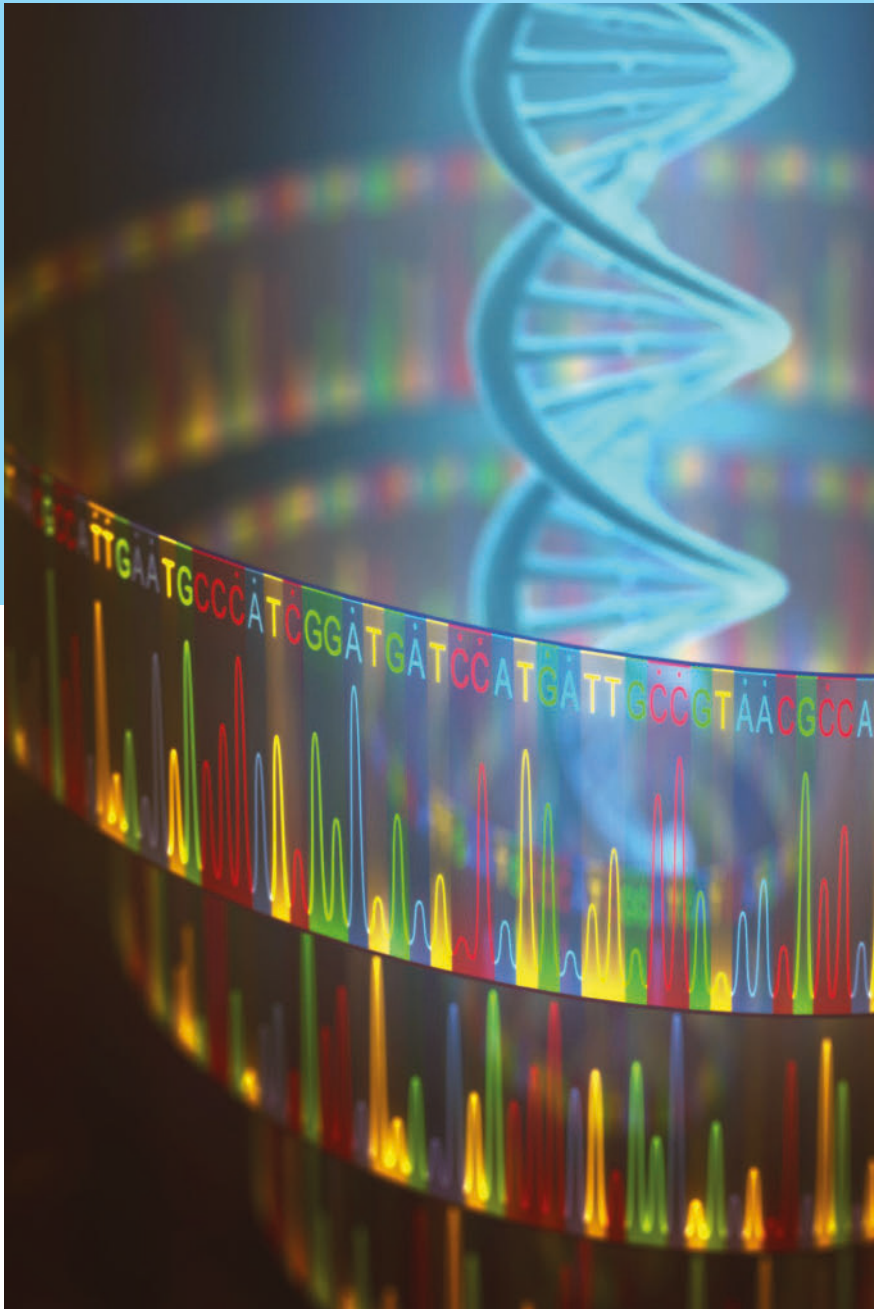


Case Report

Oktober 2019



FoundationOne® CDx

Umfassendes
genomisches
Tumorprofiling (CGP)
für die personalisierte
Krebsmedizin

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



Case Report

Heft Oktober, 11. Jahrgang, Oktober 2019,
ISSN 1611-7875

Dieser Case Report ist der Zeitschrift Tumor Diagnostik & Therapie beigelegt. Diese Ausgabe des Case Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG Grenzach-Wyhlen.

Diese Publikation erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeberschaft der Tumor Diagnostik & Therapie.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Publikation auf nach Geschlechtern differenzierte Formulierungen verzichtet.

Herausgeber

Dr. Marius M. Bartels
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie,
Onkologie und Gastroenterologie
Praxis für Onkologie und Gastroenterologie –
Sellmann & Bartels, Dünner Straße 214–216
41066 Mönchengladbach
E-Mail: marius.bartels@icloud.com

Autor

Dr. Mattea Reinisch
Oberärztin im Bereich Senologie
Stellvertretende Klinikdirektorin
Interdisziplinäres Brustzentrum
Kliniken Essen Mitte
E-Mail: M.Reinisch@kem-med.com

Benjamin Bruno
Oberarzt an der Klinik für Frauenheilkunde
Luisenhospital Aachen
E-Mail: Benjamin.Bruno@gmx.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Dr. Isabelle Ronge
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

redaktionelle Mitarbeit

Dr. Beate Grübler, Hannover

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

fololia, ktsdesign

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Case Report

Oktober 2019

2	Impressum	9	Fall 1
3	Editorial	11	Fall 2
4	Umfassendes genomisches Tumorprofiling (CGP) hilft bei der Therapiewahl		



Dr. Marius M. Bartels,
Mönchengladbach

EDITORIAL

Das Verständnis der molekularen Grundlagen von Krebs hat sich rasant entwickelt und ermöglicht es heute zunehmend, Krebspatienten individuell und zielgerichtet zu behandeln. Die Analyse der molekularen Eigenschaften des Tumors durch ein umfassendes molekulares Tumorprofiling bildet hierfür die Grundlage.

Um Therapiekonzepte zu entwickeln, die die individuellen molekularen Veränderungen eines Patienten berücksichtigen, sollten Multigenpanels mit hoher Sensitivität und Zuverlässigkeit eingesetzt werden. Moderne Assays wie z. B. FoundationOne® CDx können mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Analyse eine Vielzahl klinisch relevanter genetischer Veränderungen in kurzer Zeit nachweisen.

Die ermittelten genetischen Aberrationen können – vorzugsweise in einem molekularen Tumorboard – als prädiktive Marker für die weitere Therapieplanung herangezogen werden. Ob letztlich eine dem Mutationsmuster angepasste („gematchte“) Therapie erfolgt, hängt u. a. von deren indikationsbezogener Verfügbarkeit ab. Üblicherweise wird auch bei Nachweis potenziell therapierbarer Mutationen zunächst eine leitlinienkonforme Therapiesequenz angeboten (z. B. Chemo- und/oder Antikörpertherapie), was nach aktuellem Kenntnisstand das effektivste Vorgehen ist. Erst wenn die konventionellen Therapien kontraindiziert oder ausgeschöpft sind, kommen CGP-basierte Therapiestrategien in Betracht und stellen den Patienten einen potenziellen Zugewinn in Aussicht. Ferner kann eine bereits primärdiagnostische molekulare Testung sinnvoll sein für Patienten, die ein den Leitlinien entsprechendes, z. B. chemotherapeutisches Vorgehen, grundsätzlich ablehnen.

Die mittlerweile auch in Leitlinien verankerte molekularpathologische Untersuchung ist zu einem festen Bestandteil der Diagnostik bei vielen soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien geworden. Die hier vorgestellten Fallberichte illustrieren beispielhaft, wie ein umfassendes Tumorprofiling in das Therapiekonzept eingebaut werden kann.

Umfassendes genomisches Tumorprofiling (CGP) hilft bei der Therapiewahl

ZUSAMMENFASSUNG

Ein umfassendes genomisches Tumorprofiling (Comprehensive genomic profiling, CGP) kann zur Detektion von klinisch relevanten Mutationen in krebssassoziierten Genen solider Tumoren genutzt werden [1, 2]. Derartige molekulare Analyse-Tools wie z. B. die validierte Analyse-Plattform FoundationOne® CDx [3–5] ermöglichen den parallelen Nachweis zahlreicher Genveränderungen einschließ-

lich Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und Tumormutationslast (TMB). Letztere scheinen als Biomarker mit einem Ansprechen auf Immuntherapien assoziiert zu sein [6–11]. Basierend auf solch einem individuellen molekularen Tumorprofil, können zielgerichtete Therapie-Optionen identifiziert werden.

Molekulare Informationen bilden die Grundlage der personalisierten Krebstherapie. Zahlreiche Veröffentlichungen legen den Schluss nahe, dass Biomarker gestützte Therapieansätze bessere klinische Ergebnisse erzielen als solche, bei denen zuvor auf eine Biomarkeranalyse verzichtet wurde [12–14]. Ferner konnte gezeigt werden, dass ein CGP den Therapeuten bei der Identifikation passender zielgerichteter Therapieansätze unterstützen kann [1, 2, 15, 16]. Als Beispiel für das umfassende genomische Profiling kann FoundationOne® CDx genannt werden. Dieser validierte Assay [3–5] basiert auf einer Hybrid Capture – Next Generation Sequencing (NGS)-Analyse, mit der alle 4 Klassen von Genveränderungen in 324 tumorassoziierten Genen detektiert werden können und zudem noch eine Aussage hinsichtlich der Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) sowie der Tumormutationslast (TMB) möglich ist [6–8, 17]. Sowohl die MSI als auch die TMB scheinen als Biomarker mit einem Ansprechen auf Immuntherapien assoziiert zu sein [9–11].

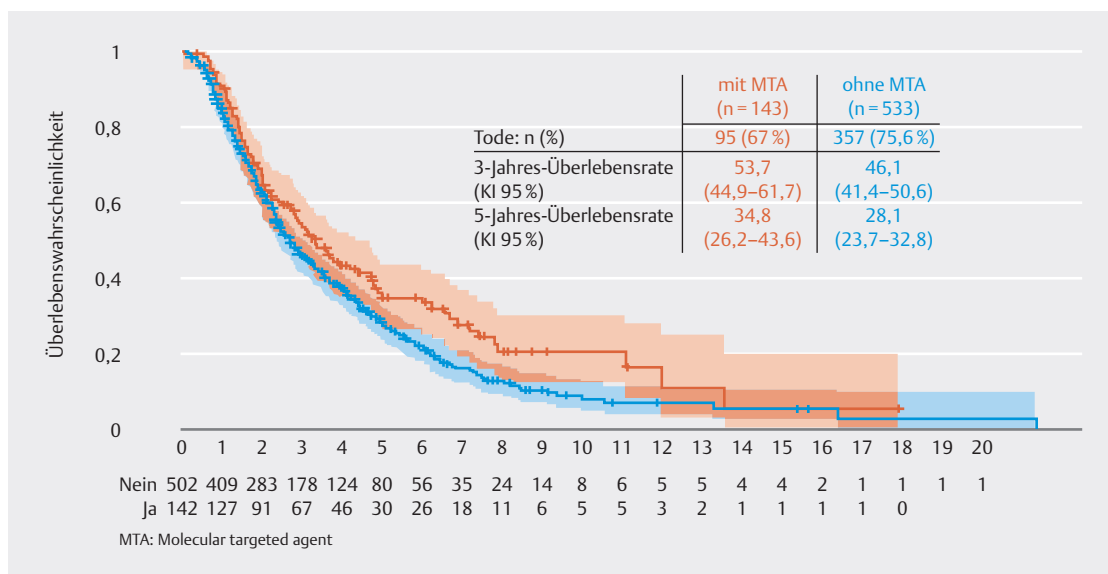
Daneben können durch Hybrid-Capture-basierte NGS-Analysen genetische Veränderungen in Patienten identifiziert werden, die zuvor mit anderen Methoden wie Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) oder Immunohistochemie (IHC) nicht nachweisbar waren [18–20].

Studien zeigen das Potenzial des umfassenden genomischen Tumorprofiling (CGP)

Die Vorteile eines NGS-basierten Multigen-Panels für die klinische Praxis wurden im Rahmen der ProfILER-Studie untersucht. Die Ergebnisse dieser nichtrandomisierten Studie [21] beruhen auf der Datenanalyse von insges. 2579 Patienten mit fortgeschrittenen so-

liden Tumoren. Für 1568 Patienten liegt ein vollständiges, mittels NGS (69-Gen-Panel) und Comparative Genomic Hybridization (CGH) bestimmtes Tumorprofil vor. Bezogen auf die Gesamtgruppe wurde bei 40 % der Patienten (n = 1032) mind. 1 genetische Alteration gefunden, für die zugelassene oder in Studien verwendete Therapien verfügbar waren. Von ihnen erhielten 699 eine passende molekularbasierte Therapieempfehlung, die bei 163 Patienten auch umgesetzt wurde. Eine Analyse der ersten 2490 Patienten zeigt, dass sowohl die 3-Jahres- als auch die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten, die eine zielgerichtete Therapie erhalten hatten, im Vergleich zu konventionell behandelten Patienten höher (nicht statistisch signifikant) war (► **Abb. 1**) [22]. Zu beachten ist, dass die ProfILER-Studie ein breites Patientenkollektiv eingeschlossen hat, wie es auch der Versorgungsrealität entspricht, und auch Patienten mit weit fortgeschrittenen sowie stark vorbehandelte Tumoren umfasst. Ein Wirksamkeitsnachweis für eine molekularagnostisch basierte Therapie ist entsprechend schwierig, zumal dem damaligen Kenntnisstand entsprechend ein lediglich 69 Gene erfassendes Testpanel verwendet wurde. Diesen Limitierungen begegnet die ProfILER-02-Studie, indem das validierte, 324 Gene umfassende FoundationOne® CDx-Panel eingesetzt wird [23]. Diese noch rekrutierende prospektive Multizenterstudie evaluiert den Zusatznutzen des 324-Genpanels im Vergleich zu einem Kontroll-Panel mit 87 Genen. Auch werden im Rahmen der ProfILER-02-Studie die Testergebnisse innerhalb von höchstens 2 Wochen an den Einsender übermittelt, was gegenüber der Vorgängerstudie eine deutliche Zeitersparnis bedeutet.

In die SHIVA-Studie wurden zwischen 2012 und 2014 über 700 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Einbeziehung von mehr als 20 verschiedenen Tumorentitäten eingeschlossen [24].



► **Abb. 1** Die ProfILER-Studie zeigt einen nominalen Überlebensvorteil unter zielgerichteten Therapien (nicht statistisch signifikant) [22].

Neben konventionellen immunhistochemischen Methoden wurden auch molekulargenetische Analysen der Kopienzahl mittels Cytoscan sowie Sequenzanalysen mittels eines NGS-basierten Panels durchgeführt. Die Patienten wurden zu gleichen Teilen auf die jeweils passende zielgerichtete Therapie oder eine Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes randomisiert. Im Ergebnis führten die zielgerichteten Therapien zu keiner Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Ein nachträglicher Vergleich der intraindividuellen progressionsfreien Überlebenszeiten nach zielgerichteter Therapie vs. vorausgegangener Standardtherapie nach Wahl des behandelnden Arztes zeigte dabei immerhin eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls bei 37 % von 70 Patienten, die auf eine zielgerichtete Therapie gewechselt hatten [25].

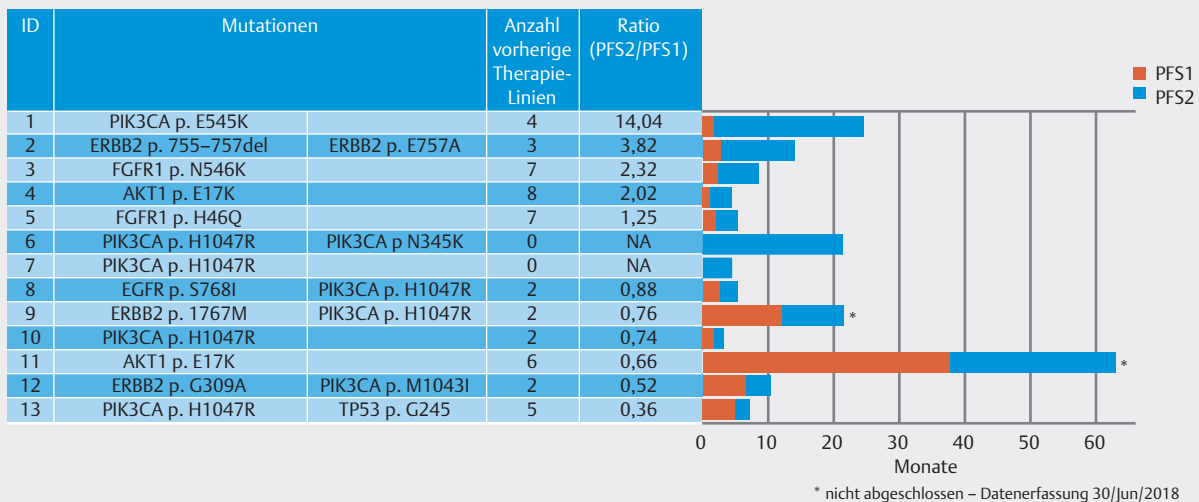
Je passgenauer die Therapie, umso größer der klinische Nutzen

In der Studie MOSCATO 01, in die über 1000 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und mind. 1 Vortherapie eingeschlossen worden waren, konnte durch eine Genpaneldiagnostik-gesteuerte Therapiewahl (Matching) eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) erreicht werden [26]. Die molekulare Diagnostik erfolgte auch in dieser Studie u. a. mittels NGS-Panel-Sequenzierung. 199 von 1035 Patienten mit therapeutisch zugänglicher genetischer Aberration und damit 19 % der erwachsenen Studiensamtpopulation erhielten eine zielgerichtete Therapie. Der primäre Endpunkt dieser Studie war der kli-

nische Nutzen, definiert als ein Verhältnis von PFS2 zu PFS1 > 1,3 (PFS2 = Anteil progressionsfreier Patienten nach gemachter Therapie; PFS1 = Anteil progressionsfreier Patienten unter der vorausgegangenen Therapie). Dieser Endpunkt wurde von einem Drittel der Patienten erreicht (2-seitiges 95 % KI = 26–39 %; p = 0,001). Während das PFS üblicherweise im Laufe der Therapielinien abnimmt, konnte es hier durch die mutationsbasierte Therapiewahl signifikant angehoben werden.

Den Stellenwert eines zielgerichteten Therapieansatzes für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, basierend auf einer molekularen Tumoranalyse mittels unterschiedlicher Sequenzier-Plattformen, beschreibt auch die spanische Studie AGATA SOLTI-1301 [27], die 260 Patientinnen einschloss. 45 % von ihnen erhielten eine zielgerichtete Therapieempfehlung, basierend auf der Entscheidung eines molekularen Tumorboards. Diese Entscheidung wurde bei 11 % der Patientinnen umgesetzt. Auch hier wurden patientenindividuelle günstige PFS2/PFS1-Verhältnisse (nicht statistisch signifikant) bei teils stark vortherapierten Patientinnen dokumentiert. Angewandt wurden u. a. Therapien, die auf Basis von HER2-Rezeptor- und AKT1-Mutationen nach Diskussion in einem molekularen Tumorboard ausgewählt worden waren (► **Abb. 2**).

In der Studie I-PREDICT wurde ein Tumorprofiling mittels CGP, basierend auf FoundationOne® (dem Vorgängerservice von FoundationOne® CDx), eingesetzt. 49 % von 149 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren erhielten eine zielgerichtete Therapie und 6,7 % eine



► **Abb. 2** Darstellung der individuellen PFS2/PFS1-Verhältnisse bei Frauen mit einem fortgeschrittenen Mammakarzinom [27].

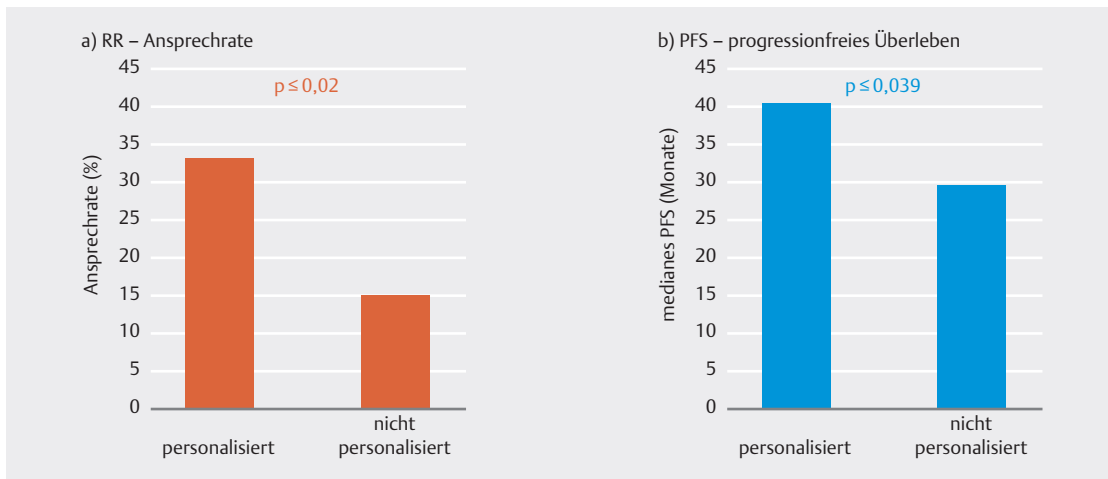
nicht zielgerichtete Therapie [28]. Auch hier wurde vor der Therapie im Rahmen eines molekularen Tumorboards über die Therapie beraten. Für jeden Patienten, welcher zielgerichtet behandelt wurde, wurde zudem ein Matching-Score berechnet. Je mehr genetische Alterationen pro Patient therapeutisch berücksichtigt wurden (i. d. R. durch Kombinationstherapien), umso wirksamer war die Behandlung (medianes PFS 6,5 Monate (hoher Score) vs. 3,1 Monate (niedriger Score); $p=0,001$). Über eine ähnliche Beobachtung berichten Wheler et al. [16]. In dieser Studie, die ebenfalls unterschiedliche Tumorentitäten einschloss, erhielten von 500 ursprünglich eingeschlossenen Patienten 339 Patienten ein umfassendes genomisches Tumorprofiling. Von den 322 Patienten mit mind. 1 molekularen Veränderung erhielten 188 Patienten eine zielgerichtete Therapie. Die Autoren fassten zusammen, dass höhere therapeutische Matching-Scores unabhängig einhergingen mit einem höheren Anteil stabiler Erkrankungen (22 vs. 9%; $p=0,024$), einer längeren Zeit bis zum Progress unter Therapie (Hazard Ratio (HR) 0,52; 95% KI = 0,36–0,37; $p=0,0003$) und einem längeren Überleben (HR 0,65; 95% KI = 0,43–1; $p=0,05$).

Molekulare Tumorboards diskutieren das Mutationsmuster

Eine komplexe CGP-gestützte Diagnostik weist oft eine Vielzahl von genetischen Veränderungen mit unterschiedlicher therapeutischer Relevanz nach. Die sich daraus ergebende Therapieplanung sollte vorzugsweise in einer interdisziplinär zusammengesetzten Gruppe aus Spezialisten mit Erfahrung in der Inter-

pretation von molekulargenetischen Befunden erfolgen. Solche „molekularen Tumorboards“ werden aktuell vielerorts in Deutschland installiert. Die retrospektive Auswertung von 198 Fallberichten, die in einem solchen molekularen Tumorboard vorgestellt wurden, zeigt deren wichtige Funktion als „Weichensteller“ [29]. Die Patienten hatten überwiegend weit fortgeschrittene solide Tumore. Bei mehr als der Hälfte gab das Board auf Grundlage der Molekulardiagnostik eine Therapieempfehlung, meist handelte es sich um eine einzelne zielgerichtete Therapie, gefolgt von einer Checkpoint-Blockade und einer Kombinationstherapie [29]. Als Hemmnisse für die Umsetzung solcher Therapieempfehlungen nennen die Autoren Probleme bei der Verordnung zielgerichteter Therapien (teils off-label-use), zu wenige Studien mit aktueller Patienten-Rekrutierung und der relativ häufige Therapieverzicht aufgrund weit fortgeschrittener Erkrankungen.

Personalisierte Therapien können gegenüber nicht individuell optimierten Therapien mit verbessertem progressionsfreiem Überleben assoziiert sein, wie eine retrospektive Studie gezeigt hat [30]. Darin wurden 347 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren analysiert, bei denen ein Tumorprofiling mit FoundationOne®, dem Vorgängerservice von FoundationOne® CDx, vorgenommen wurde. Patienten, die daraufhin eine personalisierte Therapie erhielten zeigten gegenüber der Vergleichsgruppe mit Standardtherapie eine signifikant höhere Ansprechrate (34,5 vs. 16,1%) und ein signifikant verlängertes PFS [30] (► **Abb. 3**).



► **Abb. 3** Ansprechraten (RR = prozentualer Anteil der Patienten mit einer stabilen Erkrankung > 6 Monate/partiellen Remission/vollständigen Remission) und medianes PFS in Abhängigkeit von der Therapieform [30]. *: Basierend auf einer multivariaten Analyse.

Tumorprofiling findet sich bereits in den Leitlinien

Auch in aktuellen deutschen Leitlinien wird zu einer schnellen molekularen Diagnostik geraten. So wird in den Empfehlungen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) der FoundationOne®-Test als Option für die Genpanel-Testung bei Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs genannt [31]. Die AGO weist darauf hin, dass in klinischen Studien bei verschiedenen malignen Tumoren (jedoch nicht explizit Mammakarzinome) mit Multigenpanel-Analysen die Outcome-Parameter „Therapieeffektivität“ und „Prognose“ verbessert werden konnten. Sie spricht diesem noch sehr jungen Testverfahren eine Empfehlung (+/-) zu, die sich derzeit auf die Teilnahme an klinischen Studien und Registern beschränkt. In den S3-Leitlinien zum kolorektalen Karzinom [32] und zum Lungenkarzinom [33] wird ebenfalls dezidiert auf den Stellenwert molekularpathologischer Untersuchungen bei fortgeschrittenen Tumoren eingegangen, die vor Beginn einer Erstlinientherapie durchgeführt werden sollten. Für das fortgeschrittene Lungenkarzinom wird hierfür eine „Qualitäts-gesicherte, gewebesparende und umfassende (therapierelevante Targets) Methodik“ empfohlen*. Im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz wird in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom

zudem empfohlen, dass bei Patienten mit Wildtypkonfiguration für EGFR, ALK und ROS1 sowie BRAF-V600-Mutationen eine umfassende Genotypisierung auf bekannte Treibermutationen stattfinden sollte, um bei Nachweis einer solchen eine zielgerichtete Therapie im Rahmen der Zulassung (z. B. für BRAF-V600-Mutationen) bzw. einer Studie oder im Off-Label-Use zu ermöglichen [33]. In beiden Leitlinien wird zudem auf die Möglichkeit einer Liquid Biopsy für die Mutationsbestimmung bestimmter Gene hingewiesen, falls eine Gewebe-Rebiopsie nicht zur Verfügung steht bzw. die Mutationsbestimmung aus Gewebe nicht möglich ist [34], was bei einem gewissen Anteil der Patienten der Fall sein kann [35].

CGP im Kontext anderer Diagnose-Tools

Zur Erfassung genetischer Veränderungen im Tumorgewebe eines Patienten stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Standard-Tests wie FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) und Hotspot-Sequenzierungen sind so konzipiert, dass sie nur einzelne definierte Punktmutationen oder wenige andere genetische Aberrationen nachweisen. Mittels FISH kann die Analyse mehrerer genetischer Veränderungen meist nur sequenziell durchgeführt werden, da aufgrund tech-

* Konsensbasiertes Statement 2018 EK zu Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen (S. 123): „Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes/der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplatteneithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18–21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF-V600 Mutationen) eingeleitet werden. Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern4“. Konsensstärke: 78 %

nischer und fluorometrischer Gegebenheiten multiple Aberrationen nicht gleichzeitig detektiert werden können. Mit Hotspot-Sequenzierungen werden in ausgewählten Genen vordefinierte bekannte Mutationen bzw. genetische Veränderungen analysiert. Im Unterschied dazu kann das molekulare Profiling zahlreiche genetische Veränderungen, einschließlich solcher die bisher nicht routinemäßig untersucht oder in der Literatur beschrieben wurden, simultan an einem Tumorbiosat nachweisen. Der Sequenzierungs-Service kann bei einem breiten Spektrum von malignen soliden Tumoren eingesetzt werden, darunter auch alle Arten von Brustkrebs einschließlich familiärer, inflammatorischer, lobulärer und tripelnegativer Tumoren [36, 37]. Alle ermittelten klinisch relevanten genetischen Veränderungen werden auf Grundlage des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes und veröffentlichter klinischer Daten mit zielgerichteten Therapiemöglichkeiten und klinischen Studienprogrammen abgeglichen und die entsprechenden Therapieoptionen in einem praxistauglichen Ergebnisbericht aufgeführt.

Was tun, wenn eine Biopsie nicht möglich ist?

Wenn eine (Re)Biopsie nicht möglich ist und kein Tumorgewebe zur Verfügung steht oder eine Gewebentnahme ein unwägbares Risiko für den Patienten darstellt, bietet FoundationOne® Liquid die minimal-invasive Möglichkeit, anhand einer Blutprobe ein umfassendes Tumorprofil zu erstellen [38, 34]. Eine Liquid Biopsy ist auch vorteilhaft, wenn der Tumor genetisch heterogen ist, ergänzende Informationen zur Gewebetestung benötigt werden, eine Krankheitsprogression oder Therapieresistenz vermutet wird oder die Lokalisation des Primärtumors unbekannt ist.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. Marius M. Bartels

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie
Praxis für Onkologie und Gastroenterologie – Sellmann & Bartels, Mönchengladbach

Literatur

- [1] Rozenblum AB et al. *J Thorac Oncol* 2017; 12 (2): 258–268
- [2] Schwaederle M et al. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1488–1494
- [3] FoundationOne CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed June 2018)
- [4] Li Y et al. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl_8): viii14–viii57. 10.1093/annonc/mdy269
- [5] Frampton GM et al. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1023–1031
- [6] Hall MJ et al. *J Clin Oncol* 2016; 34 (4): 528–528
- [7] Chalmers ZR et al. *Genome Med* 2017; 9: 34
- [8] Fabrizio DA et al. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl_8): viii14–viii57. 10.1093/annonc/mdy269.
- [9] Castro MP et al. *J Immunother* 2015; 3: 58
- [10] Yarchoan M et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 2500–2501
- [11] Samstein RM et al. *Nat Genet* 2019; 51 (2): 202–206
- [12] Schwaederle M et al. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3817–3825
- [13] Schwaederle M et al. *JAMA Oncol* 2016; 11: 1452–1459
- [14] Jardim DL et al. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: 11
- [15] Ross JS et al. *JAMA Oncol* 2015; 1 (1): 40–49
- [16] Wheler JJ et al. *Cancer Res* 2016; 76 (13): 3690–3701
- [17] Stratton et al. *Nature* 2009; 458 (7239): 719–724
- [18] Schrock AB et al. *Clin Cancer Res* 2016; 13: 3281–3285
- [19] Ali SM et al. *Oncologist* 2016; 6: 762–760
- [20] Drilon A et al. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 3631–3639
- [21] Trédan O et al. *Ann Oncol* 2019; 30 (5): 757–765
- [22] Trédan O et al. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr LBA100)
- [23] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03163732>
- [24] Le Tourneau C et al. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324–1334
- [25] Belin L et al. *Ann Oncol* 2017; 28: 590–596
- [26] Massard C et al. *Cancer Discovery* 2017; 7: 586–595
- [27] Pernas S et al. *ESMO* 2018; Proffered Paper Session – Breast cancer, metastatic (presenter: Ciruelos E), Abstract No. 2840
- [28] Sicklick JK et al. *ASCO* 2018; Poster Session – Developmental Therapeutics – Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Abstract No. 2531
- [29] Hoefflin R et al. *JCO Precision Oncology* 2018; 2: 1–16
- [30] Schwaederle M et al. *Mol Cancer Ther* 2016; 15: 743–752
- [31] https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf (s. S. 145–146); letzter Aufruf: 17.07.2019
- [32] S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1 – Januar 2019 AWMF-Registernummer: 021/007OL (s. s. 185–186 und 200–201)
- [33] S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0 – Februar 2018 AWMF-Registernummer: 020/007OL (s. S. 123–124)
- [34] Clark TA, et al. *J Mol Diagn* 2018 Sep; 20(5): 686–702
- [35] Francis G, Stein S. *Int J Mol Sci* 2015; 16 (6): 14122–14142
- [36] Yuan Y et al. *Oncotarget* 2017; 8: 26414–26423
- [37] Schwaederle M et al. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 1488–1494
- [38] FoundationOne®Liquid Technisches Datenblatt 2018
- [39] Tripathy D et al. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 904–915
- [40] Litton JK et al. *N Engl J Med* 2018; 379: 753–763
- [41] Samstein RM et al. *Nat Genet* 2019; 51 (2): 202–206

Fall 1

37-jährige Patientin mit Mammakarzinom bei mutiertem AKT1-Gen

ZUSAMMENFASSUNG

Die prämenopausale Patientin war an einem multilokulär metastasiertem invasiven Mammakarzinom erkrankt. Sie erhielt verschiedene orale Kombinationstherapien sowie eine palliative Radiatio. Nach erneutem Progress erfolgte eine umfassende molekulargene-

tische Untersuchung mit FoundationOne® CDx, bei der Mutationen im AKT1- und BRCA2-Gen nachgewiesen wurden. Die Tumorkonferenz empfahl eine Therapie mit Everolimus in Kombination mit Exemestan.

Bei der jungen Frau wurde im Alter von 28 Jahren ein invasives Mammakarzinom (pT1b, pN0, M0, G2) diagnostiziert. Der hormonsensitive (ER/PR-positiv, HER2/neu-negativ) Tumor wurde brusterhaltend reseziert, eine adjuvante Chemotherapie wurde wegen Kinderwunsch abgebrochen. Mittels humangenetischer Diagnostik wurde eine BRCA2-Mutation bei onkologischer Familienanamnese (Mutter früh an Brustkrebs erkrankt) nachgewiesen. Drei Jahre nach Erstdiagnose kam es in der primär befallenen Brust zu einem Lokalrezidiv (rpT2, rpN3a, M0), das durch unilaterale Mastektomie mit Axilladissektion entfernt wurde. Es folgte eine adjuvante Radiochemotherapie sowie eine antihormonelle Therapie mit Tamoxifen und GnRH-Analoga, die jedoch wegen Unverträglichkeit nach 2 Monaten beendet wurde. Nach weiteren 3 Jahren waren peritoneale und ossäre Metastasen nachweisbar. Die Patientin erhielt Denosumab alle 4 Wochen s. c. und eine palliative Therapie mit Ribociclib/Placebo in Kombination mit Letrozol und Goserelin im Rahmen der MONALEESA-7-Studie [36]. Nach nur 4 Monaten Therapie zeigte sich eine diffuse Lebermetastasierung bei progredienter ossärer Metastasierung. Die Patientin wurde auf den PARP-Inhibitor Talazoparib im Rahmen der EMBRACA-Studie [37] umgestellt. Zuvor erfolgte die Entblindung aus der MONALEESA-Studie mit der Rückmeldung, dass die Patientin Ribociclib erhalten habe. Nach knapp 1,5 Jahren Therapie mit Talazoparib kam es zu einem hepatischen Progress mit Nachweis eines Rezeptor-Switches (jetzt triple-negative Lebermetastase) nach Leberbiopsie und dem erstmaligen Nachweis einer asymptomatischen zerebralen Metastase. Die Patientin wurde daraufhin in die laufende IMpassion-131-Studie aufgenommen, die den Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab/Placebo in Kombination mit Paclitaxel prüft. Zusätzlich wurde die Patientin zerebral stereotaktisch bestrahlt. Bei weiter progredienter zerebraler Metastasierung wurde die Patientin aus der IMpassion-131-Studie genommen und erhielt eine Ganzhirnradi-

atio. Bei peripher stabiler Erkrankungssituation bzw. partiell regredienter Erkrankung wurde die Patientin nun auf Bevacizumab unter Beibehaltung von Paclitaxel umgestellt. Die Patientin wurde im Register BMBC (Brustkrebspatientinnen mit Hirnmetastasen) geführt.

Es stellte sich zu diesem Zeitpunkt die Frage, ob und welche Therapieoptionen der Patientin noch zur Verfügung gestellt werden können. Es wurde zunächst ein umfassendes Tumorprofil mit FoundationOne® CDx aus einer Biopsie der Lebermetastase erstellt, das neben der bereits bekannten Mutation im Gen BRCA2 weitere genetische Aberrationen in den Genen AKT 1, ATR und FH nachwies. Im Ergebnisbericht (Molekularpathologie Südbayern) wurde aufgrund der nachgewiesenen AKT1-Mutation erwähnt, dass eine Therapie mit Everolimus aufgrund des molekularen Profils möglich sei. Allerdings waren im Probenmaterial keine Hormonrezeptor-positiven Tumorzellen nachzuweisen, wie dies für eine On-label-Anwendung von Everolimus erforderlich ist. Der Nachweis der BRCA2-, ATR- und FH-Mutationen impliziert derzeit keine indikationsbezogene Therapieempfehlung, allerdings stehen für andere Tumorentitäten (Ovarialkarzinom) PARP-Inhibitoren bei BRCA2-Mutation zur Verfügung.

Der FoundationOne® CDx-Ergebnisbericht wies darüber hinaus einen stabilen Mikrosatellitenstatus sowie eine hohe Tumormutationslast (TMB-High; 24 Muts/Mb) nach, welche als Biomarker mit einem Ansprechen auf Immuntherapien assoziiert ist. Jedoch ist einschränkend zu erwähnen, dass es entitätsspezifische Unterschiede hinsichtlich des prädiktiven Wertes eines hohen TMB zu geben scheint [38].

Welche Folgerungen können aus dem Tumorprofiling gezogen werden?

Das Ergebnis der Testung mit FoundationOne® CDx wurde zeitnah auf einer Tumorkonferenz vorgestellt und im Hinblick auf das weitere Vorgehen diskutiert. Der Nachweis einer AKT1-Mutation sprach für die Anwendung des mTOR-Inhibitors Everolimus. Da der Primarius Hormonrezeptor positiv war, erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und auf expliziten Wunsch der Patientin der Therapieversuch mit Everolimus + Exemestan. Die BRCA2-Mutation qualifizierte für eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor, die aber mangels entsprechender Zulassungen derzeit nur im Rahmen von Studien stattfinden kann. Als Teilnehmerin der EMBRACA-Studie hatte die Patientin zudem bereits einen PARP-Inhibitor erhalten. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit diesem oder einem anderen Wirkstoff schien daher nicht sinnvoll.

Nach erneutem hepatischem Progress entschied sich die Patientin für einen Therapieversuch mit Everolimus und Exemestan in Kombination mit einem GnRH-Analogon. Die Therapie mit Denosumab wurde zunächst fortgesetzt, engmaschige klinische und bildgebende Verlaufskontrollen wurden vereinbart. Leider verstarb die Patientin trotz dieser Anstrengungen einige Monate später an ihrem Krebsleiden.

Autorinnen/Autoren



Dr. Mattea Reinisch

Oberärztin im Bereich Senologie
Stellvertretende Klinikdirektorin
Interdisziplinäres Brustzentrum
Kliniken Essen Mitte

Fall 2

44-jährige Patientin mit Mammakarzinom bei mutiertem BRCA1-Gen

ZUSAMMENFASSUNG

Die prämenopausale Patientin erkrankt zunächst an einem invasiven Mammakarzinom rechts und erleidet 3 Jahre nach operativer Tumorentfernung und neoadjuvanter/adjuvanter Therapie ein Lokalrezidiv, gefolgt von einem ausgedehnten Thoraxwandrezidiv. Weitere 4 Jah-

re später wird linksseitig ein Mammakarzinom detektiert, operiert und chemotherapiert. Die molekulargenetische Untersuchung mit FoundationOne® CDx weist eine Reihe von Genalterationen nach, die von Relevanz für die weitere Therapieplanung sein können.

Im Jahr 2010 wird bei der damals 36-jährigen Frau ein Mammakarzinom in der rechten Brust diagnostiziert (cT3, pN0(0/5sn), cM0, G3), das Östrogen (ER)- und Progesteron (PR)-Rezeptoren exprimiert und eine mittlere HER2/neu-Expression (DAKO 2+) ohne Amplifikation in der FISH-Diagnostik aufweist. Die Patientin erhält eine neoadjuvante Chemotherapie (6 × FEC) und wird brusterhaltend operiert mit pathologischer Komplettremission (ypT0). Es folgen eine adjuvante Radiatio sowie eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen und einem GnRH-Analogon. Im Jahr 2013 wird ipsilateral ein Lokalrezidiv im initialen Tumorstadium rcT2, rcN0, cM0, G3 nachgewiesen. Die ER/PR-IRS-Score-Werte sind gegenüber dem Primärtumor etwas niedriger und der HER2/neu-Status weiterhin negativ. Es erfolgt eine Mastektomie rechts mit knapp erreichter R0-Resektion des Tumors und später eine Brustrekonstruktion. Postoperativ wird die Patientin adjuvant mit Docetaxel und Carboplatin behandelt und unterzieht sich einer Ovariectomie. Daran schließt sich eine endokrine Therapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol gefolgt von Exemestan an. Vier Jahre nach der Mastektomie besteht rechtsseitig ein ausgedehntes Thoraxwandrezidiv mit lymphogener Metastasierung. Probeexzisionen zeigen, dass in zervikalen Lymphknoten der Tumor triple-negativ ist und im Bereich der Axilla-Lymphknoten ausschließlich ER-positiv. Der HER2/neu-Status ist negativ und die Proliferationsaktivität hoch (Ki-67 zwischen 40 und 70 %). Die Patientin wird mit dem Antiöstrogen Fulvestrant und dem CDK-4/6-Inhibitor Palbociclib behandelt und zeigt darunter ein gemischtes Ansprechen. Im gleichen Jahr wird bei der jetzt 43-jährigen ein Mammakarzinom in der linken Brust diagnostiziert (cT4d (inflammatorisch), cN+, cM0, G3) das ebenfalls nur den Östrogenrezeptor exprimiert (ER-positiv; PR-negativ; HER2/neu-negativ). Es folgen eine Chemotherapie mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie eine hautsparende Mastektomie links mit Versuch des Brustwiederaufbaus.

Mehr Informationen durch molekulare Testung

Die Durchführung des FoundationOne® CDx-Tests zu diesem Zeitpunkt hat zum Ziel, das Mutationsmuster des Tumors zu beschreiben und damit mögliche neue Zielstrukturen für eine Therapie aufzuzeigen. Von dem im FoundationOne® CDx-Ergebnisbericht aufgeführten genetischen Variationen sind aus therapeutischer Sicht insbes. der Nachweis von Veränderungen im BRCA1-Gen und im Tumorsuppressor-Gen TP53 von Interesse. Eine zuvor erfolgte Testung der Hochrisikogene inkl. BRCA und TP53 ergab keine Keimbahnmutationen. Der MSI-Status war stabil und die Tumormutationslast (TMB) niedrig (1 Mut/Mb). Der Antrag auf einen individuellen Heilversuch mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei Nachweis einer somatischen Mutation in BRCA1 wird von der Krankenkasse abgelehnt. Mitte 2018 (4 Monate nach der Mastektomie links) kommt es zu einer kutanen, hepatischen und (verdachtsweisen) mediastinalen Metastasierung (ER-positiv; PR-negativ; HER2/neu mittel aber ohne FISH-Amplifikation; G3) und es wird eine Monotherapie mit Capecitabine begonnen. Wenig später sind bei progredientem kutanem Befund zusätzlich ossäre Metastasen nachweisbar und eine Therapie mit Denosumab begonnen. Die Knochenmetastasierung schreitet derzeit rasch fort, sodass wegen einer Osteolyse des rechten Oberschenkelhalses mit drohender Frakturierung eine Marknagelosteosynthese vorgenommen wurde. Über das weitere therapeutische Vorgehen und die palliativmedizinische Betreuung wird derzeit beraten.

Autorinnen/Autoren



Benjamin Bruno

Oberarzt an der Klinik für Frauenheilkunde
Luisenhospital Aachen

