

Companion diagnostic für personalisierte Therapieansätze in der Tumorthherapie mit PARP-Inhibitoren bei Mamma-, Ovarial-/ Eileiter-/primärem Peritoneal-, Pankreas- und Prostatakarzinom sowie ESR1- und PIK3-Inhibitoren bei Brustkrebs

Medizinischer Hintergrund

Jede Krebserkrankung verläuft anders, selbst wenn Lokalisation und Stadium vergleichbar sind. Tumore weisen jeweils spezifische molekulare Profile auf, deren immer genauere Analyse zur weiteren Differenzierung der Diagnose, Prognose und zu personalisierten Therapieformen beitragen. In den letzten Jahren hat sich u.a. das Wissen über die Wirkungsweise von Inhibitoren in der Tumorthherapie und molekulare Hintergründe vervielfacht. Mit genetischer Analytik können z.B. bei Mamma-, Ovarial-, Eileiter-, primärem Peritoneal-, Pankreas- und Prostatakarzinom hoch spezifische Patientenkollektive unterschieden werden, die es erlauben, auf die jeweiligen Patienten und ihren jeweiligen Verlauf mit zielgenauer Therapie zu reagieren, sogar im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium und/oder bei vorangegangener Therapieversagen.

In dieser Laborinformation liegt der Fokus auf den Inhibitoren für PARP, ESR1, PIK3 und den dafür zuvor notwendigen Genanalysen. In Abhängigkeit vom betroffenen Organ und Stadium der Krebserkrankung ergeben sich aus den untersuchten genetischen Varianten und Indikationskriterien (siehe Anhang) neue Therapiemöglichkeiten zur Behandlung mit dem:

PARP-Inhibitor → Olaparib (Lynparza®)

ESR1-Inhibitor → Elacestrant (Orserdu®);

PIK3-Inhibitor → Alpelisib (Piqray®, in Kombination mit Fulvestrant).

Nachweis genetischer Varianten bei Patienten & Angehörigen

Aus dem Nachweis einer ursächlichen erblichen Variante können sich für die Patientin/ den Patienten ggf. zusätzliche Maßnahmen bis hin zu einer kontralateralen Mastektomie und/oder einer prophylaktischen Adnexektomie ergeben.

Für Angehörige besteht wiederum die Möglichkeit einer prädiktiven genetischen Testung (siehe Hinweise zur genetischen Beratung). Im Falle eines Variantennachweises können eine intensivierte Tumovorvorsorge und ggf. prophylaktische Maßnahmen eingeleitet werden. Damit eröffnen sich bei permanenter Weiterentwicklung der personalisierten Therapie in Zukunft immer weitere Behandlungschancen. So wurde erst 2020 beim fortgeschrittenen Hormonrezeptor (HR)-positiven und HER2-negativen Mammakarzinom als erster PIK3-Inhibitor Alpelisib (Piqray®) zugelassen und im November 2023 erstmals ein ESR1- (Östrogenrezeptor 1)-Inhibitor. Der Einsatz erfordert jedoch, wie auch bei Olaparib, eine therapiebezogene Diagnostik.

Nachfolgend werden die jeweiligen Voraussetzungen für die einzelnen Tumorentitäten zusammengefasst. Zusätzlich ist bei Vorliegen von

Brust- bzw. Eierstockkrebs zu prüfen, ob klinisch der V.a. hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom besteht, da diesen Patienten dann eine erweiterte molekulargenetische Diagnostik angeboten werden sollte (siehe auch beigefügtes Anforderungsformular).

PARP-Inhibitor Olaparib

Seit der Erstzulassung im Jahr 2014 bei high-grade epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom wurde das Einsatzgebiet des **PARP-Inhibitors Olaparib (Lynparza®)** mehrfach auf andere Tumorentitäten erweitert, zuletzt auf das frühe Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Voraussetzung für die Therapie mit Olaparib ist in den allermeisten Fällen der Nachweis einer pathogenen BRCA1/2-Variante, die, je nach Tumorentität ausschließlich in der Keimbahn (erblich) vorliegen muss oder auch im Tumor erworben (somatisch) sein kann. Für das high-grade epithelale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäre Peritonealkarzinom kann Olaparib auch bei HRD-positivem Status des Tumors (genomische Instabilität oder Nachweis einer pathogenen BRCA1-/2-Variante) angewendet werden.

Olaparib-Therapie bei Patientinnen/Patienten mit frühem triple negativen oder frühem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie in der Adjuvanz)

- **Genetische Analytik:** Nachweis pathogene **BRCA1/2-** Keimbahnvariante
- **Hinweis:** ggf. **Beurteilung hinsichtlich des Rezidivrisikos im Verlauf** notwendig:
 - fehlende pathohistologische Komplettremission nach neoadjuvanter Therapie
 - etablierte Risikofaktoren nach der TNM-Klassifikation
 - beim HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom in der Neoadjuvanz CPS+EG Score ≥ 3 .
 - Der CPS+EG Score ist ein gut validierter prognostischer Faktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie und lässt sich aus dem klinischen Stadium vor Therapiebeginn, dem pathologischen Stadium nach neoadjuvanter Chemotherapie, dem Hormonrezeptorstatus und dem Grading errechnen. Aufgrund (bisher) fehlender Therapierrelevanz ist er in der Routineversorgung aber kaum implementiert, könnte aber z.B. im Rahmen von Tumorboard-Vorstellungen eingeführt werden (kostenlose [Berechnung mit Neoadjuvant Therapy Outcomes Calculator der Webseite des MD Anderson Cancer Center](#)).

- **WICHTIG:** Unserer Erfahrung nach wird die Olaparib-Therapie bei Patientinnen / Patienten mit frühem triple negativen oder frühem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativem Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko bisher noch zu selten berücksichtigt.
- **Literatur:**
 - Tutt et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. N Engl J Med. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.
 - Tutt et al.: OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. JCO 2021; 39:18_suppl, LBA1-LBA1.
 - Geyer et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1250-1268

Olaparib-Monotherapie bei Patientinnen / Patienten mit HER2/neu-negativem fortgeschrittenem / metastasierten Mammakarzinom

- **Genetische Analytik:**
Nachweis pathogene BRCA1/2- Keimbahnvariante
- **Hinweis:** Gemäß der Phase II Studie TBCRC 048 scheint eine Olaparib-Therapie auch bei Patientinnen mit pathogener PALB2-Keimbahnvariante und metastasiertem, HER2/neu-negativem Brustkrebs wirksam zu sein, sodass in den AGO Guidelines Breast bereits seit 2021 Olaparib als Therapieoption im Einzelfall genannt wird (allerdings off-label use), daher evtl. zusätzlich Analyse hinsichtlich pathogener PALB2-Keimbahnvarianten empfehlenswert
- **Literatur:**
 - Robson et al. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017; 377:523-533
 - Tung et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations. Homologous Recombination-Related Genes. J Clin Oncol. 2020 Dec 20;38(36):4274-4282.

Olaparib-Therapie bei Patientinnen / Patienten mit fortgeschrittenem high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom

- A) **Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie in der Erstlinie:** Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie und
- **Genetische Analytik:** Nachweis pathogene BRCA1/2-Variante in der Keimbahn oder im Tumor
 - **Hinweis:** wenn der Tumor eine homologe Rekombinations-Defizienz/ genomische Instabilität (positiver HRD-Status) zeigt, kann eine Kombinationstherapie von Olaparib mit Bevacizumab angewendet werden. Bei Interesse für diese Analyse-Option können Sie uns gerne kontaktieren.
 - **Literatur:**
 - Moore et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505.

Fortsetzung: Olaparib-Therapie bei Patientinnen / Patienten mit fortgeschrittenem high-grade epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom

- **Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie bei Rezidiv** eines high-grade epitheliale Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms: Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie
- **Genetische Analytik:** unabhängig vom BRCA1/2-Mutationstatus, keine Analyse nötig
- **Literatur:**
 - Ledermann et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
 - Pujade-Lauraine et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1274-1284.

Olaparib-Therapie bei Patientinnen / Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas

Voraussetzung für eine Erhaltungstherapie: keine Progredienz nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie **und**

- **Genetische Analytik:** Nachweis pathogene BRCA1/2-Keimbahnvariante
- **Literatur:**
 - Kindler et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. J Clin Oncol. 2022 Dec 1;40(34):3929-3939.

Olaparib-Therapie bei Patientinnen / Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)

Voraussetzungen:

- bei Progredienz nach einer Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz umfasste (Monotherapie) oder
- wenn keine Chemotherapie indiziert ist in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon
- **Genetische Analytik:** Nachweis pathogene BRCA1/2-Variante in der Keimbahn oder im Tumor
- **Literatur:**
 - de Bono et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 382:2091-2102

ESR1-Inhibitor- oder PIK3-Inhibitor-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen / Patienten mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom

Voraussetzung für ESR1-Inhibitor-Therapie:

- Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors und
- **Genetische Analytik:** Nachweis einer somatischen aktivierenden ESR1-Variante mittels Liquid Biopsy Analyse (in unserem Labor möglich)
- **Hinweis:** Etwa 40% aller HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinome, die zuvor mit einem Aromatase-Inhibitor behandelt wurden, weisen eine ESR1-Variante auf
- **Literatur:**
 - Zulassungsstudie EMERALD (Bidard et al., J Clin Oncol 2022; 40:3246-3256)
 - Bardia A et al., SABCS 2022: GS3-01 EMERALD phase 3 trial of elacestrant versus standard of care endocrine therapy in patients with ER+/HER2- metastatic breast cancer: Updated results by duration of prior CDK4/6i in metastatic setting

Voraussetzung für PIK3-Inhibitor-Therapie:

- nach mindestens einer endokrinen Therapielinie und
- **Genetische Analytik:** Nachweis einer somatischen PIK3CA-Variante mittels Liquid Biopsy Analyse (in unserem Labor möglich)
- **Hinweis:** Etwa 40% aller HR-positiven Mammakarzinome vom luminalen Subtyp weisen PIK3CA-Varianten auf
- **Literatur:**
 - SOLAR-1-Studie (André et al., 2019, N Engl J Med 380: 1929-1940; Fuso et al., 2022, Cancers 14: 2161)

Humangenetische Beratung

Sofern eine Patientin / ein Patient mit Eigen-/ Familienanamnese die Indikationskriterien (siehe Punkt B umseitiges Formular) erfüllt, besteht der V.a. erbliches Mamma- und Ovarialkarzinom. Neben der (therapielevanten) Diagnostik der Gene BRCA1 und BRCA2 ist die zusätzliche Analyse weiterer Gene empfehlenswert, da sich ggf. besondere therapeutische und prophylaktische Maßnahmen/Empfehlungen für die Patienten und deren/dessen Angehörige ergeben.

Für die molekulargenetische Untersuchung der BRCA1/2-Gene vor Olaparib-Therapie oder die umfassendere Analyse bei V.a. erbliches Mamma- und Ovarialkarzinom ist gemäß GenDG eine entsprechende Aufklärung erforderlich. Eine humangenetische Beratung muss jedoch nicht zwingend erfolgen. Allerdings empfehlen wir bei auffälligem molekulargenetischem Befund und/oder bei auffälliger Familienanamnese unbedingt eine genetische Beratung. Diese muss nicht sofort durchgeführt werden, sondern kann auch im späteren Verlauf noch erfolgen, z.B. gemeinsam mit weiteren Familienmitgliedern.

In der Beratung durch die Fachärztinnen/Fachärzte für Humangenetik kann den Patienten und den Angehörigen das Analyseergebnis ausführlich erläutert und ggf. das Vorliegen anderer erblicher Tumorsyndrome molekulargenetisch abgeklärt werden.

Abrechnung genetischer Untersuchungen

Die molekulargenetische Analyse von BRCA1 und BRCA2 vor Olaparib-Therapie ist im EBM abgebildet (Ziffer 11601 für die Keimbahnanalyse bzw. 19456 für Analyse des Tumorgewebes). Für die Möglichkeit der Abrechnung müssen Tumorart und geplantes Medikament genannt werden, siehe Rückseite unter B). Im Falle einer Brust- oder Eierstockkrebserkrankung sind für die erweiterte Panel-Analyse zur Abklärung einer erblichen Ursache (EBM Ziffer 11440) zusätzliche Angaben nötig, siehe Rückseite unter A) bzw. B).

Auch die PIK3CA Liquid Biopsy ist im EBM abgebildet (Ziffer 19462). Gemäß Fachinformation ist der Nachweis einer aktivierenden ESR1-Variante an cell-free tumour DNA (cfDNA) durch eine sogenannte Liquid Biopsy obligat. Aktuell wird diese Analyse noch nicht durch die gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen. Gleichwohl empfehlen wir, die Kostenübernahme bzw. -erstattung bei der gesetzlichen oder privaten Krankenkasse zu beantragen (Antragsformular auf unserer Homepage erhältlich).

Material:

- BRCA1- und BRCA2-/erweiterte Panel Analytik: 2 ml EDTA-Blut
- ESR1 und PIK3CA: 10 ml Blut in Streck Cell-Free DNA BCT® (über das MVZ anforderbar)

Anforderung:

Für die Anforderung werden insgesamt benötigt:

- Material s.o.,
- Laborüberweisungsschein Muster 10,
- Formular zur Anforderung genetischer Analytik vor Therapie (siehe Anhang) inkl. vollständiger Angaben mit ärztlicher Unterschrift sowie
- Einverständniserklärung der Patientin / des Patienten (siehe Anhang) gemäß GenDG für die BRCA1- und BRCA2-Sequenzierung

Methode: Sowohl der Keimbahn- als auch der Liquid-Biopsy-Analyse liegt eine enrichment-basierte NGS-Sequenzierung zugrunde. Bitte beachten Sie die jeweils gültige Fachinformation.

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Marco Graf; Tel: 0231-9572-6659; graf@labmed.de
Dr. med. Stefanie Schön; Tel: 0231-9572-7232; schoen@labmed.de

Anlagen folgende Seiten:

- Formular zur Anforderung genetischer Analytik für personalisierte Therapieansätze in der Tumorthherapie mit Inhibitoren
- Aufklärung und Einwilligungserklärung der Patientin / des Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz

Formular zur Anforderung genetischer Analytik für personalisierte Therapieansätze in der Tumorthherapie mit Inhibitoren

ACHTUNG: Zur Anforderung werden benötigt:

- dieses Formular inkl. vollständiger Angaben und mit ärztlicher Unterschrift
- Material ggf. für Punkt B) Anforderung BRCA1- und BRCA2-Analytik: 2 ml EDTA-Blut
- Material ggf. für Punkte C) Anforderung ESR1 und/oder PIK3CA: 10 ml Blut in Streck Cell-Free DNA BCT®
- Laborüberweisung Muster 10
- Einverständniserklärung der Patientin / des Patienten gemäß GenDG!

.....
Patientin / Patient (Name, Vorname in Druckbuchstaben):

.....
Geburtsdatum

Nachfolgend bitte Zutreffendes ankreuzen:

A) **Mamma-/ Ovarialkarzinom Indikationskriterien gem. S3-Leitlinie Mammakarzinom** (erweiterte Panel-Analyse, gem. GOP 11440) erfüllt

- mindestens 3 Frauen erkrankt an Brustkrebs aus der gleichen Linie einer Familie, unabhängig vom Alter,
- mindestens 2 Frauen, davon 1 jünger als 51 Jahre, erkrankt an Brustkrebs aus der gleichen Linie einer Familie,
- mindestens 2 Frauen erkrankt an Eierstockkrebs aus der gleichen Linie einer Familie,
- mindestens 1 Frau erkrankt an Brustkrebs und 1 weitere Frau erkrankt an Eierstockkrebs oder 1 Frau erkrankt an Brust- und Eierstockkrebs aus der gleichen Linie einer Familie,
- mindestens 1 Frau jünger als 36 Jahre erkrankt an Brustkrebs,
- mindestens 1 Frau jünger als 50 Jahre erkrankt an bilateralem Brustkrebs,
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs erkrankt und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt in der Familie.

Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von >10% für eine erbliche Ursache besteht auch bei

- triple-negativem Mammakarzinom < 60 Jahre
- solitärem Ovarialkarzinom < 81 Jahren
- männlichem Mammakarzinom.

B) **Gen-Analytik vor Olaparib-Therapie (BRCA1 und BRCA2) gem. Fachinformation (GOP 11601)** bei

- Pankreaskarzinom
- Prostatakarzinom
- Brustkrebs, die Eigen- und Familienanamnese erfüllt nicht die o.g. Verdachtskriterien, weil:
 - frühmanifest, HER2/neu-negativ, mit hohem Rezidivrisiko
 - fortgeschritten/metastasiert, HER2/neu-negativ
- Eierstockkrebs, die Eigen- und Familienanamnese erfüllt nicht die o.g. Verdachtskriterien

C) **Liquid Biopsy / Gen-Analytik vor ESR1 bzw. PIK3-Inhibitoren-Therapie**

- ESR1-Inhibitor: genetische Variante in ESR1 vor Behandlung mit Elacestrant/Orserdu®;
- PIK3-Inhibitor: genetische Variante PIK3CA vor Behandlung mit Alpelisib/ Piqray® (in Kombination mit Fulvestrant)

.....
Ort, Datum

.....
Name / Stempel, Unterschrift verantwortliche/r Ärztin/Arzt

Aufklärung und Einwilligungserklärung der Patientin / des Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz

Hiermit bestätige ich, dass ich entsprechend Gendiagnostikgesetz (GenDG) durch u.g. verantwortliche/n Ärztin/Arzt aufgeklärt, informiert und ggf. humangenetisch beraten wurde über:

- die Art und den Umfang der genetischen Analyse, sowie Aussagekraft und Konsequenzen der angeforderten Untersuchung,
- die von mir erhobenen, verarbeiteten und gespeicherten Daten (gem. EU-DSGVO)
- meinen Anspruch auf eine genetische Beratung und angemessene Bedenkzeit zur Einwilligung in die genannte Untersuchung,
- mein Recht, diese Einwilligung jederzeit ohne Begründung zu widerrufen und die Vernichtung des Untersuchungsmaterials zu verlangen,
- mein Recht, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren (Recht auf Nicht-Wissen),
- die Vernichtung der Untersuchungsergebnisse nach 10 Jahren sowie die Vernichtung des Probenmaterials nach Abschluss der Untersuchung.
- bei komplexen Fragestellungen kann eine längerfristige Aufbewahrung sinnvoll sein.
- Hiermit bin ich einverstanden **0 Nein 0 Ja**
(Dies beinhaltet keinen Anspruch auf Aufbewahrung. Keine Auswahl wird als „Nein“ gewertet.)
- die Möglichkeit, dass in Einzelfällen evtl. Zusatzbefunde erhoben werden können, die nicht mit der o.g. Fragestellung in Zusammenhang stehen. Eventuell erhobene Zusatzbefunde möchte ich erfahren (keine Auswahl wird als „Nur, wenn...“ gewertet):
- **0 Nein 0 Ja 0 Nur, wenn** sich dadurch therapeutische oder vorbeugende Konsequenzen ergeben.
(Dies beinhaltet keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder zukünftige Aktualisierungen von Zusatzbefunden; bei Familienanalysen dienen die Analyseergebnisse nicht Betroffener nur zur Beurteilung von Varianten des Indexpatienten)

Ich bin einverstanden (nicht Zutreffendes bitte streichen):

- mit der Entnahme von Probenmaterial sowie mit der o.g. genetischen Diagnostik
- , dass die Untersuchungsergebnisse durch den verantwortlichen Arzt an mitbehandelnde Ärzte mitgeteilt werden dürfen,
- , dass der Untersuchungsauftrag an ein spezialisiertes Labor weitergeleitet werden darf,
- , dass bei Anwendung moderner Analyseverfahren ggf. auch genetische Daten erhoben, aber nicht ausgewertet werden, die nicht mit der genannten Fragestellung in Zusammenhang stehen,
- , dass Probe und erhobene Daten anonymisiert für die Qualitätssicherung und wissenschaftliche Fragen verwendet werden können,
- , dass bei Gengruppen-Untersuchungen die Zusammensetzung der im Analyseauftrag genannten Gene je nach klinischer Fragestellung/Stand der Wissenschaft sinnvoll angepasst werden kann.

.....
Ort, Datum

.....
Name, Vorname und Unterschrift Patientin / Patient bzw. gesetzl. Vertreter

.....
Ort, Datum

.....
Name / Stempel, Unterschrift verantwortliche/r Ärztin/Arzt