



Ziele verbinden:  
Gemeinsam für eine  
personalisierte Medizin

## Biomarker in der immunonkologischen Praxis



Informationen zum Pathologiebereich von MSD  
[msdconnect.de/medizin/pathologie/home.xhtml](https://msdconnect.de/medizin/pathologie/home.xhtml)

DE-NON-03120





## INHALT

<b>Biomarker für eine personalisierte Medizin</b> .....	<b>4</b>
<b>Biomarker in der Immunonkologie</b> .....	<b>8</b>
<b>Von der Tumorprobe zur Therapieentscheidung</b> .....	<b>12</b>
<b>PD-L1-Testung im Detail</b> .....	<b>14</b>
<b>dMMR- und MSI-Testung im Detail</b> .....	<b>18</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>26</b>
<b>Glossar</b> .....	<b>28</b>
<b>Referenzen</b> .....	<b>30</b>





## Personalisierte Medizin

Ziel einer personalisierten Onkologie, auch Präzisionsonkologie genannt, ist, jedem Krebspatienten anhand einer umfassenden molekularen, zellulären und funktionellen Analyse seines Tumors eine individualisierte Behandlung anbieten zu können.<sup>1</sup>

### Biomarker als messbare Parameter

Biomarker spielen dabei eine maßgebliche Rolle. Sie können in der Präzisionsonkologie als messbare Parameter und Indikatoren der molekulargenetischen und immunologischen Charakterisierung von Tumorerkrankungen dienen.<sup>2</sup>

## Historie der Biomarker

Die Anwendung von Biomarkern in der Onkologie ist fest mit der Entwicklungsgeschichte neuer Therapiemöglichkeiten verknüpft. Die Erforschung und dadurch das bessere Verstehen der Zusammenhänge zwischen Tumorgenen (Onkogenen) und ihrer krebs erzeugenden Wirkung führten zur Entwicklung sogenannter personalisierter Tumortherapeutika.<sup>2</sup>

### Anfänge in der Onkologie

Die Anfänge der biomarkergestützten Therapieentscheidung findet man Ende der 1990er Jahre mit der Einführung der Testung auf eine HER2-Expression bei Brustkrebs. Von 2015 bis 2019 hat die FDA 60 neue Wirkstoffe gegen 24 verschiedene Krebserkrankungen und 115 Indikationen neu zugelassen. Über die Hälfte aller

### Prädiktion der Ansprechwahrscheinlichkeit

Besonders große Fortschritte wurden bei der Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens auf eine bestimmte medikamentöse Therapie gemacht. So können Biomarker-Testungen helfen, Patienten zu identifizieren, die am wahrscheinlichsten von einer bestimmten Therapie profitieren.<sup>2</sup>

onkologischen Neuzulassungen machen die Therapieeignung von einer Biomarker-Testung vor Therapiebeginn abhängig.<sup>2</sup>

### Tumoragnostische Therapie

Im Jahr 2017 hat die FDA in den USA die erste tumoragnostische Krebstherapie zugelassen.\* Die Behandlung orientiert sich in dem Fall weder an Krebsart und Ursprungsorgan noch an den Gewebeeigenschaften. Stattdessen basiert sie auf dem Nachweis spezifischer molekulargenetischer Veränderungen im Tumor, also rein auf einem Biomarker.<sup>3</sup>



\* Die FDA erließ in den USA für den Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab die Zulassung für Patienten mit soliden Tumoren mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), die bereits vorbehandelt waren und für die keine weiteren etablierten Therapieoptionen bestanden.<sup>3</sup>



## Biomarker-Typen<sup>2</sup>

Biomarker lassen sich je nach Einsatzgebiet in verschiedene Kategorien einteilen. Eine klare Abgrenzung ist jedoch nicht immer möglich, da manche Biomarker Aussagen zu verschiedenen Fragestellungen liefern können. In der Onkologie spielen die prognostischen und prädiktiven Biomarker die größte Rolle.

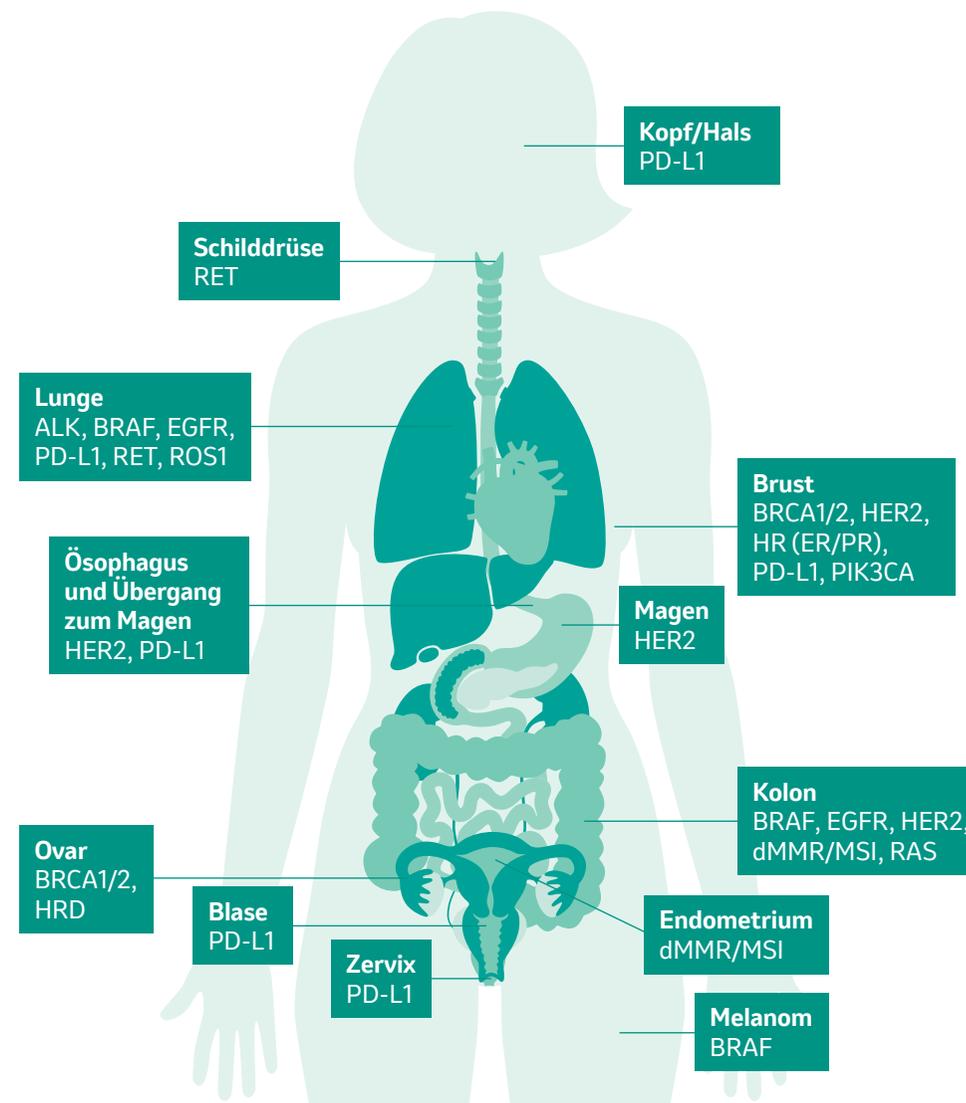
### Biomarker-Typen (definiert nach FDA/NIH)

BIOMARKER-TYP	EINSATZGEBIET
Prognostische Biomarker	Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit eines krankheitsrelevanten Ereignisses, eines Rückfalls oder eines Fortschreitens der Erkrankung
Prädiktive Biomarker	Identifikation von Personen oder Personengruppen, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf ein bestimmtes Medikament ansprechen
Risiko-/Suszeptibilitäts-Biomarker	Anzeige des künftigen Erkrankungsrisikos bei aktuell gesunden Personen
Diagnostische Biomarker	Erkennen oder Bestätigung einer Krankheit oder eines Krankheitssubtyps
Sicherheits-Biomarker	Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit oder das Ausmaß von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem bestimmten Medikament
Pharmakodynamische/Response-Biomarker	Einschätzung einer bestimmten biologischen Reaktion gegenüber dem Medikament
Monitoring-Biomarker	Kontrolle des Krankheits- und Therapieverlaufs; werden wiederholt bestimmt

Tabelle modifiziert von MSD nach Reininghaus S, Oettler D. 2021

## Biomarker für personalisierte Tumortherapeutika

### Beispiele für Tumorentitäten und prädiktive Biomarker<sup>4-6</sup>



Grafik erstellt von MSD nach Angaben aus Leitlinien<sup>4,5</sup> und Fachinformationen<sup>6</sup>



## Biomarker für immunonkologische Tumorthapeutika

In dieser Broschüre liegt der Fokus auf den relevanten Biomarkern in der Immunonkologie. Einige Checkpoint-Inhibitoren sind in Verbindung mit prädiktiven Biomarkern zugelassen, die vor Einsatz der

Therapie bestimmt werden müssen. Für die Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren sind derzeit die folgenden prädiktiven Biomarker von besonderer Bedeutung:

**PD-L1**  
(Programmed Death Ligand-1)

**dMMR (Mismatch-Reparatur-Defizienz)/  
MSI (Mikrosatelliten-Instabilität)**

### Prädiktiver Wert von PD-L1

Immunantworten werden unter anderem über spezifische Kontrollpunkte, sogenannte Checkpoints, reguliert, die von Tumoren unterwandert werden können.<sup>7</sup>

Der Immun-Checkpoint aus PD-1 (Programmed Death Protein-1) und seinen Liganden hat sich als therapeutisches Ziel bei einer Vielzahl von Krebsentitäten bewiesen. Der Rezeptor wird auf der Oberfläche von bestimmten T-Zellen exprimiert und kann mit den beiden Liganden PD-L1 und PD-L2 interagieren.<sup>8</sup>

Verschiedene Tumorarten exprimieren das Protein PD-L1 (und PD-L2). Interagiert PD-L1 nun mit seinem Rezeptor PD-1 auf aktivierten T-Zellen, werden diese inhibiert und zeigen keine antitumorale Aktivität mehr.<sup>7,8</sup>

PD(L)1-Inhibitoren binden am PD-1-Rezeptor bzw. am Liganden PD-L1 und blockieren die Interaktion zwischen PD-1 und dem Liganden PD-L1. So wird die gegen den Tumor gerichtete zytotoxische T-Zellantwort wiederhergestellt.<sup>7</sup>

Die PD-L1-Expression wird abhängig von der Tumorart mit unterschiedlichen Scores angegeben, für die Tumorzellen und auch Immunzellen die Berechnungsgrundlage bilden.

### TPS (Tumor Proportion Score)/TC (Tumor Cells):<sup>9</sup>

Diese Scores berücksichtigen ausschließlich Tumorzellen. Bewertet wird der **prozentuale Anteil** PD-L1-exprimierender, vitaler Tumorzellen relativ zur Gesamtzahl vitaler Tumorzellen.

$$TPS = \frac{\text{Anzahl PD-L1-positiver Tumorzellen}}{\text{Gesamtzahl vitaler Tumorzellen}} \times 100 \%$$

### CPS (Combined Positive Score):<sup>9</sup>

Bei diesem Score werden sowohl Tumorzellen als auch Immunzellen berücksichtigt. Bewertet wird die **Anzahl** PD-L1-exprimierender Tumorzellen und Immunzellen (Lymphozyten, Makrophagen) relativ zur Gesamtzahl vitaler Tumorzellen multipliziert mit 100.

$$CPS = \frac{\text{Anzahl PD-L1-positiver Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen)}}{\text{Gesamtzahl vitaler Tumorzellen}} \times 100$$

### IC-Score (Immune Cell Score):<sup>9,10</sup>

Dieser Score berücksichtigt ausschließlich Immunzellen. Die PD-L1-Expression wird auf die Tumorfläche bezogen. Bewertet wird der **prozentuale Anteil** der Tumorfläche, der durch PD-L1-positive tumorinfiltrierende Immunzellen (Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten, dendritische Zellen) besetzt ist.

$$IC = \frac{\text{PD-L1 positive Immunzellen (Makrophagen, Lymphozyten, dendritische Zellen, Granulozyten)}}{\text{Tumorfläche}} \times 100 \%$$



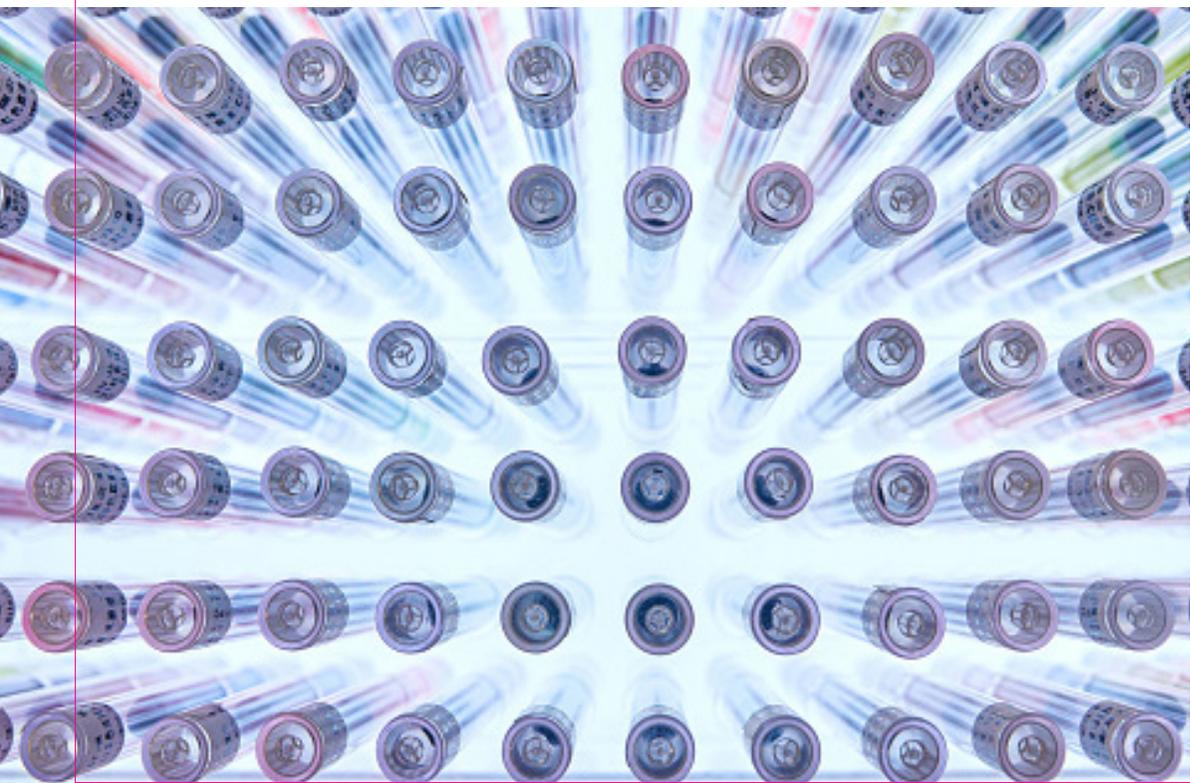
## Prädiktiver Wert von dMMR und MSI

Mikrosatelliten sind repetitive DNA-Sequenzen, die zu Replikationsfehlern neigen. Solche Replikationsfehler werden unter anderem durch das Mismatch-Reparatursystem (MMR) behoben.<sup>11</sup>

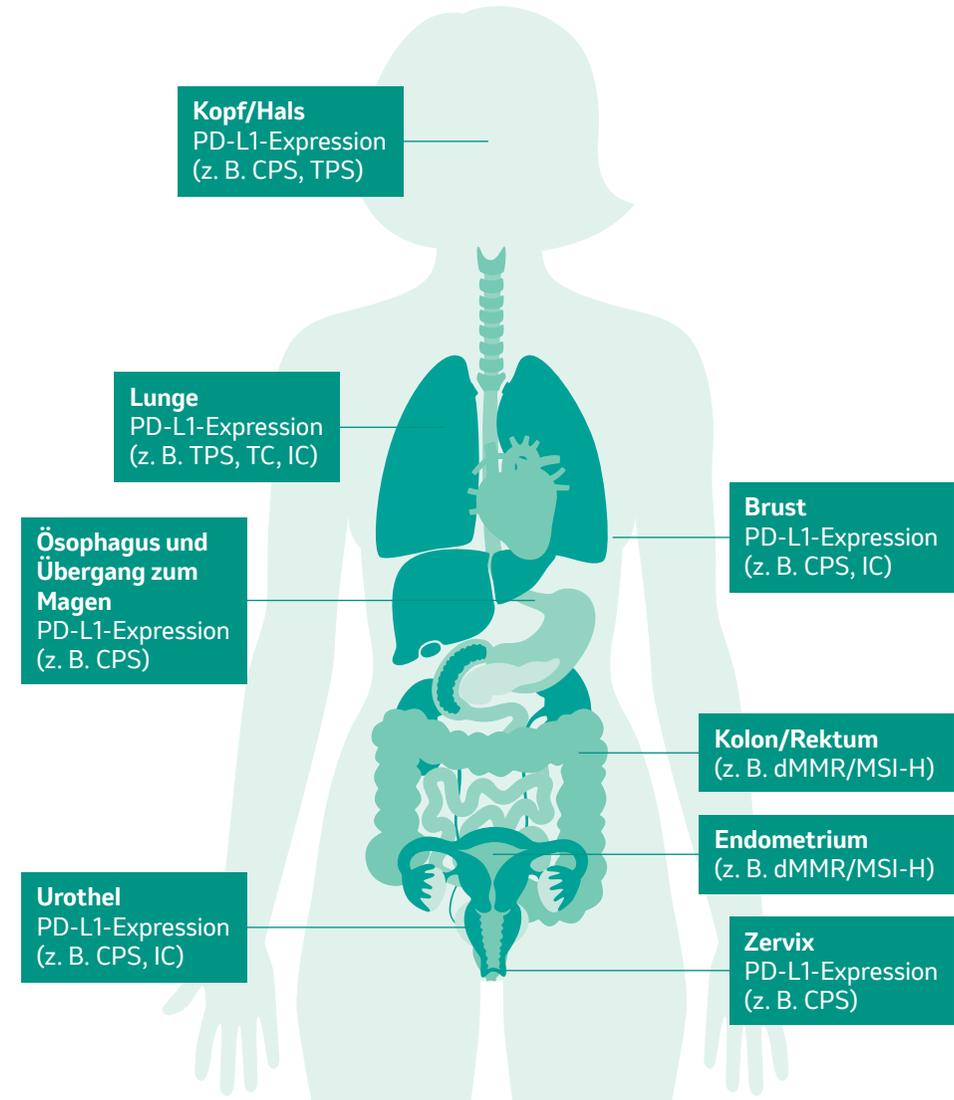
Tumoren mit einer normalen bzw. profizienten MMR (pMMR) gelten in der Regel als mikrosatellitenstabil (MSS). Mutationen in MMR-Genen können zu einem Verlust der Reparaturfähigkeit der MMR-Proteine, einer defizienten MMR (dMMR), führen.<sup>11</sup>

Fehlerhafte MMR-Proteine können zu einer Häufung von Mutationen in Mikrosatelliten und in Folge zu einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) führen, die sowohl hochgradig (MSI-H) als auch niedriggradig (MSI-L) ausfallen kann.<sup>11,12</sup>

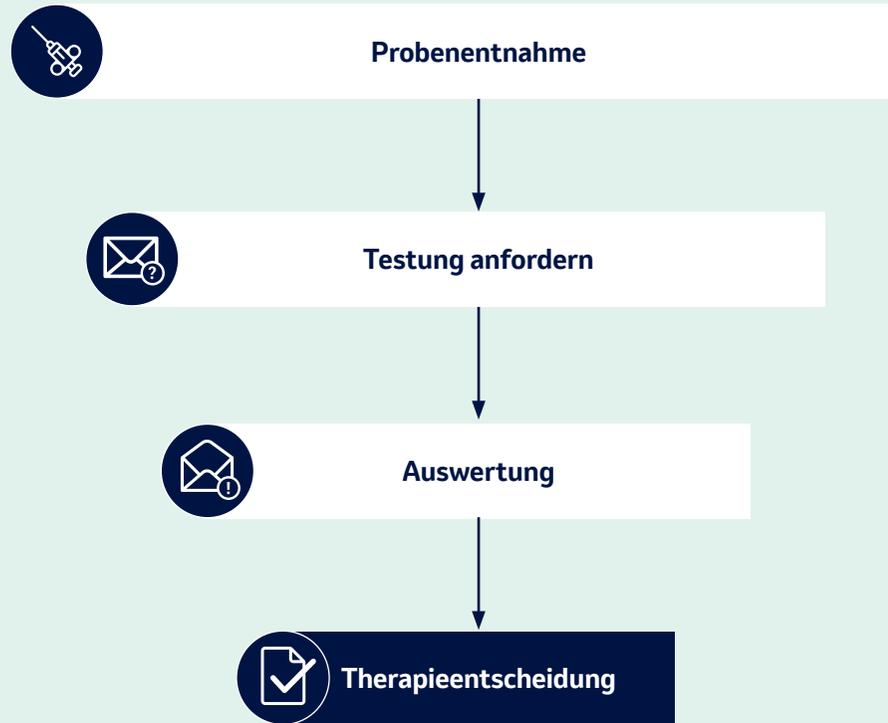
Tumoren, die eine dMMR oder MSI-H aufweisen, reagieren mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf eine Checkpoint-Blockade, da solche Tumoren eine höhere Mutationslast haben und mehr Neoantigene exprimieren, die vom Immunsystem erkannt werden können. Daher können Sie einen Angriffspunkt für immunonkologische Therapien bieten.<sup>13,14</sup>



## Tumorentitäten, bei denen teilweise eine Biomarker-Testung vor Einsatz einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie erforderlich ist (Beispiele)<sup>6</sup>



Grafik erstellt von MSD nach Angaben aus Fachinformationen<sup>6</sup>



Mit Hilfe einer adäquaten Tumorprobe und eines qualitativ hochwertigen Befundberichtes mit transparenter Auswertung der Biomarker-Diagnostik soll eine bestmögliche und patientenzentrierte Therapieentscheidung getroffen werden.<sup>10</sup>

## PD-L1-Testung im Detail

Studien zu PD-(L)1-Inhibitoren zeigten bei bestimmten PD-L1-exprimierenden Tumoren ein deutlich besseres Ansprechen als bei PD-L1-negativen Tumoren. Entsprechend sind manche Zulassungen der Checkpoint-Inhibitoren formuliert.<sup>10</sup>

Die Immunhistochemie (IHC) ist die pathologische Standardmethode zur Detektion von PD-L1.<sup>10</sup>



## Probenentnahme

### Was ist bei der Probenentnahme für die PD-L1-Testung zu beachten?

#### Probenlokalisierung

- Das Probenmaterial kann sowohl aus dem Primärtumor als auch aus Metastasen entnommen werden.<sup>10</sup>
- Klinischen Studien zufolge sind die Unterschiede der PD-L1-Expression zwischen verschiedenen Tumormanifestationen in den meisten Fällen nicht klinisch relevant.<sup>10</sup>

#### Probenalter

- Eine Rebiopsie ist nicht zwingend erforderlich, es kann auch Archivmaterial (bis zu 3 Jahre alt) für eine PD-L1-Testung verwendet werden.<sup>10,14</sup>
- Bei Archivmaterial sollte immer die jüngste Tumormanifestation für die Testung herangezogen werden, da die Variabilität der PD-L1-Expression im klinischen Verlauf über die Zeit und im Vergleich zur primären Tumormanifestation zunimmt.<sup>10</sup>
- Aus diesem Grund kann auch eine Rebiopsie für die PD-L1-Testung sinnvoll sein.<sup>10</sup>

#### Probentyp

- Grundsätzlich sind Formalin-fixierte, Paraffin-eingebettete (FFPE) Tumorproben verwendbar.<sup>10</sup>
- Zytologisches Material kann nur in Form von Zellblöcken verwendet werden und wenn für die Auswertung lediglich Tumorzellen und keine Immunzellen erforderlich sind, also nur für TPS/TC (z. B. beim NSCLC), aber nicht für andere Scorings.<sup>10</sup>
- Ausstriche und Zytospins sollten generell nicht verwendet werden.<sup>10</sup>



## Probenentnahme

### Hinweise zur Qualitätssicherung

Die folgenden Faktoren können das Testergebnis verfälschen und sollten daher vermieden werden:

#### **Probenmaterial ist zu alt**

- Probenmaterial, das älter als 3 Jahre ist, kann zu einer Unterbewertung der PD-L1-Expression führen.<sup>15</sup>

#### **Gewebeprobe wurde nicht sachgemäß vorbereitet**

- Die Proben sollten unbedingt gemäß den Angaben des entsprechenden Assay vorbereitet werden. Dabei ist insbesondere die Fixierungsdauer zu beachten.<sup>10</sup>

#### **Gewebeprobe ist zu klein**

- Zur Bewertung der PD-L1-Färbung sollten idealerweise mindestens 100 vitale Tumorzellen vorhanden sein. Aufgrund der Heterogenität der PD-L1-Expression kann es bei zu kleinen Gewebeproben zu einem falsch-negativen Ergebnis kommen.<sup>10,15</sup>



## PD-L1-Testung anfordern

Eine PD-L1-Testung kann in einer Vielzahl von Laboren und insbesondere in den QuIP®-zertifizierten pathologischen Instituten angefordert werden.

### Befundbericht

Um alle benötigten und gewünschten Informationen zum PD-L1-Status zu erhalten, besprechen Sie sich am besten vorab mit dem Labor bzw. dem Pathologen. Der Befundbericht sollte die folgenden Informationen enthalten:

#### **Angaben zum verwendeten Material<sup>10</sup>**

- Aktuelle Gewebeprobe vs. Archivmaterial
- Biopsie vs. Resektat
- Primärtumor vs. Metastasen
- Bestimmung oder Abschätzung der Zahl der untersuchbaren vitalen Tumorzellen; wenn weniger als 100 vitale Tumorzellen vorhanden waren, sollte dies im Befundbericht vermerkt werden
- Kenntlichmachung der Verwendung von Zellblöcken

#### **Angaben zur Färbung**

- Verwendeter Antikörper und Färbeprotokoll inklusive Geräteplattform<sup>9</sup>
- Nachweis einer membranen Färbung bei Karzinomzellen, allerdings keine Angaben zur Färbeintensität<sup>9,10</sup>

#### **Angaben zum Score<sup>9,10</sup>**

- Das Untersuchungsergebnis sollte entsprechend der auszuwertenden Karzinome und Medikamentenzulassungen angegeben werden, also TPS/TC, CPS oder IC.



Prof. Dr. med. F. Musterfrau  
Onkologisches Institut

Musterstraße 25  
12345 Musterhausen

Pathologisches Institut  
Musterstadt  
Prof. Dr. med. M. Mustermann

Telefon: +49 123 45678-09  
Telefax: +49 123 45678-10  
Befundrückfragen: +49 123 45678-99

www.musterpathologie.de

Eingangsnr.: 123456

Eingangsdatum: 15.02.2022

Ausgangsdatum: 15.02.2022

Patient:in  
XXXX XXXX

Geb.-Datum:  
XX.XX.XXXX

Geschl.:  
m

Sehr geehrte Frau Kollegin,

wir haben an dem bei uns vorliegenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom eine PD-L1- Expression durchgeführt. Das formalinfixierte Biopsat wurde routinemäßig in Paraffin eingebettet. Zur Qualitätssicherung wurde ein Paraffinschnitt mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die PD-L1-Färbung wurde mit dem 22C3 pharm DX Antikörper und der Geräteplattform Dako Autostainer Link 48 durchgeführt. Es zeigten sich im Präparat mehr als 100 vitale Tumorzellen.

Es ergeben sich folgende PD-L1-Expressionswerte:

TPS/TC 15%

IC 10%

CPS 25

Dr. med. Max Mustermann

Fiktiver Befundbericht, Therapieentscheidungen werden vom Arzt für jeden Patienten individuell getroffen.



Bei Fragen und Unklarheiten sollten Onkologen und Pathologen im engen Austausch stehen und jeweils Rücksprache halten.





## dMMR- und MSI-Testung

Bei dMMR/MSI-H handelt es sich um einen Biomarker mit sehr breiter klinischer Bedeutung. Er kann Aussagen zu den folgenden klinischen Aspekten treffen: Krebsrisiko, Prognose und Therapieprädition.<sup>16</sup>

Die Analyse des MMR- und MSI-Status hat sich von der reinen Testung eines erblichen Krebsrisikos hin zum prognostischen und prädiktiven Biomarker mit Relevanz für die Therapieplanung entwickelt. So kann beim metastasierten CRC die Bestimmung von dMMR/MSI-H für die Therapieentscheidung hinsichtlich eines Checkpoint-Inhibitors eine entscheidende Rolle spielen.<sup>6,16</sup>



Beim metastasierten CRC besteht eine enge Korrelation (> 95 %) zwischen dMMR und MSI-H.<sup>16</sup>

Sollten sich Ergebnisse, wie sie aktuell bereits zur PD-1-Inhibition beim metastasierten CRC vorliegen, so auch bei anderen Tumoren mit dMMR/MSI-H zeigen, könnte sich der MSI-Status zu einem wichtigen Tumorbio marker mit prädiktiver Bedeutung für eine mögliche Immuntherapie bei weiteren Tumorentitäten entwickeln.<sup>16</sup>

**Aufgrund von Studiendaten wird beim Kolorektalkarzinom eine grundsätzliche Testung auf dMMR/MSI-H empfohlen.<sup>16</sup>**



## Probenentnahme<sup>16</sup>

### Was ist bei der Probenentnahme für die MMR/MSI-Testung zu beachten?

Sämtliche Testmethoden setzen hohe Standards voraus.

#### Probenalter

- Es sollte auf möglichst frisches und ausreichend fixiertes Gewebe zurückgegriffen werden.
- Bei Zweifel, z. B. bei Heterogenität oder zu geringer Menge des Materials, kann auch eine Befundüberprüfung am OP-Präparat sinnvoll sein.

#### Probentyp

- Biopsien und Abradate sind Resektaten vorzuziehen. Die Probenqualität bei Biopsien ist meist besser, während bei Resektaten das Risiko fixationsbedingter Färbeartefakte besteht.





## dMMR/MSI-Testung anfordern

Beim Kolorektalkarzinom wird eine Primärtestung auf dMMR/MSI-H, also bereits bei Erstdiagnose und vor Therapieeinleitung, empfohlen.<sup>1</sup>

Die **Immunhistochemie (IHC)** wird von den Fachgesellschaften (AWMF, ISGyP und ESMO) als primäre Testmethode favorisiert. Die IHC ist **schnell (< 24 h)**, **breit verfügbar**, ermöglicht die **Beurteilung bei kleinsten Partikeln und Heterogenität (in-situ)** und ist **etablierter Bestandteil des Routineworkflows**.<sup>16</sup>

### Schrittweise Analyse basierend auf der Immunhistochemie<sup>16</sup>

Die Immunhistochemie (IHC) ist die primäre Methode zur Feststellung des MMR-Status. Mit ihr lässt sich der Funktionsverlust in einem der wesentlichen Mismatch-Reparaturgene (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) als ein Ausfall der Immunreaktion in den Tumorzellkernen nachweisen.

Zur initialen immunhistochemischen Untersuchung können auch nur zwei Marker eingesetzt werden, nämlich PMS2 und MSH6.

**Hintergrund:** MLH1 bindet an PMS2 und MSH2 an MSH6. Bei Ausfall eines Bindungspartners kommt es typischerweise auch zum Ausfall des anderen Bindungspartners.

### Eine dMMR liegt vor, wenn

- ein kongruenter Ausfall von MLH1/PMS2 oder MSH2/MSH6 besteht oder
- ein isolierter Ausfall von PMS2 oder MSH6 vorliegt.

## Empfohlener Testalgorithmus zu dMMR/MSI-H-Analyse

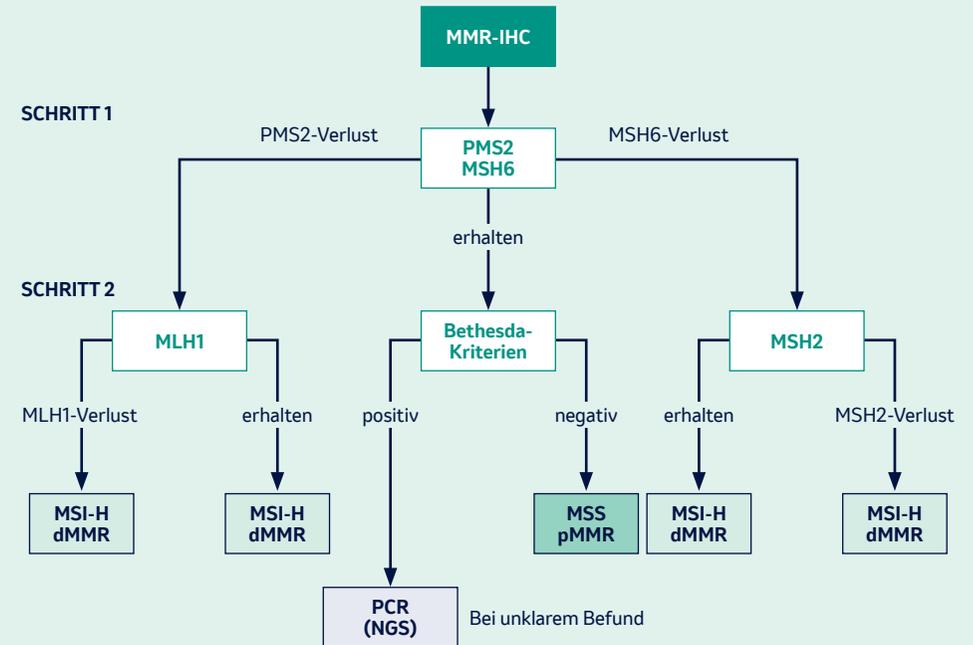


Abbildung modifiziert von MSD nach Rüschoff et al. 2021





Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zur Feststellung von MSI wird im Allgemeinen nur bei unklarem Befund der IHC eingesetzt.

In Einzelfällen kann auch das Next Generation Sequencing (NGS) zur MSI-Analyse eingesetzt werden. Hier sind die Auswertekriterien und -algorithmen jedoch sehr unterschiedlich und noch nicht standardisiert.

### Befundbericht<sup>16</sup>

Um alle benötigten und gewünschten Informationen zum dMMR/MSI-Status zu erhalten, besprechen Sie sich am besten vorab mit dem Labor bzw. dem Pathologen. Der Befundbericht sollte die folgenden Informationen enthalten:

#### Art des untersuchten Materials

- Biopsie vs. Abrasio vs. Resektat

#### Testverfahren

- IHC: Antikörper mit verwendeten Klonen
- PCR: Testmethode ggfs. mit enthaltenen Mikrosatellitenmarkern/-panel
- NGS: s. allg. Empfehlungen und Richtlinien der entsprechenden Fachgesellschaften<sup>17</sup>

#### Angaben zum Untersuchungsergebnis

##### pMMR

Expression aller MMR-Proteine nachweisbar

##### dMMR

Verlust von mindestens 1 MMR-Protein (MLH1 oder MSH2 oder MSH6 oder PMS2)

IHC  
MMR-Test-  
ergebnisse<sup>18,19</sup>

##### MSS

Keiner der Mikrosatelliten-Marker zeigt Instabilität

##### MSI-L

Instabilität in 1 oder 1 - 29 % der Mikrosatelliten-Marker

##### MSI-H

Instabilität in  $\geq 2$  oder  $\geq 30$  % der Mikrosatelliten-Marker

PCR  
MSI-Test-  
ergebnisse<sup>18,19</sup>

Bei Nachweis einer dMMR sollte im Befundbericht festgehalten werden, dass das Malignom einem Neoplasma vom „mikrosatelliteninstabilen Typ“ entspricht, obwohl die MSI nicht direkt geprüft worden ist, aber in dMMR-Tumoren mit de facto 100 %iger Wahrscheinlichkeit vorliegt. Dies ist vor allem bei Vorliegen eines CRC gegeben (Korrelation MSI-H und dMMR > 95 %).<sup>16</sup>



### Abschließende Interpretation<sup>16</sup>

- prädiktive Bedeutung: Indikation für Checkpoint-Inhibitor-Therapie; Ansprechen auf Chemotherapie
- Prädisposition: Lynch-Syndrom (Testung unabhängig von Alter u. Tumorstadium)
- prognostische Bedeutung: tumorabhängig (optional)



Wichtig ist der enge Austausch mit dem Pathologen, um Unklarheiten auszuräumen und alle benötigten und gewünschten Informationen zum MMR/MSI-Status zu erhalten



Prof. Dr. med. F. Musterfrau  
Onkologisches Institut

Musterstraße 25  
12345 Musterhausen

Pathologisches Institut  
Musterstadt  
Prof. Dr. med. M. Mustermann

Telefon: +49 123 45678-09  
Telefax: +49 123 45678-10  
Befundrückfragen: +49 123 45678-99

www.musterpathologie.de

Eingangsnr.: 123456

Eingangsdatum: 23.02.2022

Ausgangsdatum: 24.02.2022

Patient:in  
XXXXXXXX

Geb.-Datum:  
XX.XX.XXXX

Geschl.:  
w

Sehr geehrte Frau Kollegin,

im Folgenden die Ergebnisse der pathologischen Untersuchung:

**Klinische Angaben: Kolorektalkarzinom T3b N0 M1b**

**Zugesandt wurde:**

Biopsate eines schlecht differenzierten Kolorektalkarzinoms.

**Histologie/Beurteilung:**

Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa (T3); Grading: schlecht differenziertes Adenokarzinom des rektalen Kolons (G3)

**Erweiterte Immunhistochemische Untersuchungen:**

Zudem wurde immunhistochemisch untersucht, ob eine Mikrosatelliteninstabilität vorliegen könnte. Der Tumor zeigt einen Verlust der Mismatch-Reparaturgene MLH1 und PMS2. Die Marker MSH2 und MSH6 wurden kräftig exprimiert.

Aus immunhistochemischer Sicht ist eine Mikrosatelliteninstabilität des Karzinoms mit 95%-iger Sicherheit anzunehmen.

Fiktiver Befundbericht, Therapieentscheidungen werden vom Arzt für jeden Patienten individuell getroffen.

TEST	AUSWERTUNG	VORTEILE	NACHTEILE
IHC	MMR-Status (profizient oder defizient) durch Protein-Expression <sup>16</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schnell, einfach, allgemein verfügbar, kostengünstig<sup>11,16</sup></li> <li>• mit hohem Maß an Übereinstimmung mit PCR bei vielen Tumorarten<sup>11</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abweichungen können wegen ungetesteter Proteine übersehen werden.<sup>11</sup></li> <li>• Färbung kann in der Tumorprobe heterogen sein, was zu einer schlechteren Reproduzierbarkeit führen kann.<sup>11</sup></li> </ul>
PCR	MSI-Status durch DNA-Analyse <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wird als „Gold-Standard“ für die Testung auf MSI-H betrachtet<sup>11</sup></li> <li>• gute Reproduzierbarkeit zwischen Testzentren<sup>11</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aufwendig<sup>11</sup></li> <li>• Vergleich mit gesundem Gewebe notwendig<sup>11</sup></li> </ul>
NGS	MSI-Status durch DNA-Analyse <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Durchsatzrate ermöglicht die gleichzeitige Untersuchung vieler Mikrosatelliten/Biomarker<sup>18</sup></li> <li>• ermittelt weitere Mutationen, die für die Therapieentscheidung relevant sein können (z. B. KRAS, BRAF)<sup>20</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kann Varianten mit unbekannter klinischer Bedeutung aufzeigen<sup>21</sup></li> </ul>



Zusammenfassend sprechen die Daten für eine primäre Testung des Kolorektalkarzinoms. Als Arzt erhalten Sie mit dem dMMR/MSI-H-Befund nicht nur die Information, ob der Einsatz eines Checkpoint-Inhibitors angezeigt ist, sondern auch weitere prognostische und prädispositionsbedingte Aspekte, die Sie bei der Therapieentscheidung und Patientenberatung unterstützen.<sup>16</sup>

# ABKÜRZUNGEN

<b>ALK</b> =	anaplastische Lymphomkinase
<b>AWMF</b> =	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BRAF</b> =	B-Raf Proto-Onkogen
<b>BRCA</b> =	Breast Cancer gene
<b>CPS</b> =	Combined Positive Score
<b>CRC</b> =	Kolorektalkarzinom
<b>dMMR</b> =	Mismatch-Reparatur-Defizienz
<b>DNA</b> =	Desoxyribonukleinsäure
<b>EGFR</b> =	Epidermal-Growth-Factor-Rezeptor
<b>ER</b> =	Östrogenrezeptor
<b>ESMO</b> =	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b> =	Food and Drug Administration
<b>FFPE-Gewebe</b> =	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
<b>GIST</b> =	Gastrointestinale Stromatumoren
<b>HER2</b> =	Human-Epidermal-Growth-Rezeptor 2
<b>HR</b> =	Hormonrezeptor
<b>HRD</b> =	Homologe Rekombinationsdefizienz
<b>IC-Score</b> =	Immun Cell Score
<b>IHC</b> =	Immunhistochemie
<b>ISGyP</b> =	International Society of Gynecological Pathologists
<b>KIT</b> =	Tyrosinkinase KIT
<b>MLH1</b> =	MutL Homolog 1
<b>MMR</b> =	Mismatch-Reparatur
<b>MSH2</b> =	MutS Homolog 2
<b>MSH6</b> =	MutS Homolog 6
<b>MSI</b> =	Mikrosatelliten-Instabilität
<b>MSI-H</b> =	hohe/hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität
<b>MSI-L</b> =	niedrige Mikrosatelliteninstabilität
<b>MSS</b> =	mikrosatellitenstabil
<b>NIH</b> =	National Institutes of Health
<b>NGS</b> =	Next Generation Sequencing
<b>OP</b> =	Operation
<b>PDGFR</b> =	Platelet-Derived Growth Factor-Rezeptor
<b>PCR</b> =	Polymerase-Kettenreaktion
<b>PD-1</b> =	Programmed Cell Death Protein 1
<b>PD-L1</b> =	Programmed Cell Death 1 Ligand 1
<b>pMMR</b> =	profiziente Mismatch-Reparatur
<b>PMS2</b> =	Postmeiotic Segregation Increased 2
<b>PR</b> =	Progesteronrezeptor

<b>QuIP</b> =	Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie
<b>RAS</b> =	Rat sarcoma
<b>RET</b> =	Rezeptor-Tyrosinkinase
<b>ROS1</b> =	ROS Proto-Onkogen 1
<b>TC</b> =	Tumor Cells
<b>TPS</b> =	Tumor Proportion Score

<b>Abrasio</b>	Diagnostische oder therapeutische Ab- oder Ausschabung von Körpergewebe (= Abradat).
<b>Biomarker</b>	Objektiv erkenn- und bestimmbar biologisches Merkmal (Protein, Enzym, Hormon), das auf einen Krankheitszustand hinweist (z. B. Tumormarker) oder als unverwechselbares physiologisches Kennzeichen dient (z. B. Blutgruppe)
<b>Biopsie</b>	Entnahme einer Gewebeprobe (= Biopsat) am Patienten. Diese kann beispielsweise durch Punktion mit einer Hohlnadel oder Exzision mit dem Skalpell erfolgen und dient zur histologischen (Gewebe), zytologischen (Zellen) oder molekulargenetischen Untersuchung. Es gibt verschiedene Biopsie-Formen: Feinnadelbiopsie, Knipsbiopsie, Stanzbiopsie, Aspirationsbiopsie, Bürstenbiopsie, transbronchiale Zangenbiopsie und endoskopische Polypektomie.
<b>Checkpoint-Inhibitoren (auch Immuncheckpoint-Inhibitoren)</b>	Inhibitoren, die an Immun-Checkpoints wie PD-1, PD-L1 oder CTLA-4 binden und diese blockieren. Dadurch kann die Immunevasion der Tumorzellen aufgehoben werden, wodurch sie wieder von Immunzellen erkannt und angegriffen werden können.
<b>DNA-Mismatch-Reparatur</b>	Eine Form der DNA-Reparatur, bei der Mismatches (Basenfehlpaarungen) sowie Insertionen und Deletionen korrigiert werden. Dabei wird der DNA-Abschnitt, der die falsche Base enthält, entfernt und die Lücke aufgefüllt.
<b>Genpanel</b>	Dient zur Analyse der Expression, des Methylierungsstatus oder der genetischen Varianten von Kandidatengenen. Es kommt bei definierten Fragestellungen in der Diagnostik erblicher Krankheiten sowie in pharmakogenetischen und pharmakogenomischen Analysen zum Einsatz. Beispiel: Abschätzung der Effektivität bzw. Toxizität einer definierten Therapie.
<b>Immunhistochemie (IHC)</b>	Mit dieser Methode können Proteine oder andere Antigene (z. B. Tumorantigene) auf oder in Zellen und Geweben in histologischen Präparaten sichtbar gemacht werden. Die Markierung erfolgt über hochspezifisch an die zu detektierenden Antigene bindende Antikörper. Die Visualisierung erfolgt über Immunfluoreszenz oder enzymatische Farbreaktionen.
<b>Lynch-Syndrom (oder: Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom)</b>	Autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einem deutlich erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome und weitere Tumorerkrankungen durch mutationsbedingte Störungen im Reparaturmechanismus der DNA. Die Erkrankung wird in der Regel durch Tumorentfernung, evtl. Chemotherapie behandelt. Familienmitglieder dieser Patienten sollten genetisch getestet, gesunde Träger der Mutation regelmäßig koloskopiert werden.
<b>Next Generation Sequencing (NGS)</b>	DNA-Sequenzierung mittels verschiedener Verfahren, die durch parallele Anordnung der Sequenzierungsvorgänge die schnelle Bestimmung des gesamten Genoms oder Teile (z. B. aller Exone) ermöglichen.

<b>Polymerase-Kettenreaktion (PCR)</b>	Molekularbiologisches Verfahren, bei dem selektiv DNA-Abschnitte vermehrt werden. Aus geringen DNA-Mengen ( $10^{-9}$ - $10^{-15}$ g) wird ein definierter DNA-Abschnitt durch mehrmalige Wiederholung aller Reaktionsschritte exponentiell amplifiziert. Diese amplifizierten DNA-Abschnitte werden dann nachgewiesen (z. B. Gelelektrophorese, DNA-Sequenzierung) oder für andere gentechnische Zwecke genutzt.
<b>Resektion Zytodiagnostik</b>	Operative Entfernung eines (kranken) Organteils (= Resektat) zur Untersuchung von Zellen aus Körperhöhlen, Organen oder Körperflüssigkeiten für die Diagnose von malignen Veränderungen oder Entzündungen. Resektate werden durch Abstrich, Sedimentation oder Biopsie gewonnen und als Ausstrichpräparat oder Gewebeschnitt (Dünnschichtpräparate) aufbereitet. Die Diagnostik erfolgt mit molekularbiologischen und immunzytochemischen Methoden, z. B. mit Biomarkern.
<b>Zytospin (oder: Zytozentrifuge)</b>	Zentrifuge zum Aufbringen von Zellen aus einer Suspension auf einen Objektträger.

