

## **Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OeGHO) zur Molekularen Diagnostik bei soliden Tumorerkrankungen**

Autoren: G. Prager<sup>1</sup>, A. Gerger<sup>2</sup>, P. J. Jost<sup>2</sup>, G. Höfler<sup>3</sup>, G. Webersinke<sup>4</sup>, H. Rumpold<sup>5</sup>, T. Winder<sup>6</sup>, R. Bartsch<sup>1</sup>, M. Preusser<sup>1</sup>, W. Eisterer<sup>7</sup>

1 Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I,  
Medizinische Universität Wien

2 Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin,  
Comprehensive Cancer Center Graz, Medizinische Universität Graz

3 Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie, Diagnostik- und  
Forschungszentrum für molekulare Biomedizin, Medizinische Universität Graz

4 Ordensklinikum Linz, Labor für Molekulargenetische Diagnostik

5 Viszeralonkologisches Zentrum, Ordensklinikum Linz

6 Innere Medizin II, Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie,  
Universitäres Lehrkrankenhaus Feldkirch

7 Abteilung für Innere Medizin und Hämatologie und Internistische Onkologie,  
Klinikum Klagenfurt a.W.

## 1. Hintergrund

Die Detektion von molekularen Aberrationen in Tumoren hat in den letzten Jahren zum besseren Verständnis der Tumorbiologie geführt, und dadurch auch gezielte Interaktionen mit dem Krankheitsverlauf ermöglicht. Dieser Fortschritt hat zu Meilensteinen in der Behandlung von KrebspatientInnen geführt (Hannahan et al.). Während eine Bestimmung von möglichen molekularen Veränderungen bei bestimmten Tumorentitäten zur Grundvoraussetzung für eine Therapieentscheidung zählt, so können weitgehende diagnostische Möglichkeiten auch zu unberechtigten Erwartungen sowie Verunsicherungen seitens von PatientInnen und deren Angehörigen im Verlauf der Behandlung von soliden Tumorerkrankungen führen.

## 2. Ziel

Die OeGHO hat sich daher zum Ziel gesetzt ihre Position zum Einsatz der molekularen Diagnostik bei soliden Tumorerkrankungen zu definieren. Diese umfasst:

- Eine durch die behandelnde Onkologin / den behandelnden Onkologen definierte Indikation zur Anforderung eines molekularen Profils in Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes
- Die Voraussetzung einer sich aus dem molekularen Profil resultierende therapeutische Konsequenz.
- Eine Qualitätssicherung der molekularen Analyse durch Ringversuche und/oder Akkreditierung der verwendeten Testverfahren.
- Einhaltung der Datensicherheit entsprechend der Datenschutzverordnung und dem Gentechnikgesetz

Das Positionspapier geht nicht spezifisch auf Keimbahnmutationen oder andere humangenetische Abklärungen ein. Da im Rahmen der umfassenden genetischen Testung des Tumors jedoch auch klinisch relevante Informationen zu Keimbahnvarianten aufgefunden werden können, wird eine dahingehende Aufklärung der zu testenden Personen samt Einverständniserklärung empfohlen.

### 3. Molekulargenetische Testung als Teil der Routinediagnostik

Eine Vielzahl von soliden Tumorerkrankungen verlangt vor Einleitung einer systemischen Therapie eine Identifizierung möglicher molekularer Aberrationen (s. Tabelle 1), da diese die Wahl der Behandlung beeinflussen.

Tumorart	Stadium	Molekulare Testung
Mamma-CA	I-IV	ER, PR, HER2 ( <i>HER2/neu; c-erbB2</i> ), in Abhängigkeit von Subtyp und klinischem Stadium: <i>PIK3CA, gBRCA</i> (cave: Typ 2 genetische Analyse nach Gentechnikgesetz), PD-L1
Colon-CA	II	MSI
	IV	<i>RAS, BRAF, MSI</i>
Pankreas-CA	IV	gBRCA (cave: Typ 2 genetische Analyse nach Gentechnikgesetz)
Magen-CA	IV	ERBB2 ( <i>HER2/neu</i> ), MSI, CPS
Bronchus-CA	III-IV	<i>EGFR, ALK, ROS1, RET, MET, BRAF, PD-L1</i>
Melanom	III-IV	<i>BRAF, ROS1</i>
Urothel-CA	IV	PD-L1
Kopf-Hals-Tumore	III/IV	PD-L1
Prostata-CA	IV	BRCA
Ovarial-CA	IV	gBRCA (cave: Typ 2 genetische Analyse nach Gentechnikgesetz), HRD

Tabelle 1: Routinediagnostik molekularer Marker bei soliden Tumoren (exemplarische Darstellung; Datenstand 11/2021; organspezifische Empfehlungen sind einem ständigen Wandel unterzogen, aktuelle evidenzbasierte Empfehlungen sind den entsprechenden Leitlinien zu entnehmen)

Andere Marker sind Tumorart/-gewebe unabhängig und werden als agnostisch bezeichnet: NTRK-Fusion, Mikrosatelliteninstabilität (MSI) bzw. Mismatch-Reparaturdefekt (MMR-d).

Diese molekulare Charakteristik stellt Teil der molekularpathologischen Standarddiagnose dar und sollte zum Zeitpunkt der histopathologischen Diagnosestellung via Reflextestung erstellt werden.

#### 4. Molekulare Diagnostik als Grundlage individueller Therapieansätze

Eine erweiterte individuelle molekulare Charakterisierung kann in behandlungsrefraktären Situationen oder bei seltenen Tumorerkrankungen sinnvoll erscheinen, sofern keine evidenz-basierte Therapieoption zur Verfügung steht. Eine solche molekulare Profilerstellung soll dabei möglichst umfangreich sein, jedenfalls aber Marker der ESCAT Kategorie 1 und 2 (Abb. 1) als Mindestanforderung umfassen. Marker dieser Kategorien gelten als ausreichend evidenzbasiert, um in diesen Situationen einen individuellen Heilversuch zu rechtfertigen. Marker außerhalb der Tier 1 und 2 Kategorie sollten im Idealfall im Rahmen eines molekularen Tumorboards multidisziplinär mit dem/ der HauptbehandlerIn besprochen werden, um einen individuellen Heilversuch zu argumentieren. Eine erweiterte molekulare Testung im Rahmen von individuellen Therapieversuchen sollte jedenfalls nur unter den Rahmenbedingungen eines potentiellen therapeutischen Nutzens durchgeführt werden (Tabelle 2).

	Ready for routine use	Investigational	Hypothetical target	Combination development	
ESCAT evidence tier	I: Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	II: alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	III: alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration  IV: pre-clinical evidence of actionability	V: alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit	X: lack of evidence for actionability

Abbildung 1: ESCAT evidence tier I to V and X (Annals of Oncology, Volume 29, Issue 9, September 2018, Pages 1895–1902)

--	--

Rahmenbedingungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine sinnvolle Therapiealternative</li> <li>- Patient über experimentelle Situation aufgeklärt und ausdrücklich einverstanden (informed consent)</li> <li>- ECOG 0-2</li> <li>- Lebenserwartung &gt; 3 Monate</li> <li>- Nach Möglichkeit Besprechung in einem molekularen Tumorboard</li> </ul>
-------------------	--

Tabelle 2: Rahmenbedingungen der erweiterten molekularen Diagnostik

## 5. Durchführung der molekularen Diagnostik

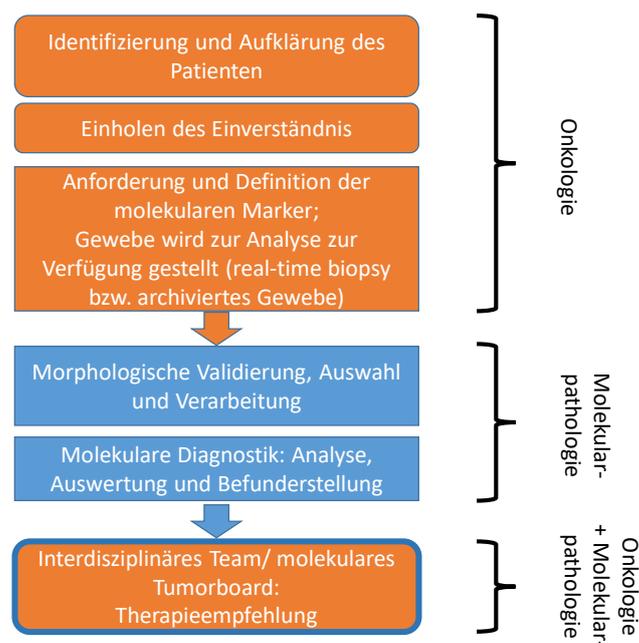


Abbildung 2: Durchführung der molekularen Diagnostik bei soliden Tumoren

Die molekulare Testung ist gut ausgereift und kann an heimischen Zentren rasch durchgeführt werden. Dabei sollte die Testung jeder onkologischen Patientin / jedem onkologischen Patienten unabhängig vom Behandlungsort zugänglich sein. Die Analyse von somatischen Veränderungen an Tumoren wird in der Regel von Instituten für Pathologie durchgeführt, da diese durch ihre Präsenz im Tumorboard technische Fragen und Fragen zur Interpretation beantworten können. Sollte auf Grund der Ergebnisse der Verdacht auf eine

Keimbahnmutation vorliegen, ist eine entsprechende Information und, für eine definitive Abklärung des Verdachtes, eine entsprechende Aufklärung inklusive Einverständniserklärung notwendig. Eine humangenetische Beratung ist empfehlenswert (siehe aktuelle Version des Gentechnikgesetzes). Eine molekulare Testung durch Drittanbieter stellt eine Alternative dar, sofern alle rechtlichen und datenschutztechnischen Voraussetzungen erfüllt werden. In diesem Fall ist die Übermittlung des vollständigen erhobenen Datensatzes für eine korrekte Interpretation der Ergebnisse sinnvoll. Eine Kostenweiterleitung an PatientInnen sollte nach Einhaltung der o.g. Voraussetzungen jedenfalls nicht erfolgen.

## 6. Qualitätssicherung

Zur Analyse genetischer Aberrationen steht häufig mehr als eine geeignete Methode zur Verfügung. Die Auswahl der Methode zur Durchführung der jeweiligen Analyse, z. B. FISH, Einzelgen- oder Gen-Panel-Sequenzierung, Expressionsanalyse, o. a. obliegt dem verantwortlichen Labor. Wir halten es zum jetzigen Zeitpunkt nicht für sinnvoll, die Anwendung einer bestimmten Methodik vorzuschreiben. Entscheidend ist das zeitgerechte Erreichen eines validen Ergebnisses in der jeweiligen Testung, unabhängig von der Methode. Erforderlich sind die regelmäßige Durchführung der spezifischen, molekulardiagnostischen Analysen, die externe Validierung der Analysequalität durch Teilnahme an Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen und eine Akkreditierung bzw. Zertifizierung der Labore [14]. In der Konsequenz führen diese Anforderungen dazu, dass sich die umfassende und innovative Molekulardiagnostik auf geeignete und ausgewiesene Institute für Pathologie konzentrieren sollte. Hier ist der Auf- und Ausbau kooperativer Strukturen erforderlich, die den Arbeitsablauf (siehe Abbildung 2) und die Einhaltung der Qualitätskriterien sichern.

### Literatur

Hannahan et al, Cell 2011;144:646-674.

Mateo et al, Ann Oncol 2018;29:1895–1902.