

04. März 2020

---

## Tumormutationslast als Biomarker bei Krebs: Leistung von 6 Gentests überprüft

Die Menge an erworbenen Veränderungen im Erbgut im Tumorgewebe, die Mutationslast, wird als Biomarker genutzt, um vorherzusagen zu können, welche Patienten von einer Immuntherapie profitieren könnten. Auf dem Markt gibt es inzwischen verschiedene Tests, die durch Analyse mehrerer Hundert Gene Rückschlüsse auf diese Mutationslast zulassen. Wissenschaftler haben nun 6 Gentests auf ihre Zuverlässigkeit untersucht und konnten nachweisen, dass diese Multi-Gen-Panels sich für den Einsatz in der klinischen Routinediagnostik eignen.

**Immuncheckpoint-Inhibitoren sind bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine wichtige Therapieoption.** Trotz gleicher Diagnose sprechen allerdings einzelne Patientengruppen unterschiedlich auf die Immuntherapie an. Biomarker können hierbei helfen, eine bessere Vorhersage für den Therapieverlauf treffen zu können. Ein solcher Biomarker ist die Anzahl der erworbenen Mutationen im Erbgut der Tumorzelle, die Tumormutationslast (TMB). Je mehr erworbene Genveränderungen sich im Tumor finden, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die körpereigene Immunabwehr aktiviert wird und neue Wirkstoffe, wie beispielsweise die sogenannten Checkpoint-Inhibitoren, wirken.

Um die Mutationslast im Tumorgewebe zu bestimmen, werden aktuell vor allem 2 Verfahren eingesetzt: Bei der Exom-Sequenzierung – auch Whole-Exome Sequencing (WES) genannt – werden alle ca. 20.000 Gene entschlüsselt, die für die Eiweißmoleküle in einer Zelle kodieren. **„Die WES-Analyse liefert uns sehr genaue und verlässliche Daten, deren Auswertung und Interpretation Grundlage für weitere Therapieempfehlungen sein kann.** Allerdings ist das Verfahren mit einer Analysezeit von drei bis vier Wochen relativ langsam und daher für die breite klinische Routinediagnostik bislang noch nicht geeignet. Auch sehr kleine Gewebeproben sind mitunter schwierig mittels WES zu analysieren“, erklärt Stefan Fröhling, Geschäftsführender Direktor am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und Leiter der Abteilung für Translationale Medizinische Onkologie am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ).

Bei einer **Gen-Panel-Untersuchung wird eine kleinere Anzahl von mehreren Hundert Genen in kürzerer Zeit analysiert.** Die Methode lässt auf Basis der untersuchten Genabschnitte eine Schätzung der Mutationslast im Tumorgewebe zu. Auch methodisch ist das Verfahren weniger aufwändig, da im Gegensatz zur WES-Analyse kein frisches Tumormaterial benötigt wird, sondern die Untersuchung an paraffineingebetteten Gewebeschnitten erfolgen kann, wie sie üblicherweise für die Diagnose genutzt werden und in der Pathologie vorliegen. Seit Kurzem kann sogar Tumor-DNA aus dem Blut des Patienten für die Multi-Gen-Analyse verwendet werden.

**Mittlerweile sind mehrere Gentests für die Bestimmung der Tumormutationslast erhältlich, die in einem Labor eingesetzt werden können.** „Allerdings fehlte bisher eine detaillierte Bewertung der Gesamtleistung dieser TMB-Tests. Wir haben uns daher gefragt, inwieweit die Ergebnisse der unterschiedlichen Tests, auch über verschiedene Einrichtungen hinweg, vergleichbar sind. Zudem hat uns interessiert, ob die Methode ähnlich zuverlässige Aussagen liefert wie die Exom-Sequenzierung und welche Faktoren die Messungen beeinflussen“, berichtet Albrecht Stenzinger, Leiter des Molekularpathologischen Zentrums am Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) und Wissenschaftler am Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

**In einer aktuellen Untersuchung haben die Wissenschaftler und Ärzte mehrerer Universitätspathologien in Deutschland und der Schweiz unter der Schirmherrschaft der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuiP) die Leistung und Qualität von 6 verschiedenen Gentests an 20 Tumorproben überprüft, untereinander verglichen und der Analysegenauigkeit des WES-Verfahrens gegenübergestellt.** Die Gewebeproben stammten von Patienten mit Lungenkrebs, Kopf-Hals-Tumoren und Darmkrebserkrankungen. Jede Tumorprobe wurde mit den 6 Gen-Panels und an 15 Institutionen mehr als 20 Mal getestet, was zu über 450

Datensätzen führte. Mit einer Übereinstimmung von 87,7% waren die Ergebnisse zwischen den Panel-Tests und den Zentren sehr gut vergleichbar. In 74,9% stimmten die Untersuchungsdaten zur TMB Bestimmung aus den Gen-Panel-Tests mit den Analysen der WES überein.

**Die Studie hat gezeigt, dass man mit den untersuchten Gen-Panels die Tumormutationslast näherungsweise bestimmen kann und ein verlässliches Ergebnis erhält**, um Patienten gezielt auswählen zu können, die von einer Immuntherapie profitieren könnten. „Unsere Studienergebnisse sind ein wichtiger Beitrag zur Bewertung solcher Gentests in der klinischen Routinediagnostik“, sagt Matthias Schlesner, Leiter der Nachwuchsgruppe Bioinformatik und Omics Data am DKFZ und Wissenschaftler des DZL. „Wir konnten aber auch Faktoren identifizieren, die die Ergebnisse der Gentests in der täglichen Praxis beeinflussen. Hierzu gehören beispielsweise die Anzahl der Tumorzellen im Gewebeschnitt oder auch die Qualität der enthaltenen DNA. Weitere Untersuchungen werden sich daher auch damit beschäftigen, diese Störfaktoren zu reduzieren und einheitliche bioinformatische Analyseverfahren zu entwickeln“, ergänzt Stenzinger.

Quelle: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg

#### *Literatur:*

A. Stenzinger et al. Harmonization and Standardization of Panel-Based Tumor Mutational Burden (TMB) Measurement: Real-World Results and Recommendations of the QuIP Study. *Journal of Thoracic Oncology (JTO)* 2020, [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30135-0/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30135-0/pdf)