

# Das Molekulare Tumorboard

Dr med. Dr. rer. nat. Christian Britschgi<sup>a, c</sup>, Dr. sc. nat. Markus Rechsteiner<sup>b, c</sup>,  
Prof. Dr. med. Achim Weber<sup>b, c</sup>, Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup> Zentrum für Hämatologie und Onkologie, UniversitätsSpital Zürich; <sup>b</sup> Institut für Pathologie und Molekularpathologie, UniversitätsSpital Zürich;  
<sup>c</sup> Universität Zürich



In der Onkologie meint «Präzisionsmedizin» Therapieanpassung an molekulare Tumormerkmale. Wir beleuchten im *Schlaglicht 2018* die Auswirkungen der «Präzisionsonkologie» auf die onkologische Praxis.

## Einführung

Die technische Weiterentwicklung der molekularen Diagnostik mit der Entwicklung der Hochdurchsatzsequenzierung erlaubt es heute, multiple genomische Veränderungen in Krebszellen auf einmal nachzuweisen. Diese Techniken bilden die Grundlage für Präzisionsmedizin in der Onkologie, die sogenannte Präzisionsonkologie [1]. Darunter versteht man die möglichst umfassende molekular-genetische Charakterisierung der Krebserkrankung eines Patienten, um therapeutisch angreifbare molekulare Veränderungen zu identifizieren, mit dem Ziel einer zielgerichteten Therapie. Diesen Ansatz verbindet man mit der Hoffnung auf eine höhere therapeutische Effizienz bei geringeren Nebenwirkungen als unter zytotoxischer Chemotherapie. Die breite tumorgenomische Testung im klinischen Alltag bringt jedoch zahlreiche Herausforderungen mit sich, die wir im Folgenden diskutieren.

## Genomische Tumortestung und damit verbundene Herausforderungen

Die Weiterentwicklung der Hochdurchsatzsequenzierung («next generation sequencing» [NGS]) in den letzten Jahren hat dazu geführt, dass wir heute mit verhältnismässig geringem technischen und finanziellen Aufwand eine Vielzahl der Gene im Tumorgenom unserer Patienten analysieren können. Während die Analyse des gesamten Genoms («whole-genome sequencing» [WGS]) immer noch mit beträchtlichem Aufwand verbunden ist, gehört eine gezielte Sequenzierung von Gruppen einzelner Gene («panels») inzwischen zur Routine. Solche NGS-Panels umfassen 20 bis 500 Gene, die aufgrund ihrer diagnostischen, prognostischen und/oder prädiktiven Bedeutung ausgewählt wurden.

In einzelnen, klar definierten Situationen sind zielgerichtete Therapien basierend auf molekularen Aberra-

tionen sehr erfolgreich, haben in prospektiven Studien Überlebensvorteile gezeigt und sind zu Standardtherapien geworden (z.B. die HER2-Amplifikation beim Mammakarzinom, EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom [NSCLC], oder BRAF-Mutationen beim Melanom [2, 3]). Es ist hingegen unklar, ob flächendeckende NGS-Panel-Testungen den Patienten ein verlängertes Überleben bringen können. Therapeutisch angreifbare Veränderungen werden bei rund 1/3 der Patienten entdeckt und auch dann wird ein Ansprechen auf die zielgerichtete Therapie nicht immer eintreten [4–6]. Bis jetzt wurde erst eine Studie publiziert, die den Wert einer breiten genomischen Tumortestung prospektiv randomisiert untersuchte (SHIVA) und diese fiel negativ aus [7]. SHIVA wurde allerdings in verschiedenen Punkten hart kritisiert, insbesondere im Hinblick auf eine nicht optimale Indikation für die Everolimus-Therapie [8]. Überdies konnten Metaanalysen, die Studien zielgerichteter Medikamente mit Studien konventioneller Zytostatika verglichen, im Gegensatz zu SHIVA zeigen, dass zielgerichtete Krebstherapien höhere Ansprechraten und ein längeres Gesamtüberleben erreichen als unspezifisch zytostatisch wirksame Substanzen [9]. Weitere prospektive Studien laufen, zum Beispiel die NCI-MATCH-Studie in den USA, die Patienten basierend auf einer Panel-Testung von 143 Genen einem von rund 40 Therapiearmen zuordnet. Bislang wurden über 6000 Patienten eingeschlossen, wovon rund 10% eine angreifbare Veränderung aufwiesen und dann effektiv auch in einem der Therapiearme behandelt werden konnten. Die ersten Resultate wurden vorgestellt und waren positiv [10].

Wegen dieser positiven Daten und da die Kosten dieser Untersuchungen weiter sinken werden, erhalten in Zukunft wohl nahezu alle Krebspatienten eine genomische Tumortestung. Dies wird neue Herausforderungen für uns behandelnde Ärztinnen und Ärzte mit sich bringen. Schon heute kommt es vor, dass sich



Christian Britschgi

**A**

**2. Next-Generation-Sequencing Bericht:**  
 -> **Anpassung der externen Diagnose: keine NGS-Befundänderung**

Bestellung:	NGS mit Oncomine Focus Assay (Life Technologies/Thermo Fisher Scientific)
Proben Info:	Externer FFPE Block [REDACTED] NGS-ID: SP 2018.1017; Tumorzellgehalt ca. 70%
Fragestellung:	Mutationen; Amplifikationen; Fusionen?
Externe/r Diagnose / Befund:	Platinrefraktäres klarzelliges Ovarialkarzinom
Frühere molekular-pathologische und immunhistologische Befunde:	SP 2017.301 [REDACTED] Kein Nachweis von pathogenen Mutationen in den Genen BRCA1 oder BRCA2.

**Resultate:**

**1. Mutationen:**  
 -> **Nachweis einer pathogenen Mutation im Gen AKT1 (p.Glu17Lys).**

Gen	Transkript	Nukleotid-änderung	Aminosäuren-änderung	Totale Coverage	Mutationsfrequenz	Cosmic	ClinVar
AKT1	NM_001014431.1	c.49G>A	p.Glu17Lys	1994	17%	Pathogenic (COSM33765)	Pathogenic (ID 13983)

**2. Amplifikationen:**  
 -> **Kein Nachweis von Amplifikationen in den untersuchten Genabschnitten.**

**3. Fusionen:**  
 -> **Kein Nachweis von Fusionen in den untersuchten Genabschnitten.**

**B**

University Hospital Zurich  
 Department of Pathology and Molecular Pathology  
**UniversitätsSpital Zürich**  
 Patient name: placeholder value    Geburtsdatum: placeholder value    Date: [REDACTED]    1 of 6

Diagnostische Tumor-Genomanalyse  
 Schmelzbergstrasse 12  
 PATH D 57  
 8091 Zürich  
 Tel. +41 (0)44 255 3929  
 Fax: (+41) 044 255 4416

**Sample Cancer Type: Ovarian Cancer**

**Variant Summary**

In this cancer type     In other cancer type     In this cancer type and other cancer types     Contraindicated     Both for use and contraindicated     No evidence

Genomic Alteration	FDA	NCCN	EMA	ESMO	Clinical Trials
AKT1 E17K mutation	X	X	X	X	(8)

FDA: United States Food and Drug Administration, NCCN: United States National Comprehensive Cancer Network, EMA: European Medicine Agency, ESMO: European Society for Medical Oncology. Numbers in parentheses indicate the number of relevant therapies with evidence.

**Abbildung 1:** Auszug aus einem typischen «next generation sequencing»-Bericht. **A)** Beschreibung der Probe und Auflistung der detektierten Aberration(en), mit Beschreibung der Mutationsfrequenz und einer Bewertung der Pathogenität gemäss verfügbaren Datenbanken. **B)** Automatisierte Einschätzung der klinischen Bedeutung durch «Oncomine Knowledgebase Reporter».

Patienten mit den Sequenzierberichten in der Sprechstunde vorstellen und wir mit der Frage «Was nun...?» konfrontiert sind (Abb. 1A). Solche Sequenzierresultate sollten daher an interdisziplinären Molekularen Tumorboards (MTB) diskutiert werden, unter Einbezug aller klinischen, bildgeberischen und histopathologischen Informationen zum Fall wie auch der technischen und qualitativen Details der Testung. Zum Schluss wird eine therapeutische Empfehlung abgegeben. Der schwierigste Teil dieser Beurteilung ist oftmals die Einschätzung, ob eine detektierte Mutation effektiv ein sinnvolles Ziel und ob das entsprechende zielgerichtete Medikament in der aktuellen Situation des Patienten eine sinnvolle Wahl ist. Neben eindeutig pathogenen Treibermutationen, die eine klare Rolle in der Tumorentstehung haben, gibt es auch viele sogenannte «passenger»-Mutationen, die keine ursächliche Bedeutung in der Transformation oder Progression haben. Bei dieser Einschätzung können bioinformatische Werkzeuge helfen, die automatisiert Literatur- und Web-Recherchen durchführen (Abb. 1B), wie auch verschiedene Klassifizierungssysteme molekularer Aberrationen.

Die Europäische Onkologie-Gesellschaft hat vor Kurzem die «ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets» (ESCAT) vorgestellt [11]. Diese unterscheidet sechs Gruppen von Aberrationen: ESCAT-Tier I–V und Tier X. ESCAT-Tier I haben dabei den höchsten Grad an Evidenz. Das sind molekulare Veränderungen, für die eine zielgerichtete Therapie in prospektiven Studien zu einer Verbesserung des Überlebens geführt hat. Der Einsatz der entsprechenden Medikamente ist somit Standard, wie in den eingangs erwähnten Beispielen. Tier II beinhaltet Mutationen, für die zielgerichtete Therapien mit einer bekannten Anti-Tumor-Wirkung

**Tabelle 1:** ESCAT-Tier-Kategorien (adaptiert von [11]).

ESCAT-Tier	Definition	Implikation für Praxis
I = Routine-Target	Zielgerichtete Therapie <i>verbessert das Outcome</i> (PFS und OS) in prospektiven klinischen Studien.	Die zielgerichtete Therapie sollte bei dieser Veränderung «standard of care» sein.
II = aktuell untersuchtes Target	Zielgerichtete Therapie <i>hat Aktivität gegen den Tumor</i> , aber die Grösse des klinischen Vorteils für die Patienten ist zur Zeit noch unklar (PFS? OS?).	Zielgerichtete Therapie kann bei dieser Veränderung einen Vorteil bringen, aber es braucht mehr Daten → Einsatz bevorzugt im Rahmen von Studien / Registern.
III = hypothetisches Target	Zielgerichtete Therapie bringt <i>wahrscheinlich eine Verbesserung</i> , da es positive, klinische Daten aus <i>anderen Tumorarten</i> als dem vorliegenden gibt.	Einschluss in entsprechende klinische Studien sollte mit dem Patienten besprochen werden.
IV = hypothetisches Target (präklinisch)	Zielgerichtete Therapie <i>hat in prä-klinischen Modellen</i> (in vitro oder in vivo) Aktivität gezeigt.	Eine zielgerichtete Therapie sollte nur im Kontext von frühen klinischen Studien erwogen werden.
V = Kandidat für Kombinationstherapie	Zielgerichtete Therapie <i>hat Aktivität gegen den Tumor</i> , aber in den Studien konnte <i>kein klinischer Vorteil</i> gezeigt werden (PFS und OS).	Es sollte klinische Studien erwogen werden, in denen die zielgerichtete Therapie in Kombination mit einer anderen eingesetzt wird.
X = keine Evidenz für Nutzen	Es gibt <i>keinerlei Evidenz</i> dafür, dass die genomische Aberration therapeutisch angegangen werden könnte.	Diese molekulare Veränderung sollte nicht zu einer klinischen Entscheidung beitragen.

PFS: «progression-free survival»; OS: «overall survival»

existieren, aber Aussagen zum Überleben noch nicht gemacht werden können. Ein Beispiel ist die Mutation AKT1 p.E17K, für die ein Ansprechen auf den AKT-Inhibitor AZD5363 in verschiedenen Tumortypen in einer Phase-I-Studie gezeigt wurde, aber prospektive Untersuchungen zum Einfluss auf das Überleben fehlen [12]. Die weiteren ESCAT-Tier-Kategorien sind in Tabelle 1 beschrieben.

Eine weitere Herausforderung ist die Verfügbarkeit der entsprechenden Medikamente. Da zielgerichtete Therapien bei ESCAT-Tier-I-Veränderungen klar mit einem Überlebensvorteil assoziiert sind, sind sie im Allgemeinen zugelassen und breit erhältlich. Bereits bei ESCAT-Tier-II-Veränderungen aber kann es sein, dass eine Therapie gar nicht oder nur im «off-label»-Einsatz verfügbar ist, und dass der Patient somit einer gewissen Willkür bezüglich Kostenübernahme ausgesetzt wird. Hier wird es wichtig sein, zusammen mit den Kostenträgern und der pharmazeutischen Industrie faire, allgemein gültige Lösungen zu finden, um Ungleichbehandlungen zu vermeiden.

Gelegentlich werden bei diesen breiten genetischen Analysen am Tumorgewebe auch Veränderungen entdeckt, die hinweisend auf oder beweisend für Keimbahnmutationen sind, die der Patient potentiell weiter vererben kann. Das kann weitreichende Konsequenzen für den Patienten und seine Familie haben. Es ist daher zentral, dass die Patienten vor Durchführung einer Panel-Testung, die entsprechende Gene abdeckt, über diesen Aspekt aufgeklärt werden. Ebenso sollten diese Aspekte am MTB diskutiert und gegebenenfalls ein Facharzt für Medizinische Genetik hinzugezogen werden.

Zu guter Letzt werden auch viele Varianten unklarer Bedeutung (VUS) detektiert. Das können Mutationen in gut etablierten Treibergenen sein, die aber an ungewöhnlicher Stelle im Gen auftreten, oder aber Mutationen in Genen mit unklarer Bedeutung. Je grösser der Pool an getesteten Patienten wird, umso mehr wird sich auch die Bedeutung einzelner VUS klären, wenn

die klinischen Follow-up-Daten verfügbar sind. Es ist daher zentral, dass sich die einzelnen Zentren zusammenschliessen, ihre Erfahrungen austauschen, und die Daten zu den Patienten prospektiv sammeln. Im Rahmen des «Swiss Personalized Health Networks» (SPHN), einer nationalen Initiative der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) mit dem Ziel, die Entwicklung der personalisierten Medizin in der Schweiz zu fördern, hat letztes Jahr unter anderem das «Swiss Personalized Oncology» (SPO)-Projekt finanzielle Unterstützung erhalten [13]. SPO hat es sich zum Ziel gemacht, klinische und molekulare Informationen von Krebspatienten schweizweit austauschbar zu machen und zu integrieren, um dadurch zusätzliches Wissen zu generieren und die Interpretation der molekularen Daten weiter zu verfeinern. Ein zentraler Bestandteil des SPO-Projektes ist dabei auch die Etablierung eines nationalen MTB, das über das Netzwerk der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) allen interessierten Zentren offenstehen wird.

## Schlussfolgerung

Die Präzisionsonkologie erlaubt es, alle genomischen Veränderungen in den Tumoren unserer Patienten nachzuweisen. Die Einordnung und Gewichtung der detektierten molekularen Aberrationen ist jedoch herausfordernd und sollte im Rahmen von interdisziplinären MTBs geschehen. Im Rahmen der SPHN-Initiative und deren Driver-Projekt SPO soll ein nationales MTB etabliert werden, das die Spezialisten aller Schweizer Zentren zusammenbringen und die Diskussion speziell schwieriger Fälle ermöglichen wird.

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03448>.

Korrespondenz:  
Dr. med. Dr. rer. nat.  
Christian Britschgi  
Zentrum für Hämatologie  
und Onkologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
[christian.britschgi\[at\]usz.ch](mailto:christian.britschgi[at]usz.ch)