

Das molekulare Tumorboard – Relevanz beim Mammakarzinom

S. Gretser¹, M. Demes^{1,2}, C. S. Schmitt², S. Ebner¹, J. Jeroch^{1,2}, C. Solbach^{5,6}, C. Jackisch^{3,6}, P. J. Wild^{1,2,4,6}

¹ Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie (SIP), Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

² WILDLAB, Universitätsklinikum Frankfurt MVZ GmbH, Frankfurt am Main

³ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Sana Klinikum Offenbach, Offenbach

⁴ Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS), Frankfurt am Main

⁵ Abteilung Senologie, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

⁶ OnkoNet Rhein Main e.V.

Mit rund 69.000 jährlichen Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom das häufigste Malignom der Frau und eine der häufigsten krebsassoziierten Todesursachen [1]. Im Laufe der letzten Jahre konnte die Mortalität durch zahlreiche Maßnahmen wie die Einführung eines Früherkennungsprogramms aber auch durch wichtige Fortschritte in der Behandlung gesenkt werden [2]. Wie bei den meisten Tumorentitäten gab es eine konstante Zunahme an personalisierten Therapieansätzen. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Genveränderungen bekannt, die als prognostische und prädiktive Marker genutzt werden können und für die zielgerichtete Therapieansätze zur Verfügung stehen. Während in der Primärdiagnostik beim frühen Mammakarzinom noch die Therapiestratifizierung mittels Immunhistochemie im Vordergrund stehen, zeichnet sich bei fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren ein Paradigmenwechsel ab.

Beim Mammakarzinom richteten sich bislang die Therapieansätze gegen Hormonrezeptoren (HR: Östrogenrezeptor [%], ER; Progesteronrezeptor, PR [%]) oder HER2 (Humane Epidermale Wachstumsfaktorrezeptor 2). Der Status dieser Parameter kann mittels Immunhistochemie bzw. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung bestimmt werden. Einen weiteren personalisierten Therapieansatz bietet neuerdings die Immuntherapie für das tripel-negative metastasierte Mammakarzinom (MBC) (ER 0 %, PR 0 %, HER2-negativ). Hier muss immunhistochemisch der PD-L1-Status (programmed-death ligand 1) bestimmt werden [3, 4]. Außerdem wächst beim Mammakarzinom der Anteil an molekular stratifizierten Therapieansätzen. Dafür müssen molekularbiologisch relevante Veränderungen im Tumorgenom identifiziert werden [5, 6]. 42 % der Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom weisen relevante Mutatio-

nen auf [7]. *BRCA1/2* (breast cancer gene) sowie *PIK3CA* (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha) sind Zielgene, für deren Mutationen potente Medikamente mit Wirksamkeitsnachweis aus klinischen Studien vorliegen [8, 9]. *NTRK* (Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase)-Genfusionen sind weitere molekulare Zielstrukturen, die mittels Inhibitoren behandelbar sind [10]. Nachgewiesen werden können diese Alterationen u. a. mittels PCR-basierten Einzelgentests oder mittels Parallelsequenzierung (Next-Generation Sequencing, NGS). Über die Einzelgentests können definierte Hotspots in einzelnen Genen, mittels NGS die Mutationen über das gesamte Genom erfasst werden.

Primärdiagnostik

Die primäre Diagnostik des Mammakarzinoms erfolgt bildgestützt mittels minimalinvasiver Stanzbiopsien und der korrelierenden Prä-

parateradiographie zum Nachweis etwaig erfasster Mikro-/Makrokalzifikationen. Standardisiert wird am Biopsiegewebe neben der histomorphologischen Subklassifikation, die Bestimmung des ER-, PR- und HER2-Status durchgeführt [11].

Im Falle einer fraglichen HER2-Expression (Score 2+) erfolgt gemäß S3-Leitlinie [11] mit einer Chromogen- (*ERBB2*-CISH) oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (*ERBB2*-FISH) eine weitere Verifizierung. Sowohl der Hormon- wie auch der HER2-Rezeptorstatus haben einen wesentlichen Einfluss auf die Therapie. Nahezu 70 % aller Mammakarzinome sind hormonabhängig und in 10–20 % der Mammakarzinome ist das *ERBB2*-Gen (ErbB2-Tyrosinkinase 2) amplifiziert. Daraus ergeben sich entsprechende Behandlungsindikationen. Zu den weiteren standardmäßig immunhistochemisch bestimmten Parametern zählt der Proliferationsmarker Ki-67 [%], wo-