BLICKPUNKT MEDIZIN

TumorDiagnostik & Therapie

Mit In-vitro-Diagnostik-Software die Potenziale der Präzisionsmedizin ausschöpfen – Eine Fallbeschreibung

Therapieentscheidungen in der Onkologie unterstützen – dieser Anspruch steht hinter der Software Molecular Health Guide (MH Guide). Sie übersetzt Daten der molekularen Tumordiagnostik in klinisch relevantes Wissen und kann dabei helfen, evidenzbasierte Therapieentscheidungen zu treffen. So auch im Fall einer Patientin mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

Die molekulare Tumordiagnostik hat das Spektrum verfügbarer Therapien in der Onkologie erheblich erweitert.

Neben dem einfachen Nachweis von Einzelmutationen (Hot Spots) bietet besonders das Next-Generation-Sequencing (NGS) neue Möglichkeiten. Davon können vor allem Patienten nach dem Ausschöpfen leitlinienbasierter Optionen oder mit seltenen Tumoren profitieren.

Entscheidend dafür ist, dass die umfassenden Daten einer NGS-Analyse bestmöglich analysiert werden, um klinisch relevante Fragen zu beantworten:

- Stehen für die identifizierten genetischen Aberrationen klinische Evidenzen zu therapeutischen Optionen zur Verfügung?
- Von welchen daraus resultierenden Therapien könnte der jeweilige Patient profitieren?

Konkrete Antworten bietet MH Guide – eine Software zur Unterstützung der klinischen Therapieentscheidung.

Wie funktioniert MH Guide?

Im Abgleich mit Daten aus der stetig wachsenden, kuratierten Wissensdatenbank „Dataome“ interpretiert MH Guide die Sequenzinformationen aus dem Tumormaterial und erlaubt dabei dem Anwender, in der Regel der Molekularpathologe, Zugriff auf aktuellste wissenschaftliche Erkenntnisse. Die Software erstellt einen Report, der die detektierten klinisch relevanten Biomarker und entsprechend potenziell wirksame Therapien, deren Zulassungsstatus sowie mögliche Nebenwirkungen berichtet. Auch geeignete rekrutierende Studien werden genannt. Damit steht dem behandelnden Onkologen eine patientenspezifische und evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die weitere Behandlung zur Verfügung.

Ein Beispiel für die Anwendung von MH Guide in der Praxis zeigt der Fall einer Patientin mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, welcher im Molekularen Tumorboard der Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Kliniken Essen-Mitte mithilfe von MH Guide diskutiert wurde.

Krankheitsverlauf und Therapie

Bei einer aktuell 70-jährigen Patientin wurde vor 8 Jahren die Diagnose eines highgrade serösen Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO IV A gestellt. Nach einer Debulking-Operation, die mit einer Komplettresektion endete, wurde eine Erstlinientherapie bestehend aus 6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel appliziert. Ende 2012 wurde die Patientin aufgrund einer familiären Häufung von Malignomen einer Keimbahn-BRCA-Gentestung unterzogen, die eine pathogene BRCA1-Mutation nachwies (BRCA1p.V340fs). Nach 4,5 Jahren Latenz zum Ende der Erstlinien-Chemotherapie kam es zum ersten Rezidiv eines intraabdominellen Tumors. Die Patientin wurde daraufhin mit einer Zweitlinien-Chemotherapie bestehend aus 6 Zyklen Carboplatin und pegyliertem-liposomalem Doxorubicin behandelt. Nach bildgebender und serologischer Komplettremission und dem Vorliegen der pathogenen BRCA1-Mutation wurde eine Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor (Poly(ADP-ribose)-Polymerase) Olaparib durchgeführt. Ein zweites Rezidiv wurde nach einer Latenz von 15 Monaten zum Ende der Zweitlinien-Chemotherapie mit einer Drittlinien-Chemotherapie, diesmal bestehend aus 6 Zyklen Carboplatin plus Gemcitabin, behandelt. Auf Bevacizumab als Kombinationspartner musste aufgrund einer neu diagnostizierten Lungenarterienembolie sowie des Zulassungsstatus von Bevacizumab zu diesem Zeitpunkt verzichtet werden. Als Therapieergebnis war eine Partialremission nach-

Thieme

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

weisbar, sodass im Anschluss eine erneute Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Niraparib initiiert wurde – 4 Monate später kam es erneut zum Progress.

MH Guide-Analyse liefert wichtige Hinweise

Im Juni 2019 wurde schließlich im Rahmen eines Selektivvertrages zwischen der Techniker Krankenkasse (TK), den Kliniken Essen-Mitte und der Charité für die Patientin die Indikation zur tumorgenomischen Paneltestung gestellt und ein aktuell progredienter Tumor zur Analyse biopsiert. Die über das MH-Panel (613-Genpanel, 300-fache Abdeckung bei mindestens 20 % Tumorzellularität) erhobenen NGS-Daten wurden zur Interpretation einer MH Guide-Analyse zugeführt, die 3 klinisch relevante genomische Veränderungen ergab: 2 Frameshift-Mutationen im Gen für BRCA1 (breast cancer gene 1), eine somatische Frameshift-Mutation im TP53 (Tumor Protein p53)-Gen, und eine Tumormutationslast (TMB) von rund 27 Mutationen pro Megabase (Mut/Mb).

Die molekulare Analyse des aktuell progredienten intraabdominellen Tumors bestätigte die bei der Patientin in 2012 nachgewiesene pathogene BRCA1p.V340fs-Mutation. Zudem wurde eine zweite BRCA1-Frameshift-Mutation detektiert (p.D330fs), die zur Wiederherstellung des Leserahmens des BRCA1-Gens führt. Dies kann zur partiellen Reaktivierung der BRCA-Funktion führen [1], und den Progress auf die Erhaltungstherapie mit Niraparib erklären.

Da Bevacizumab für die Therapie des Ovarialkarzinomrezidivs zugelassen ist [2] und der Tumor eine somatische TP53-Frameshift-Mutation aufweist (präklinische Evidenz von TP53-Frameshift-Mutation als prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf eine Therapie mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab [3]), stellte die Monochemotherapie, z. B. mit Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab [4], eine Therapieoption für die Patientin dar. Für die Patientin wurde ein Kostenübernahme-Antrag gestellt, da Bevacizumab in der Viertlinien-Therapie nicht zugelassen ist.

Zusätzlich wies der Report die TMB mit 27 Mut/Mb als „hoch“ aus. Hier können die Anwender von MH Guide selbst wählen, welchen Schwellenwert sie abhängig von der betreffenden Erkrankung für die TMB wählen und berichten möchten. Das Tumorboard legte einen Grenzwert von 10 Mut/Mb an. Aufgrund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde deshalb auch eine Immuntherapie für diese Patientin als Behandlungsoption im Report aufgeführt. Da derzeit keine Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Behandlung des Ovarialkarzinoms zugelassen sind, zeigte die MH-Guide-Software mögliche rekrutierende Studien (sowohl Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab [5–7]) für die Patientin auf, die als Optionen diskutiert werden konnten.

Therapieentscheidung

Der MH Guide-Report ermöglichte dem Tumorboard differenziertere Aussagen über die genomische Beschaffenheit des Tumors. Demnach könnte eine Behandlung mit Bevacizumab zum jetzigen Zeitpunkt eine veritable Option sein, die zu einem früheren Zeitpunkt aufgrund einer Lungenembolie nicht in Betracht gezogen wurde, jetzt aber durchaus sinnvoll einsetzbar wäre. Die longitudinale Entwicklung des Tumors und das Auftreten der beiden BRCA-Frameshift-Mutationen könnten zu einer Resistenz gegen PARP-Inhibitoren geführt haben, was den Krankheitsprogress der Patientin unter der Niraparib-Therapie erklären könnte. Außerdem deutet der TMB-Status auf ein mögliches Ansprechen auf eine Immuntherapie hin, weshalb der MH Guide-Report laufende Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Ovarialkarzinom, auch in Kombination mit Bevacizumab, aufführte [5–7].

Bei dieser Patientin konnte wegen Co-Morbidität und deutlich reduziertem Allgemeinzustand die Therapieoption nicht mehr zum Einsatz gebracht werden.

Fazit

Mit MH Guide können molekularpathologische Tumorprofile unter Verwendung einer umfassenden Datenbank erstellt sowie klinisch relevante Biomarker identifiziert und nach Relevanz angezeigt werden. Durch seine Aktualität unterstützt MH Guide als evidenzbasierte Entscheidungshilfe den Behandler. Wie der obige Fall zeigt, können Patienten vor allem bei einem frühzeitigen Einsatz der NGS-Analyse und MH Guide-Auswertung profitieren, indem die behandelnden Ärzte die Potenziale der Präzisionsmedizin bestmöglich ausschöpfen.

Der Patientenfall wurde von Dr. Florian Heitz, Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie der Kliniken Essen-Mitte, zur Verfügung gestellt.

Literatur

[1] Noordermeer SM, van Attikum H. Trends in Cell Biol 2019; 29 (10): 820–834. PMID: 31421928

[2] Fachinformation Avastin®; Stand: Februar 2020

[3] Wheler JJ et al. Mol Cancer Ther 2016; 15 (10): 2475–2485. PMID: 27466356

[4] Trillsch F et al. Ann Oncol 2016; 27 (9): 1733–1739. PMID: 27287207

[5] www.clinicaltrials.gov; NCT03486873; Stand: 08.06.2020

[6] www.clinicaltrials.gov; NCT 03353831; Stand: 08.06.2020

[7] www.clinicaltrials.gov; NCT03737643; Stand: 08.06.2020

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie
41. Jahrgang, Heft 6, August 2020

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie.

Berichterstattung: Dr. Anja Schäfer, Heppenheim
Redaktion: Joachim Ortleb, Maren Kraus, Stuttgart
Titelbild: © ipopba– stock.adobe.com
Eine Sonderpublikation unterstützt von Molecular Health GmbH, Heidelberg.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2020 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart

MH-20-032-1

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