

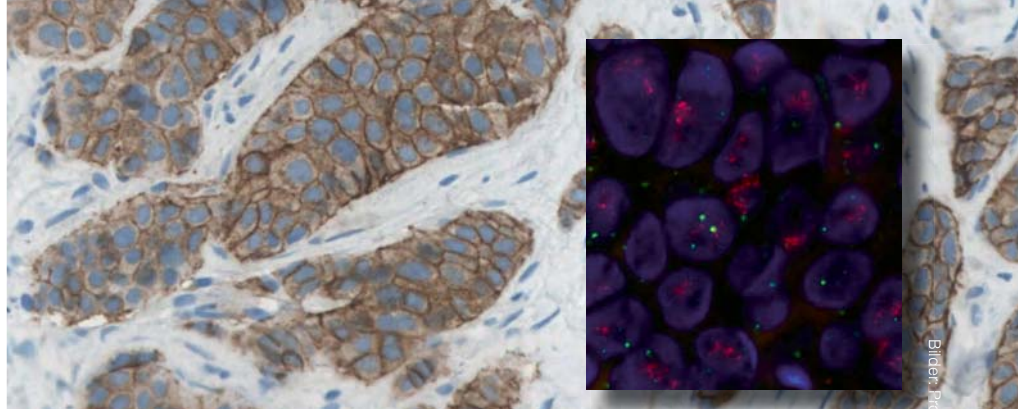
## CDX für alle!

von Prof. Dr. Christopher Poremba

Rasante und bahnbrechende Fortschritte bei der Entwicklung zielspezifischer Krebstherapeutika und der Entdeckung von molekularen Biomarkern für die Therapieprädiktion haben uns dem Streben nach einer auf bestimmte Patientenkollektive zugeschnittenen, individualisierten Krebsmedizin ein gutes Stück nähergebracht. Die Pathologen und Laborärzte konnten rasch und qualitätsgesichert die entsprechenden molekular diagnostischen Leistungen flächendeckend anbieten.

Leider ist das deutsche Gesundheitssystem deutlich weniger fortschrittlich: Insbesondere die gesetzlichen Krankenkassenversicherungen halten diagnostische Innovationen sowohl aus dem EBM in der ambulanten Versorgung als auch aus den DRGs in den Krankenhäusern heraus. Leidtragende sind die nicht privat versicherten Tumorpatienten, denen die Fortschritte der individualisierten Diagnostik und Therapie vorenthalten werden. Dies trotz der Tatsache, dass durch vergleichsweise preiswerte, molekularpathologische Untersuchungen vor Beginn einer Therapie dem Gesundheitswesen hohe Kosten und den betroffenen Patienten wenig erfolgversprechende Behandlungen mit womöglich gravierenden Nebenwirkungen erspart werden könnten.

Ist das schon ein Vorgeschmack auf die von der Politik gern propagierte „Kopfpauschale“ oder „Bürgerversicherung“, die die befürchtete Zweiklassen-Medizin in Deutschland durch Drittklassigkeit für Alle ersetzen soll? Das Potenzial der *Companion Diagnostics* (CDX) zu missachten ist vor allem eine Missachtung der Wünsche und Hoffnungen unzähliger Tumorpatienten.



Bilder: Prof. Dookhonn-Dworniczak

## Companion Diagnostics in der Onkologie

# Neue Basis selektiver Therapien

**Immer mehr Krebsmedikamente dürfen nur dann eingesetzt werden, wenn ein positiver Nachweis der molekularen Zielstrukturen erfolgte. Das Methodenspektrum reicht von der Immunhistochemie bis zum *Next Generation Sequencing* (NGS).**

Die klassische Diagnostik von Tumorerkrankungen basiert auf klinischen und histopathologischen Befunden. Sie wird aber mittlerweile um eine molekulare Tumorklassifikation erweitert, deren Charakteristika als prognostische und prädiktive Biomarker wertvoll sind und als Basis für eine selektive Krebstherapie dienen.

Auf Vorschlag der Europäischen Kommission spricht man daher auch von „therapiebegleitenden Diagnostika“, englisch *Companion Diagnostics* (CDX). Sie gehören zu den wichtigsten Bausteinen der individualisierten Medizin, denn anhand der Ergebnisse kann der behandelnde Arzt vorhersagen, ob eine gegen bestimmte Zielmoleküle gerichtete Therapie (*targeted therapy*) wirksam sein wird oder nicht.

### HER2-Test – der Klassiker

Das wohl bekannteste Beispiel für CDX ist der HER2-Test, der ursprünglich bei Brustkrebs, inzwischen aber auch beim fortgeschrittenen Magenkarzinom eingesetzt wird. Für beide Tumorentitäten ist die Behandlung mit *Trastuzumab* nur nach einem positiven prätherapeutischen Testresultat am Tumorgewebe zulässig.

Man weist eine Vermehrung der Genkopien oder eine Überexpression des HER2-Proteins nach. Nur wenn dieser Rezeptor für krebsfördernde Wachstumsfaktoren in überhöhter Menge vorliegt, kann der inhibierende monoklonale Antikörper *Trastuzumab* das maligne Zellwachstum stoppen. Andernfalls ist er wirkungslos.

Im Bild oben ist die Überexpression an einer Braunfärbung in der Immunhistochemie zu erkennen. Die FISH-Technik beweist eine massive Vermehrung der HER2-Genkopien pro Zelle (rote Punkte); das Chromosom 17 (grüne Punkte) leuchtet dagegen zweimal pro Zelle auf.

Die Zahl bekannter Mutationen mit Über- oder Unterexpression der entsprechenden Gene wächst rapide. Dank der Kenntnis dieser Zielstrukturen war es möglich, potenzielle Inhibitoren zu entwickeln, von denen sich inzwischen viele in der klinischen Anwendung befinden.

### CML und GIST

*Imatinib* wird als Tyrosinkinaseinhibitor zur Blockade der ATP-Bindungsstelle im bcr/abl-Komplex eingesetzt. Ursprünglich in der Hämatonkologie zur Behandlung

### QIASymphony RGQ and artus assays



der chronisch myeloischen Leukämie zugelassen, erwies sich der Wirkstoff auch als eines der potentesten Medikamente zur Behandlung von Risikopatienten mit Gastrointestinalen Stromatumoren (GIST). Die charakteristischen molekularen Veränderungen der GIST sind C-KIT- oder PDGFRa-Mutationen, die ebenso wie bcr/abl als Zielstruktur für eine Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren geeignet sind.

Studien haben gezeigt, dass in diesen Tumoren eine sehr exakte Bestimmung der Mutation in den Zielgenen erforderlich ist, um den geeigneten Tyrosinkinaseinhibitor in passender Dosierung zu wählen. Neben *Imatinib* stehen Multi-kinaseinhibitoren wie *Sunitinib* zur Verfügung; diese finden ihren Einsatz bei Tumoren, die entweder auf *Imatinib* von vornherein schlecht ansprechen oder im Therapieverlauf Resistenzen entwickeln, die mit einem spezifischen Mutationsspektrum vergesellschaftet sind.

#### Kolorektales Karzinom

Wie bei der bcr/abl-Kinase und der C-KIT-Rezeptorkinase handelt es sich auch bei den EGF-Rezeptoren um übergeordnete Regulatoren, deren Hemmung eine In-

aktivierung nachgeschalteter Signalwege bewirkt. Für den EGF-Rezeptor konnte schon sehr früh gezeigt werden, dass sich durch die Hemmung der Ligandenbindung ein Wachstumsarrest in den Tumorzellen erreichen lässt.

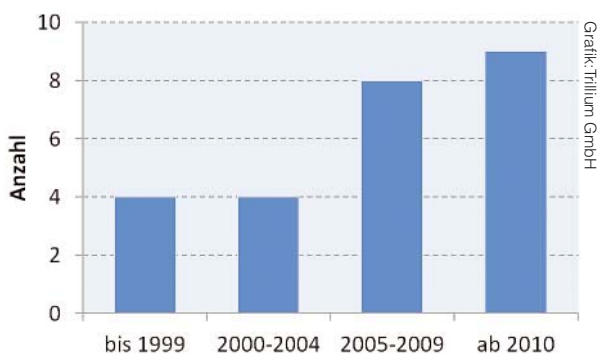
Blockierende monoklonale Antikörper wie *Cetuximab* und *Panitumumab* werden in Kombination mit einer Radiochemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom (KRK) im metastasierten Stadium eingesetzt. Die Medikamente können ihre Wirkung jedoch nur entfalten, wenn die nachgeschalteten Gene des Signalweges nicht mutiert vorliegen. Dazu gehören nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse die Gene *KRAS*, *BRAF* und *NRAS*.

Wenngleich die S3-Leitlinie für KRK bislang nur die Bestimmung des Mutationsstatus von *KRAS* vorsieht, sollten bei Vorliegen einer Wildtypsequenz von *KRAS* auch die nachgeschalteten Gene *BRAF* und *NRAS* untersucht werden; liegen Mutationen in mindestens einem Gen vor, dann ist ein Therapieversagen wahrscheinlich.

#### Lungenkarzinome

Zur Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) kommen

ebenfalls Kinaseinhibitoren zum Einsatz, wenn zuvor eine Mutation im EGF-Rezeptorgen nachgewiesen wurde. *Gefitinib* oder *Erlotinib* sind allerdings im Gegensatz zum KRK nur bei mutiertem EGFR wirksam. Wie beim KRK werden auch bei NSCLC prätherapeutisch die *Hotspot*-Mutationen bestimmt, nachdem zuvor im Gewebeschnitt mittels Mikrodissektion die Tumorregion isoliert wurde.



Die Zahl der Medikamente, für deren Verabreichung in Deutschland ein diagnostischer Test (CDX) zwingend vorgeschrieben ist, steigt beständig. Derzeit sind es 25, davon 22 für Malignome (neun für Brustkrebs, sieben für Leukämien und Lymphome und sechs für andere Krebsarten). Quelle: Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (Stand August 2013).

Choose QIAGEN for your molecular diagnostics:

- Detection of STIs
- Blood-borne virus testing
- Women's health diagnostics
- Healthcare-associated infections

Find out more at [www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq](http://www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq)

Trademarks: QIAGEN®, QIASymphony®, artus®, Rotor-Gene® Q, (QIAGEN Group). For up-to-date licensing information and product-specific disclaimers, see the respective QIAGEN kit handbook or user manual (available at [www.qiagen.com](http://www.qiagen.com), from QIAGEN Technical Services, or your local distributor). © QIAGEN 2013, all rights reserved.



Im EGF-Rezeptorgen sind ebenfalls Resistenzmutationen, beispielsweise T790M, bekannt, die eine Bindung der Tyrosinkinaseinhibitoren verhindern. EGFR-Mutationen findet man in 15 bis 20 Prozent und KRAS-Mutationen in etwa 25 Prozent der NSCLC. Ein gleichzeitiges Vorkommen beider Mutationen konnte bislang interessanterweise noch nicht beobachtet werden.

Als neues zielgerichtetes Medikament wurde erst im letzten Jahr *Crizotinib* zur Therapie der NSCLC zugelassen. Eine chromosomale Umlagerung mit Inversion auf Chromosom 2p führt zu einem Fusionsonkogen (EML4-ALK) mit einer intrazellulären Kinase-Domäne von ALK. Dieses Gen wurde ursprünglich in anaplastischen Lymphomen nachgewiesen.

Wiederum besteht der therapeutische Ansatz in einer Hemmung der Tyrosinkinaseaktivität, in diesem Fall der ALK-Ty-

rosinkinase. Die Gruppe der Patienten mit dieser genetischen Veränderung, die von der Therapie profitieren, ist klein; sie dürfte bei etwa 5 Prozent aller NSCLC liegen.

### Malignes Melanom

Als letztes Beispiel einer zielgerichteten Therapie mit begleitendem Diagnostikum sei der BRAF-Inhibitor *Vemurafenib* genannt, der beim malignen Melanom zum Einsatz kommt. In etwa 50 Prozent aller malignen Melanome der Haut findet man eine Mutation im *BRAF*-Gen-Exon 15, während acrale, mukosale und Melanome der Uvea lediglich in 15 Prozent, 5 Prozent und weniger als 1 Prozent mutiert sind. Für den Einsatz des Medikaments ist seit Februar 2012 der Nachweis einer BRAF-V600-Mutation zwingend vorgeschrieben. Weitere Mutationen, die beim malignen Melanom eine Rolle spielen, kommen im NRAS- und C-KIT-Gen vor.

### Escape-Mechanismen

Alle in diesem Beitrag aufgeführten Beispiele zeigen, dass zielgerichtete Krebstherapien bereits klinischer Alltag geworden sind. Dennoch treten die zunächst mit Euphorie erwarteten Therapieerfolge nicht immer ein. Dem liegen ganz unterschiedliche Mechanismen zugrunde, vor allem aber die Resistenzentwicklung durch Mutationen, die unter der Behandlung manifest werden und die Tumorzellen in einen sogenannten Escape-Mechanismus bringen. Das Tumorstadium kann dann nicht mehr gestoppt werden.

Für alle genannten Tumorentitäten sind diese Mechanismen bekannt. Wesentlich ist jedoch die Frage, ob die ursächlichen Mutationen unter der Therapie entstehen oder bereits zum Zeitpunkt der Diagnose im Tumor vorhanden sind, ohne dass sie detektierbar wären.

Roche

## cobas z 480 – vollautomatisierte Plattform für Companion Diagnostics

Für die individualisierte Therapie beim Lungenkrebs, Darmkrebs bzw. malignen Melanom bietet Roche folgende drei Tests an:

### cobas® EGFR Mutation Test

- ARMS-PCR: allelspezifische PCR für hochsensitiven Mutationsnachweis auch bei wenig Tumormaterial
- bis zu 36 Befunde aus einem Test-Kit
- FDA, EMA und NICE zugelassen
- deutlich höhere Sensitivität im Vergleich zum Sanger-Sequenzierungs-Verfahren
- Nachweis von 41 klinisch relevanten Mutationen in 4 Exons
- Ergebnis innerhalb eines Tages aus vorhandenem Tumorblock



### cobas® KRAS Mutation Test

- bis zu 38 Befunde aus einem Test-Kit
- Nachweis von 21 Mutationen auf den Kodons 12, 13, 61
- TaqMelt-PCR: mutierte DNA wird bevorzugt amplifiziert
- 99,4% aller klinisch relevanten Mutationen nachweisbar
- hohe Sensitivität: 100 mutierte Kopien reichen aus
- Gesamttumorgehalt von nur 10% ausreichend
- Ergebnis innerhalb eines Tages aus vorhandenem Tumorblock

### cobas® BRAF Mutation Test

- bis zu 38 Befunde aus einem Test-Kit
- TaqMan-PCR: Realtime-PCR
- Erster FDA- und EMA zugelassener, klinisch validierter Test
- Workflow aus Präanalytik, PCR und Auswertung komplett CE-IVD-zertifiziert
- höhere Sensitivität und Zuverlässigkeit als Sanger-Sequenzierungs-Verfahren
- detektiert auch V600K, E2 und D
- auch zugelassen für BRAF-Nachweis in papillärem Schilddrüsenkrebs
- Ergebnis innerhalb eines Tages aus vorhandenem Tumorblock

Roche ist in der einzigartigen Position, Spitzenexpertise aus den Bereichen Diagnostik und zielgerichtete Therapie unter einem Dach zu vereinen (siehe auch S. 128).

### Kontaktinformation

Roche Diagnostics Deutschland GmbH • Dr. Marcel Jung • Tel. 0621/759-4354 • marcel.jung.mj1@roche.com • www.roche.de

### High performance with Rotor-Gene® Q MDx and artus® assays



artus assays on the Rotor-Gene Q MDx provide:

- High sensitivity
- High multiplexing capacity
- Workflow consolidation
- Parallel parameter cycling

Find out more at [www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq](http://www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq)



### Next Generation Sequencing

Die hochsensitiven Sequenzieretechniken im Hochdurchsatzverfahren mit der parallelen Erfassung mehrerer therapierelevanter Gene (*Next Generation Sequencing*) erlauben nicht nur eine präzisere genomische Tumorklassifikation, sondern auch eine bessere Stratifizierung der Behandlung. So konnte gezeigt werden, dass Resistenzsignaturen als Ausdruck der intratumoralen Heterogenität bereits bei Diagnosestellung und vor Therapie nachweisbar sind, was ein verändertes Vorgehen in der Therapie erfordert.

Nach wie vor ist die histopathologische Begutachtung der Goldstandard bei der Diagnostik von Tumorerkrankungen. Die Auswahl der Tumorareale ist entscheidend für die Erfassung der therapierelevanten Genmutationen, während die Sequenzieretechnologie beim Nachweis von Subklonen eine Rolle spielt. Dieses schrittweise Vorgehen erlaubt ein effektives Tumormonitoring und lässt wichtige Rückschlüsse auf die „Tumorevolution“, also die Entwicklung unterschiedlicher Subklone im Spontanverlauf sowie unter Therapie zu. Durch die frühe und präzise Erfassung relevanter genetischer Veränderungen in einem Tumor kann ein Anfangsprofil erstellt werden, welches als Grundlage für das weitere Monitoring während und nach der Therapie dient.

Diagnose und Entitätsbestimmung einer Tumorerkrankung sind und bleiben Aufgaben der Pathologie. Die Morphologie bestimmt nach wie vor die Diagnoserichtung. Die molekulare Pathologie wird unter Berücksichtigung des morphologischen Bildes durchgeführt und nun zunehmend um die Methoden der *Companion Diagnostics* erweitert. Wesentlich für einen patientenorientierten Einsatz der Ergebnisse wird daher die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in onkologischen Zentren sein, in denen

die behandelnden Ärzte zusammen mit Pathologen, Labormedizinern und Humangenetikern eine Gesamtbewertung der Tumorerkrankung unter Berücksichtigung des genetischen Profils vornehmen.

### Die Reaktion der Politik

Die Politik hat das Potenzial der individualisierten Medizin für die Patienten und das Gesundheitssystem erkannt. Am 22. April 2013 stellte das Bundesministerium für Bildung und Forschung den Aktionsplan *Individuelle Medizin: Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung* vor. Er zeigt nicht nur den Nutzen der individualisierten Medizin auf, sondern stellt auch bis einschließlich 2016 Fördermittel in Höhe von bis zu 360 Millionen Euro für Forschungs- und Entwicklungsprojekte in Aussicht.

Das Gesundheitssystem ist jedoch auf den rasanten Fortschritt und die parallel steigenden Kosten nicht ausreichend vorbereitet. So wurden moderne und dringend benötigte Analyseverfahren wie das *Next Generation Sequencing* bisher nicht in die Leistungsbeschreibung aufgenommen.

Ziel der individualisierten Medizin ist es jedoch, schweren Krankheiten wirksamer vorzubeugen, diese früher zu erkennen und effektiver zu behandeln. Dies kann wiederum – unter anderem durch eine gezielte Therapie – zu erheblichen Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen führen. 🌸



Prof. Dr. Barbara Dockhorn-Dworniczak  
Zentrum für Pathologie Kempten-Allgäu  
[dockhorn@patho-kempten.de](mailto:dockhorn@patho-kempten.de)

## Produktübersicht

# Companion Diagnostics für die Onkologie

Krebserkrankungen können heute sehr individuell behandelt werden, wenn die entsprechenden molekularen Zielstrukturen bekannt sind. Wie auf Seite 149 beschrieben, ist der Brustkrebs die Erkrankung mit den meisten verpflichtend vorgeschriebenen *Companion Diagnostics* (CDX). Entsprechend breit ist das Angebot an Tests zur Bestimmung der HER2/neu-Genamplifikation bzw. -Proteinüberexpression sowie Hormon-Rezeptor-positiver Tumorzellen. Auch bei Magenkrebs wird die HER2-Überexpression beobachtet, so dass Trastuzumab hier ebenso zur Therapie eingesetzt werden kann.

## Anleitung

So ist die Tabelle auf der Seite unten zu lesen: Zuerst suchen Sie die Erkrankung oder den Wirkstoff (zum Beispiel Brust-

krebs bzw. Trastuzumab), dann identifizieren Sie den Biomarker, der bestimmt werden muss – in diesem Fall HER2-Überexpression oder Genamplifikation.

In der Tabelle auf der Seite gegenüber finden Sie zu jedem Biomarker geeignete Tests und ihre Hersteller. Wenn Sie umgekehrt von den Tests oder Herstellern ausgehend zugehörige Medikamente suchen, merken Sie sich die in eckigen Klammern angegebenen Kennziffern; sie finden sich blau hinterlegt in der Tabelle unten wieder.

## HER2-Tests aus FFPE-Material

Die Firmen Dako und Roche bieten jeweils CDX für Brust- und Magenkrebs an. Die Tests erfolgen aus FFPE-Material. Neben dem immunhistochemischen Nachweis des HER2-Proteins gibt es die besonders sensitive in-situ-Hybridisierung,

bei der das amplifizierte HER2-Gen direkt nachgewiesen wird. Roche verwendet neben der in-situ-Hybridisierung monoklonale Primärantikörper aus Kaninchen für seine immunhistochemischen Methoden, während Dako das deutlich verkürzte Verfahren des in-situ-Hybridisierungstests HER2 IQFISH pharmDx besonders hervorhebt.

## Weitere Brustkrebsmarker

Auch Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren lassen sich in den erkrankten Zellen nachweisen. Die Behandlung erfolgt mit Rezeptormodulatoren wie zum Beispiel Tamoxifen: Es bewirkt eine Hemmung der Östrogen- und eine Stimulation der Progesteron-Rezeptoren. Bei diesen Medikamenten wird der Einsatz von CDX empfohlen, ist aber nicht verpflichtend.

Erkrankung	Wirkstoff	Handelsname	Hersteller		Biomarker / Zielmolekül
Brustkrebs / Magenkrebs	Pertuzumab	Perjeta	Roche	1	HER2-Überexpression / Genamplifikation
	Trastuzumab	Herceptin	Roche	2	HER2-Überexpression / Genamplifikation
	Exemestan	Aromasin	Pharmacia-Pfizer	3	Östrogen-Rezeptor-positive Brustkrebszellen
	Fulvestrant	Faslodex	AstraZeneca	4	Hormon-Rezeptor-positive Brustkrebszellen
	Anastrozol	Arimidex	AstraZeneca, ALIUD	5	Hormon-Rezeptor-positive Brustkrebszellen
	Letrozol	Femara	Novartis	6	Hormon-Rezeptor-positive Brustkrebszellen
	Toremifen	Fareston	Baxter	7	Hormon-Rezeptor-positive Brustkrebszellen
	Tamoxifen		Verschiedene Hersteller und Handelsnamen	8	Hormon-Rezeptor-positive Brustkrebszellen oder Test auf Expressionsverhältnis zweier Gene
Lungenkrebs	Crizotinib	Xalkori	Pfizer	9	EML4-ALK Immunhistochemie
	Erlotinib	Tarceva	Roche	10	EGFR-Mutationstest
	Gefitinib	IRESSA	AstraZeneca	11	EGFR-Mutationstest
Darmkrebs	Cetuximab	Erbix	Merck Serono	12	KRAS-Mutationstest
	Panitumumab	Vectibix	Amgen	13	KRAS-Mutationstest
Melanom	Vemurafenib	Zelboraf	Roche, Daiichi-Sankyo	14	BRAF - V600-Mutationstest

*Companion Diagnostics: Behandlung von Krebserkrankungen mit zielgerichteten Wirkstoffen, für die eine Bestimmung von Biomarkern indiziert ist. Die blau hinterlegten Zahlen finden sich in der Tabelle auf S. 153 in eckigen Klammern wieder. So lässt sich zu jedem dort aufgeführten diagnostischen Test leicht die zugehörige Krankheit mit Medikament identifizieren.*

Dako stellt hierfür den ER/PR pharmDx und Roche die CONFIRM anti-ER (SP1) und CONFIRM anti-PR (IE29) Tests vor.


### Lungenkrebs

Als einziger aufgeführter Anbieter verfügt Roche über einen immunhistochemischen Test zum Nachweis des Fusions-Onkogen EML4-ALK, das in einer kleinen Subpopulation von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nachweisbar ist. Das zugehörige Medika-





ment mit der Kennziffer 9 ist Crizotinib; der CDX-Test ist verpflichtend.

Bei Lungen- und auch Darmkrebs sind ferner EGFR-Mutationen (*Epidermal Growth Factor Receptor*) nachweisbar, für die alle vier teilnehmenden Firmen Tests im Programm haben. Bei BIORON Diagnostics und Roche handelt es sich um eine Realtime-PCR, Qiagen kombiniert dieses Verfahren mit einer Sequenzierung, und Dako bietet einen immunhistochemischen Test an.

### Darmkrebs und Melanom

Als weitere verpflichtende CDX sind Mutationstests für KRAS (Kolorektalkarzinom) und BRAF (malignes Melanom) aufgeführt. Ihr Nachweis, vorgestellt von BIORON Diagnostics, Qiagen und Roche, läuft jeweils nach dem für EGFR beschriebenen Prinzip ab. Auch hier bietet Qiagen sowohl PCR als auch Sequenzierung an. Die Therapie erfolgt mit Cetuximab oder Panitumumab bzw. Vemurafenib. 

ge

CDX bei soliden Tumoren				
Kontakt	BIORON Diagnostics GmbH Dr. Anke Fenn Tel. 0621/545 900 70 fenn@bion.de www.bion.de	Dako Deutschland GmbH Judith Clees Tel. 040/696947-0 info.de@dako.com www.dako.com	QIAGEN Instruments AG Dr. A. Plaschke-Schlütter Tel. 0041 55/254 21 18 antje.plaschke-schluetter@qiagen.com www.qiagen.com	Roche Diagnostics Deutschland GmbH Dr. Marcel Jung Tel. 0621/759-4354 marcel.jung.mj1@roche.com www.roche.de
Biomarker	Test	Test	Test	Test
HER2-Überexpression		HercepTest™ [1, 2]		VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) <sup>2</sup> [1, 2]
		HER2 IQFISH pharmDx™ Kit [1, 2]		Inform HER2 DUAL ISH DNA Probe Cocktail [1, 2]
		HER2 CISH pharmDX™ Kit [1, 2]		
ER-positive Brustkrebszellen <sup>1</sup>		ER/PR pharmDx™ Kit [3]		
ER-/PR-positive Brustkrebszellen <sup>1</sup>		ER/PR pharmDx™ Kit [4, 5, 6, 7]		
ER-/PR-positive Brustkrebszellen <sup>1</sup> oder Expressionsverhältnis		ER/PR pharmDx™ Kit [8]		CONFIRM anti-ER (SP1) <sup>2</sup> [8] CONFIRM anti-PR (IE29) <sup>2</sup> [8]
EML4-ALK				VENTANA ALK (D5F3) <sup>2</sup> [9]
EGFR	RealLine EGFR Detect 2M, Kit for Realtime-PCR [10, 11]	Dako EGFR pharmDx™ Kit [12, 13]	therascreen EGFR RGQ PCR Kit [10, 11]	cobas® EGFR Mutation Test [10, 11]
			therascreen EGFR Pyro Kit [10, 11]	
KRAS	RealLine KRAS Detect, Kit for Realtime-PCR [12, 13]		therascreen KRAS RGQ PCR Kit [12, 13]	cobas® KRAS Mutation Test [12, 13]
			therascreen KRAS Pyro Kit [13]	
			therascreen NRAS Pyro Kit [13]	
BRAF	RealLine BRAF Detect, V600E, Kit for RT-PCR [14]		therascreen BRAF RGQ PCR Kit [14]	cobas® BRAF V600 Mutation Test [14]
			therascreen BRAF Pyro Kit [14]	

<sup>1</sup> IHC = Immunohistochemie, ER = Östrogen-Rezeptor, PR = Progesteron-Rezeptor.

<sup>2</sup> Rabbit Monoclonal Primary Antibody

Die Zahlen in eckigen Klammern beziehen sich auf die in der linken Tabelle aufgeführten Therapeutika.

Die Tabelle stellt laut Artikel 9 Bayerisches Pressegesetz eine Anzeige dar; sie basiert auf Herstellerangaben und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit.