

Wertigkeit molekular-pathologischer Untersuchungen zur Therapieentscheidung

Jörg-Olaf Habeck

Zentrum für Histopathologie Chemnitz

Was bringt die Molekularpathologie?

- Seit ca. 25 Jahren zahlreiche Tumorentitäten molekular charakterisiert.
- Dadurch teilweise Revision bisheriger morphologischer Klassifikationssysteme.
- Fortlaufend neue Therapieoptionen.

Molekularpathologie vs. Morphologie?

- Molekularpathologie ersetzt nicht die klassische Morphologie, sondern bereichert und vertieft sie.
- Eine fundierte lichtmikroskopische (und immunhistologische) Diagnose ist in den meisten Fällen der Tumordiagnostik immer noch unabdingbare Voraussetzung für eine weiterführende Molekularpathologie.

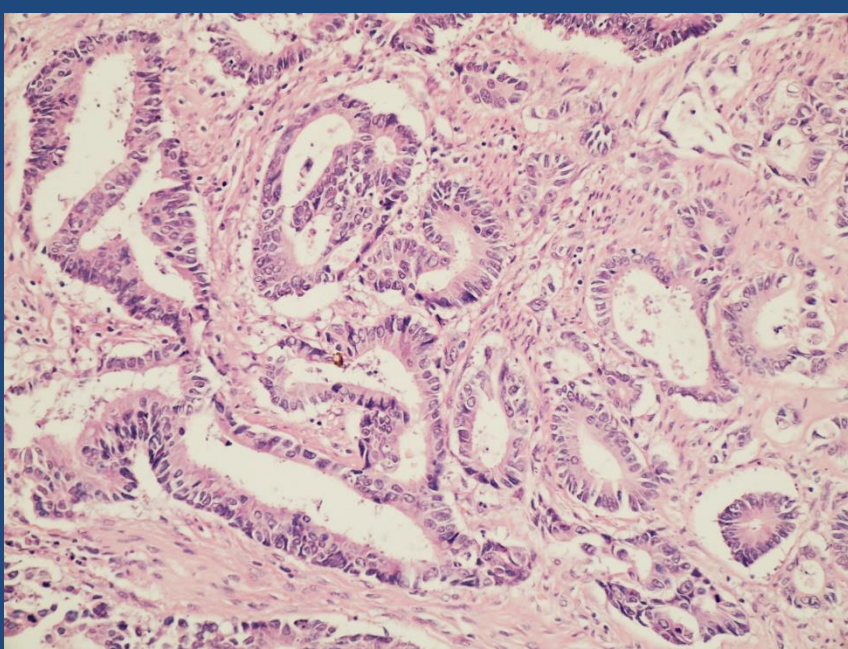
Welche Gewebemengen sind notwendig?

- Grundsätzlich, je mehr, desto besser.
- PCR-basierte Verfahren, kaum eine Untergrenze – bis 30 Zellen (Mikrodissektion)
- Für in-situ-Hybridisierungen sollten mindestens 100 Tumorzellen analysiert werden, um eine valide Aussage treffen zu können.
- Aber: Paneldiagnostik braucht mehr Material.

Anforderungen an das Gewebe

- Fixierung mit gepuffertem standardisierten Formalin.
- Quetschartefakte stellen prinzipiell kein Problem dar, können aber die Unterscheidung von Tumor- zu Normalgewebe schwierig machen (Sensitivität insb. bei Mutationsanalysen)

RAS (KRAS und NRAS) Mutationsanalysen beim kolorektalen Karzinom



- KRAS und NRAS Proteine sind ein zentrales Glied im EGFR – Signaltransduktionsweg (STW).
- Ein aktivierter STW forciert die Proliferation, Angiogenese, anti-Apoptose und Metastasierung.
- EGFR – Antikörper (AK) blockieren diesen Weg.
- Bei einer KRAS – Mutation wirkt der AK nicht
- Nur bei nachgewiesenem Wildtyp ist eine anti-EGFR Therapie sinnvoll.

Befundbeispiel RAS-Mutationsanalyse

(Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Halle)

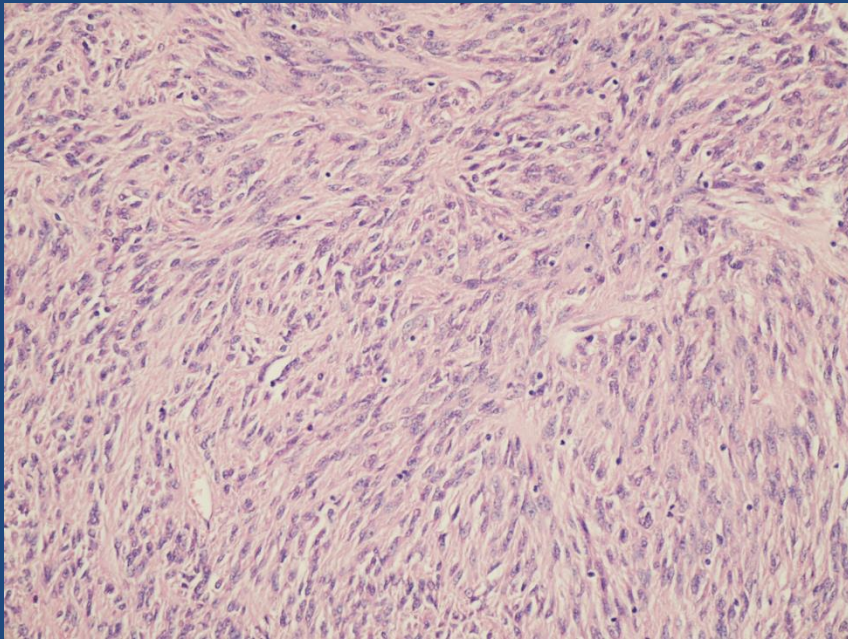
Beurteilung

Mittels des angegebenen Verfahrens konnte keine aktivierende Punktmutation in den Genabschnitte des KRAS- und NRAS Gens (Exon 2 Kodon 12/13, Exon 2 Kodon 59/61, Exon 4 Kondon 117 und 146) nachgewiesen werden.

Kommentar

Ein Ansprechen auf eine EGFR-Inhibitortherapie mit den Wirkstoffen Panitumumab bzw. Ceruximab ist somit im Falle eines kolorektalen Karzinoms eher wahrscheinlich, als im Falle einer nachgewiesenen aktivierenden Mutation.

c-KIT und PDGFR α Mutationsanalyse beim gastrointestinalen Stromatumor (GIST)



- Bei Aktivierung der Rezeptor-Tyrosinkinase c-Kit wird die Zellteilung forciert.
- Bei einem großen Teil der GIST's sind die Rezeptoren c-KIT und PDGFR α (Platelet derived growth factor receptor A)-überexprimiert bzw. wegen Mutationen überaktiv.
- Am besten sprechen GIST's mit einer Exon 11 Mutation auf eine Tyrosinkinase-Inhibitor Therapie (Imatinib) an.
- PDGFR α mutierte GIST's sprechen (mit Ausnahmen) gut auf eine Imatinib-Therapie an.

Befundbeispiel c-Kit und PDGFR α Mutationsanalyse

(Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Halle)

Beurteilung

Mittels des oben beschriebenen Verfahrens konnte folgende Mutation im KIT-Rezeptorgen und im PDGFR α - Gen festgestellt werden:

KIT Exon 09: keine Mutation

KIT Exon 11: c.1669_1674del6

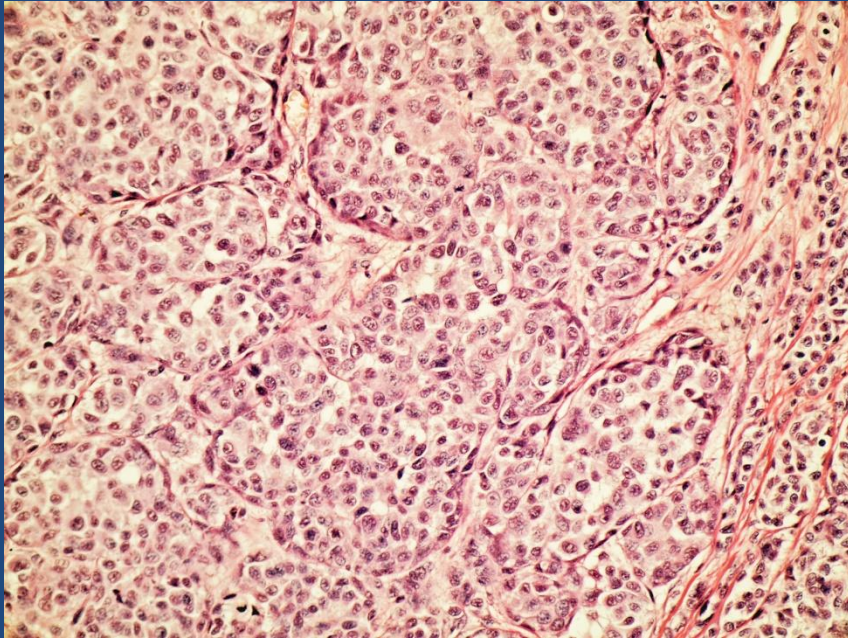
Aminosäuresequenz: p.W557_K558del

PDGFR α Exon 18: keine Mutation

Kommentar

Bei der beschriebenen Mutation im Exon 11 des KIT-Rezeptorgens ist ein Ansprechen auf eine Therapie mit einem entsprechenden Tyrosin-Kinase-Inhibitor (TKI) wahrscheinlicher, als im Falle einer Wildtypsituation in den untersuchten Genabschnitten.

BRAF-Mutationsanalyse beim malignen Melanom



- Ca. 60% der malignen Melanome zeigen eine BRAF-Mutation im Kodon 600.
- Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom können daher von einer Therapie mit einem BRAF-Inhibitor stark profitieren, wenn eine BRAF-Mutation im Kodon 600 nachweisbar ist.

Befundbeispiel BRAF-Mutationsanalyse

(Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig)

Beurteilung

Mittels des oben angegebenen Verfahrens konnte **keine** aktivierende Punktmutation im Exon 15, Kodon 600 des BRAF-Gens nachgewiesen werden.

Kommentar

Das Ansprechen auf eine Therapie mit den Wirkstoffen Vemurafinib und Dabrafenib ist somit **weniger wahrscheinlich** als im Falle einer nachgewiesenen Punktmutation im untersuchten Genabschnitt.

Wann kommt der Befund?

- Bei RAS, EGFR, BRAF u.ä. nach **4-5 Werktagen** (inkl. Postlaufzeit – molekularpathologischer Befund wird vorab gefaxt und umgehend weitergeleitet).
- Bei BRCA (gegenwärtig) nach 14 Tagen bis 4 Wochen

Kosten?

- Mit Überweisungsschein: Keine (für sie)
- Aus der Klinik: zum Beispiel
- **EGFR**-Mutationanalyse: **340 €** (3x 4872A – GOÄ)
- **RAS**-Mutationsanalyse: **796 €** (7 x 4872A – GOÄ)
- **BRAF**-Mutationsanalyse: **227 €** (2 x 4872A – GOÄ)

Anforderungen für molekularpathologische Untersuchungen

Zentrum für Histopathologie Chemnitz 2015

- 72 RAS (KRAS und NRAS) - Mutationsanalysen
- 34 BRAF-Mutationsanalysen
- 5 EGFR-Mutationsanalyse
- 2 c-KIT und PDGFR α - Analysen
- Summe
 - > 113/Jahr oder
 - 9/Monat oder
 - 2/Woche
- zum Vergleich 16.097 immunhistochemische Untersuchungen

Molekularpathologie und kleine Institute in der Peripherie

- **Fachlicher Aspekt:** Oftmals nicht genügend Fälle, um die nötige Sicherheit und Routine zu erlangen.
- **Wirtschaftlicher Aspekt:** Initial hohe Investitionen, die sich bei geringer Fallzahl kaum amortisieren.
- **Daraus folgt:** Diese Pathologen fungieren als Lotsen.

Was wird versandt?



Zunehmende Kosten-Nutzen Diskussion im Gesundheitswesen

Kosten BRCA-Mutationsanalyse beim high grade serösen Ovarialkarzinom

Investitionsstau im Krankenhausbereich

Neue Innovationen -> personalisierte Medizin

Ist die Pflege noch bezahlbar?

Dickdarmpolypen bis 1mm entfernen aber nicht mehr histologisch untersuchen (USA)



Die durch immunhistochemische und molekularpathologische Untersuchungen des Pathologen gewonnenen Daten spielen eine wichtige Rolle in der Diagnostik und bei der Therapieentscheidung



Deshalb sollte eine **regelmäßige** externe Kontrolle **aller** angewandten Methoden durch die Teilnahme an Ringversuchen die Regel sein.



Fragen sie „ihren“ Pathologen
und

bestehen sie auf einer regelmäßigen Teilnahme.





Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit