-Expression	Pembrolizumab
Gallengangskarzinom	FGFR2-Fusion oder FGFR2-Umordnung	Pemigatinib
	RAS-Wildtyp	Cetuximab, Panitumumab
	BRAF-V600-Mutation	Encorafenib (kombiniert mit Cetuximab)
	Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab
Brustkrebs (triple-negativ)	Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)	Pembrolizumab
	Negativität für HER2-, Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren	Sacituzumab Govitecan
	PD-L1-Expression ≥ 1 %	Atezolizumab
	PD-L1-Expression CPS ≥ 10	Pembrolizumab (plus Chemotherapie)

Erkrankung (solider Tumor)	Biomarker	Wirkstoffe
Brustkrebs	Östrogen-/Progesteron-Rezeptor (Hormonrezeptor, HR)	Anastrozol, Abemaciclib (nur bei HER2-Negativität), Fulvestrant, Letrozol, Palbociclib (nur bei HER2-Negativität), Ribociclib (nur bei HER2-Negativität), Tamoxifen
	Östrogenrezeptor	Exemestan
	HER2-(Über-)Expression	Everolimus (nur bei HER2-Negativität), Lapatinib, Neratinib, Pertuzumab, Trastuzumab, Trastuzumab-Emtansin
	PIK3CA-Mutation	Alpelisib (nur bei HER2-Negativität und HR-Positivität)
	BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA)	Olaparib, Talazoparib (beide nur bei HER2-Negativität)
	HER2-Überexpression	Trastuzumab Deruxtecan
Eierstockkrebs	HER2-Expression	Tucatinib
	BRCA-Mutation	Olaparib, Rucaparib
	Positiver HRD (Homologe Rekombinationsdefizienz)-Status	Olaparib (in Kombination mit Bevacizumab)
Endometriumkarzinom	Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)/hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)	Dostarlimab
Prostatakrebs	BRCA-Mutation	Olaparib
Pankreaskrebs	BRCA-Keimbahnmutation (gBRCA)	Olaparib
Blasenkrebs	PD-L1-Expression ≥ 5 %	Atezolizumab
Malignes Melanom	BRAF-V600-Mutation	Binimetinib (in Kombination mit Encorafenib), Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib), Dabrafenib, Encorafenib (in Kombination mit Binimetinib), Vemurafenib, Trametinib
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	c-KIT-Expression	Imatinib
	PDGFRA-D842V-Mutation	Avapritinib

Tabelle 2 Verpflichtend vorgeschriebene Companion Diagnostics bei der Behandlung hämatoonkologischer Erkrankungen. Rot gedruckte Wirkstoffe wurden seit Oktober 2020 zugelassen (www.vfa.de/personalisiert; Stand 24.11.2021).

Hämatoonkologische Erkrankung	Biomarker	Wirkstoffe
Akute Promyelozytenleukämie	Promyelozytenleukämie-/Retinsäurerezeptor-alpha (PML/RAR-alpha)-Expression	Arsentrioxid
Akute myeloische Leukämie (AML)	CD33-Expression (myeloische Blasten)	Gemtuzumab Ozogamicin
	FLT3-Mutation	Midostaurin, Gilteritinib
Akute lymphatische Leukämie (ALL)	Bei Philadelphia-Chromosom-Positivität nur bei Vorliegen bestimmter weiterer Bedingungen	Blinatumomab
	Philadelphia-Chromosom-Positivität	Imatinib (positives Ergebnis bei ca. 30%) Dasatinib, Ponatinib
	CD22-Expression	Inotuzumab Ozogamicin
Chronische myeloische Leukämie (CML)	Philadelphia-Chromosom-Positivität	Bosutinib, Imatinib, Nilotinib
Chronische lymphatische Leukämie (CLL)	17p-Deletion oder TP53-Mutation	Venetoclax
Hodgkin-Lymphom und anaplastisch großzelliges Lymphom	CD30-Überexpression	Brentuximab Vedotin
Hypereosinophiles Syndrom/chronische eosinophile Leukämie	FIP1L1-PDGFRΑ-Umlagerung	Imatinib

Methodenspektrum in der Molekularpathologie

Die Molekularpathologie kann aus einem breiten Spektrum von Methoden aus der Nukleinsäure- und Proteindiagnostik wichtige individuelle Informationen gewinnen. Methodisch stehen für die Genomebene Amplifikationstechniken, markierte Gensonden und Gensequenzierungen (Sanger-, Pyro- & NGS-Sequenzierungen) zur Verfügung, für die Expressionsebene immunhistochemische Verfahren zum Nachweis von Protein- Über- oder Unterexpressionen sowie die mRNA-Quantifizierung via RT-qPCR oder dPCR, Microarrays und / oder Sequenzierungstechniken. Für fortgeschrittene Tumorerkrankungen sind inzwischen z. T. organspezifische MultiCancerGenePanel verfügbar, die bei der Risikoabschätzung und der personalisierten Therapiefindung eine wertvolle Unterstützung bieten. Dadurch wird auch die Wahl einer geeigneten Therapie erleichtert – auch bei einer besonders großen Mutationslast (Tumor-Mutation-Burden / TMB) hinsichtlich einer evtl. notwendigen Immuntherapie.

Eine große Bedeutung bekommt zunehmend das Thema „Liquid Biopsy“ durch den Nachweis von Biomarkern aus Vollblut sowie die Analytik von frei zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA). Wenig invasive Verfahren wie die Liquid Biopsy haben natürlich für den Patienten viele Vorteile. So ist der Nachweis nicht auf einzelne Tumorareale beschränkt; zudem eignet sich das Verfahren zum Therapiemonitoring, z. B. bei der Anpassung der Medikation im Fall einer Resistenz gegenüber der Vortherapie.



Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann

TRILLIUM GmbH

Medizinischer Fachverlag

Jesenwanger Straße 42 b

D-82284 Grafrath

Tel: +49 (0) 8144 - 93905-0

Fax: +49 (0) 8144 - 93905-29

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