



Personalisierte Medizin bei soliden Tumoren

Gezielte Therapien bis heute

Antihormonelle Therapie

Es war ein Zufall, der die Erkenntnis brachte, dass bei prämenopausalen Patientinnen die Entfernung der Eierstöcke zur Regredienz eines bestehenden Mammakarzinoms führen kann. Bis zur Entdeckung der Abhängigkeit dieses Therapieeffektes von Rezeptoren der Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron in den 70er-Jahren vergingen Jahrzehnte [1]. Erst danach konnten darauf aufbauend die seit langem bewährten antihormonellen Therapien wie die selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), z. B. Tamoxifen, und die Aromatasehemmer mit oder ohne GnRH-Analoga entwickelt werden (■ Tab. 1; [2, 3]). Die chirurgische Kastration war parallel dazu ab 1941 eine wirksame Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms [4]. Über den Einsatz von LHRH-Agonisten wurde der Weg zu Antiandrogenen bis hin zu den heutigen multimodalen Therapieansätzen der antihormonellen Therapie der zweiten großen hormonabhängigen Tumorentität, dem Prostatakarzinom, beschritten (■ Tab. 1; [5]).

HER2neu/ERBB2-gerichtete Therapie

Die Systemtherapie des Mammakarzinoms wurde im Jahr 2001 um die HER2-gerichtete Therapie bereichert, die den etwa 15 % aller Mammakarzinome mit einer Überexpression des Wachstumsrezeptors HER2/neu eine sensationelle Verbesserung der zuvor

besonders ungünstigen Prognose brachte ([6, 7]; ■ Tab. 1; ■ Abb. 1). Später wurde festgestellt, dass auch manche Magenkarzinome HER2/neu überexprimieren und auch diese Magenkarzinome mit Trastuzumab erfolgreich therapiert werden konnten [8]. Zwischenzeitlich konnte mit einer dualen Antikörperblockade durch die Hinzunahme von Pertuzumab zur Erstlinientherapie des HER2-positiven Mammakarzinoms eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15,7 Monate beobachtet werden [9]. Auch die Therapie mit T-DM1 erbrachte eine Lebensverlängerung um 5,8 Monate [10]. Mit dem Ansatz der HER2-gerichteten Therapie entwickelte sich das HER2-positive metastasierte Mammakarzinom von einem Tumor mit extrem ungünstiger Prognose zu einem Subtyp mit gutem bis sehr gutem Verlauf. Die Überexpression des HER2/neu-Rezeptors kann im Tumormaterial anhand einer immunhistochemischen Untersuchung (IHC) und die Überexpression des HER2/neu-Gens anhand eines FISH-Tests dargestellt werden.

Im weiteren Verlauf weitete sich die zielgerichtete Therapie auch auf andere Rezeptoren der Wachstumsrezeptorfamilie EGF/HER und ihren nachgeschaltet liegenden Kinasen aus (■ Tab. 1; ■ Abb. 1). Tumorwachstum ist durch Störungen der Signalübertragung von Wachstumsimpulsen gekennzeichnet. Diese können die Zahl der exprimierten Rezeptoren, aktivierende Mutationen oder Funktionsverluste von Rezeptoren oder Kinasen betreffen. Während Antikörpertherapien in der Regel intravenös verabreicht werden, sind „small molecules“ und die meisten antihormonellen

Therapien oral verfügbar. GnRH-Analoga und -Antagonisten sowie das Antiöstrogen Fulvestrant werden in Depotform intramuskulär injiziert (■ Tab. 1).

Genexpressionsanalysen

Neben der histopathologischen Festlegung der Organzugehörigkeit nebst Subtypen und immunhistochemischer Bestimmung des Rezeptorstatus kam es Anfang des Jahrtausends zur Untersuchung der Tumore mittels Genexpressionsanalysen [11]. Diese ließen bald weitere Rückschlüsse auf in Tumoren vorherrschende Signalwege und maßgebliche Triggerpunkte zu [12]. Derzeit dienen die etablierten Genexpressionsprofile zur Festlegung der Prognose im Hinblick auf die Notwendigkeit der Durchführung einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie. Die dabei hauptsächlich zur Anwendung kommenden Zytostatika stellen den Inbegriff der ungerichteten Krebstherapie dar. Seit langem wird die gelegentlich hohe Toxizität vor dem Hintergrund marginaler Effekte bei bestimmten Tumorentitäten bemängelt. Die zur Ermittlung der Prognose herangezogenen Tests können mit Frischgewebe (Mammaprint®) oder an Paraffingewebe (Oncotype DX®, EndoPredict®/EPclin®, Prosigna®) durchgeführt werden. Obwohl der prognostische Wert dieser Tests bereits gut untersucht ist, sind sie noch nicht endgültig klinisch validiert [13]. Eine Kostenübernahme durch die Krankenkasse erfolgt deshalb in der Regel nicht. Die Ergebnisse der prospektiven Studien (TAILORx seit 2006; MINDACT seit 2006; RxPONDER seit 2011; ADAPT

Tab. 1 Intrazelluläre Signalwege von Wachstumsrezeptoren und Therapieansätze

Signalweg	Präparat	Substanzklasse	Tumorentität (Zulassung)
MAPK	Vemurafenib	BRAF-Inhibitor, „small molecule“	Melanom (2013)
	Dabrafenib		
	Cobimetinib	MEK-Inhibitor, „small molecule“	Melanom (2015)
	Trametinib		Melanom (2014)
PI3K/AKT/mTOR	Everolimus	mTOR-Inhibitor, „small molecule“	Nierenzellkarzinom (2009), pNET (2011), Mammakarzinom (2012)
EGFR	Cetuximab	Antikörper gegen EGFR	Kolonkarzinom (2004)
	Panitumumab		Kolonkarzinom (2007)
	Erlotinib	EGFR-Inhibitor, „small molecule“	NSCLC (2005)
	Gefitinib		NSCLC (2009)
HER2/neu	Trastuzumab	Antikörper gegen Her2/neu	Mammakarzinom (2001) Magenkarzinom
	Lapatinib	Tyrosinkinasehemmer der Rezeptoren EGFR und Her2/neu, „small molecule“	Mammakarzinom (2008)
	Pertuzumab	Antikörper gegen Dimerisierung von Her2/neu mit EGFR und Her3	Mammakarzinom (2013)
	T-DM1	Gegen Her2/neu gerichtetes Antikörper-Zytostatika-Konjugat mit Emtansin	Mammakarzinom (2013)
Andere zellspezifische Wachstumsrezeptoren	Imatinib	Tyrosinkinasehemmer der Rezeptoren PDGFR, VEGFR, c-Kit, ALK, ROS, RON etc., „small molecule“	CML (2001), GIST (2002)
	Sunitinib		Nierenzellkarzinom (2006), GIST (2006), pNET (2010)
	Pazopanib		Nierenzellkarzinom (2010), Weichteilsarkom (2012)
	Nilotinib		CML (2008)
	Regorafenib		GIST (2014)
	Crizotinib		NSCLC (2012)
Antihormonelle Therapie	Ceritinib		NSCLC (2014)
	Tamoxifen	SERM (selektiver Östrogenrezeptormodulator), „small molecule“	Mammakarzinom (1977)
	Anastrozol	Aromatasehemmer, „small molecule“	Mammakarzinom (1996)
	Letrozol		Mammakarzinom (1997)
	Exemestan		Mammakarzinom (1999)
	Fulvestrant	Östrogenrezeptorblocker, Injektionslösung	Mammakarzinom (2004)
	Leuprorelin	GnRH-Rezeptoragonist, Injektionslösung	Prostatakarzinom, Mammakarzinom (1996)
	Abarelix	GnRH-Rezeptorantagonist, Injektionslösung	Prostatakarzinom (2005)
	Flutamid	Androgenrezeptorinhibitor, „small molecule“	Prostatakarzinom (1973)
	Bicalutamid		Prostatakarzinom (1996)
Enzalutamid	Prostatakarzinom (2013)		
Abirateron	Hemmer der Testosteronsynthese, „small molecule“		Prostatakarzinom (2011)

seit 2012), die den Wert der Tests als prädiktive Tools zur Entscheidung über die Notwendigkeit einer Chemotherapie belegen sollen, werden erst in 2–5 Jahren erwartet.

Tyrosinkinasehemmer und Signalwege

Intrazelluläre Wachstumsfaktoren spielen in Abhängigkeit vom Ausgangsgewebe unterschiedliche Rollen und können durch Tyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib gezielt gehemmt werden. Imatinib wurde als Blocker der ATP-Bindungsstelle spezifischer Tyrosinkinasen, wie z. B. Abl, Bcr-Abl, c-Kit und PDGF-Rezeptor, zunächst 2001 für die chronische myeloische Leukämie (CML), 2002 für c-Kit-positive gastrointestinale Stromatumore (GIST) und im weiteren Verlauf für andere maligne Erkrankungen zugelassen (Tab. 1).

Etwa 90 % der GIST-Tumore weisen Mutationen in c-Kit oder PDGF auf. Der prognostische und prädiktive Wert der jeweiligen Mutation ist abhängig vom Genlocus und anhaltend Gegenstand von Forschung [14]. Tumore mit der häufigsten Mutation in PDGFRA (D842V) zeigen z. B. kein Ansprechen auf die derzeit für die Therapie des GIST zugelassenen Substanzen (Imatinib, Sunitinib, Regorafenib). Andererseits können bestimmte Deletionsformen mit aggressiveren Tumoren einhergehen, die ein exzellentes Ansprechen auf Imatinib aufweisen. Interessanterweise begründet sich eine sekundäre Resistenz gegen Imatinib bei GIST häufig durch sekundäre Mutationen des c-Kit Gens. Im Fall von Mutationen in den Exons 13 und 14 hat sich die Zweitlinientherapie mit Sunitinib bewährt [15]. Diese Veränderungen könnten zukünftig mit Liquid Biopsy durch Untersuchung von ctDNA festgestellt werden [16]. Sunitinib ist ein „small molecule“, das v. a. 4 Tyrosinkinasen hemmt, die für die Tumorphiliferation und Gefäßneubildung eine wichtige Rolle spielen: VEGFR, PDGFR, LFT3 und c-KIT. Die Zulassung erfolgte 2006 als hochselektiver Multi-Target-Tyrosinkinaseinhibitor in Deutschland für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkar-

zinoms und in der zweiten Therapielinie von GIST (■ Tab. 1). Seit 2010 ist es darüber hinaus für lokal fortgeschrittene oder metastasierte gut differenzierte, neuroendokrine Tumoren des Pankreas (pNET) zugelassen. Als weiterer Tyrosinkinasehemmer wurde u. a. Lapatinib, ein dualer Hemmer von EGFR und Her2/neu 2008 für das Her2-positive metastasierte Mammakarzinom zugelassen. Gleichzeitig ist es ein Hemmer von ERBB4, welches beim Melanom aktivierende Mutationen aufweisen kann. Die Wirksamkeit von Lapatinib bei Patienten mit Melanom wird derzeit in Studien überprüft. 2010 folgte mit Pazopanib (Votrient®) wiederum ein Multikinasehemmer für das Nierenzellkarzinom und 2012 für das fortgeschrittene Weichteilsarkom (■ Tab. 1).

Eine Überaktivierung des sogenannten PI3K/AKT/mTOR-Signalweges spielt eine wichtige Rolle in der Resistenzentwicklung des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms. Mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus wurde 2009 ein „small molecule“ zugelassen, das diesen Signalweg hemmt und die Zelle wieder für eine antihormonelle Therapie sensibilisiert (■ Tab. 1). Zuvor hatte dieses Präparat seine Effektivität bereits auch in anderen Tumorentitäten bewiesen.

Die wenigsten dieser Medikamente können bislang hinsichtlich spezifischer Mutationen innerhalb der Schlüsselproteine der relevanten Signalwege eingesetzt werden. Kürzlich wurde der positive Therapieeffekt eines c-Kit-negativen Melanoms auf Nilotinib, einer Weiterentwicklung von Imatinib beschrieben [17]. Sich gegenseitig aufhebende Mutationen im gleichen Signalweg wurden bereits als mögliche Resistenzmechanismen bei c-Kit-positiven Tumoren vermutet. Im hier beschriebenen Fall des c-Kit-negativen Melanoms können z. B. eine aktivierende Mutation im PDGF-Protein oder andere aktivierenden Mutationen der Zielstrukturen des Multityrosinkinasehemmers die Ursache sein. Die detailliertere Aufarbeitung des Wirkmechanismus wäre aber auch zur Festlegung der antihormonellen oder Her2-gerichteten Therapie des Mammakarzinoms relevant. Primäre Resistenzen, z. B. durch Mutationen im Östrogenre-

medgen 2016 · 28:443–451 DOI 10.1007/s11825-016-0116-0
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

K. Kast · N. Arnold

Personalisierte Medizin bei soliden Tumoren

Zusammenfassung

Ein personalisierter Therapieansatz wird in der Behandlung solider Tumore seit Entdeckung der Hormonabhängigkeit von Mammakarzinomen verfolgt. Die verbesserten technischen Möglichkeiten, einen Tumor über die Organzugehörigkeit und den histopathologischen Befund hinaus zu charakterisieren, bringen neue Therapiemöglichkeiten hervor. Im Folgenden werden bereits existierende gezielte Therapieansätze und Resistenzmechanismen beschrieben. Neben einer Erläuterung der praktischen Anwendung der neuen Techniken

wie Genexpressionsprofile und die Untersuchung von Tumormaterial auf somatische Mutationen in einer Vielzahl von Genen wird auch der neuen Entwicklung einer Therapie auf der Basis von Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* mit dem PARP-Inhibitor Olaparib Rechnung getragen und ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen wie Liquid Biopsy erbracht.

Schlüsselwörter

Gezielte Therapie · Solide Tumore · Mutation · Antikörper · Signalweg

Personalized medicine for solid tumors

Abstract

Personalized medicine has been used for the therapy of solid tumors since the detection of the hormonal dependence of breast cancer. Improved techniques to characterize a tumor beyond the organ of primary cancer as well as histopathologic reports enable the implementation of new therapeutic strategies. Below, some of the existing targeted therapies and mechanisms of resistance are described. Besides providing a description of new techniques, such as

gene expression analysis, and the analysis of tumor-derived DNA on somatic mutations in many genes, we address the development of a new therapy based on a germline mutation in the genes *BRCA1* and *BRCA2* with the PARP inhibitor Olaparib, and give an outlook to future developments, such as liquid biopsy.

Keywords

Targeted therapy · Solid tumors · Mutation · Antibody · Signaling cascade

zeptor oder Anomalien im Her2/neu-Rezeptor, könnten mit den neuen Technologien frühzeitig erkannt und durch Therapie mit anderen Medikamenten ausgeglichen werden [18, 19].

Antiangiogenetische Therapie mit Bevacizumab

Neben den gegen Rezeptoren zu Aktivierung von Neoangiogenese gerichteten Tyrosinkinasehemmern hat sich zur Behandlung verschiedener Tumore wie dem kolorektalen Karzinom (2005), Nierenzellkarzinom (2007), nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC, 2007), Ovarialkarzinom (2011), Mammakarzinom (2011) und Zervixkarzinom (2015) die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Bevacizumab etabliert (■ Tab. 2; ■ Abb. 1). Die Bildung neuer Gefäße wird insbesondere über den vaskulären

endothelialen Wachstumsfaktor VEGF gesteuert. Dieser wird von Tumoren mit Wachstumstendenz zur Sicherstellung der Versorgung mit Nährstoffen verstärkt sezerniert. Bevacizumab bindet an VEGF und verhindert so die Bindung an seine Rezeptoren an den Endothelzellen. Die Zulassung zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms wurde in den USA aufgrund des ungünstigen Wirkungs-Nebenwirkungs-Profiles wieder entzogen. Generell wäre die Detektion eines Biomarkers zur Vorhersage des Therapieansprechens wünschenswert. Der Versuch über die Technik der Gesamtgenomsequenzierung z. B. Kriterien für ein herausragendes Therapieansprechen und ein primäres Therapieversagen festzustellen ist aber, wie viele andere Versuche vorher auch schon, zum gegenwärtigen Zeitpunkt gescheitert [20].

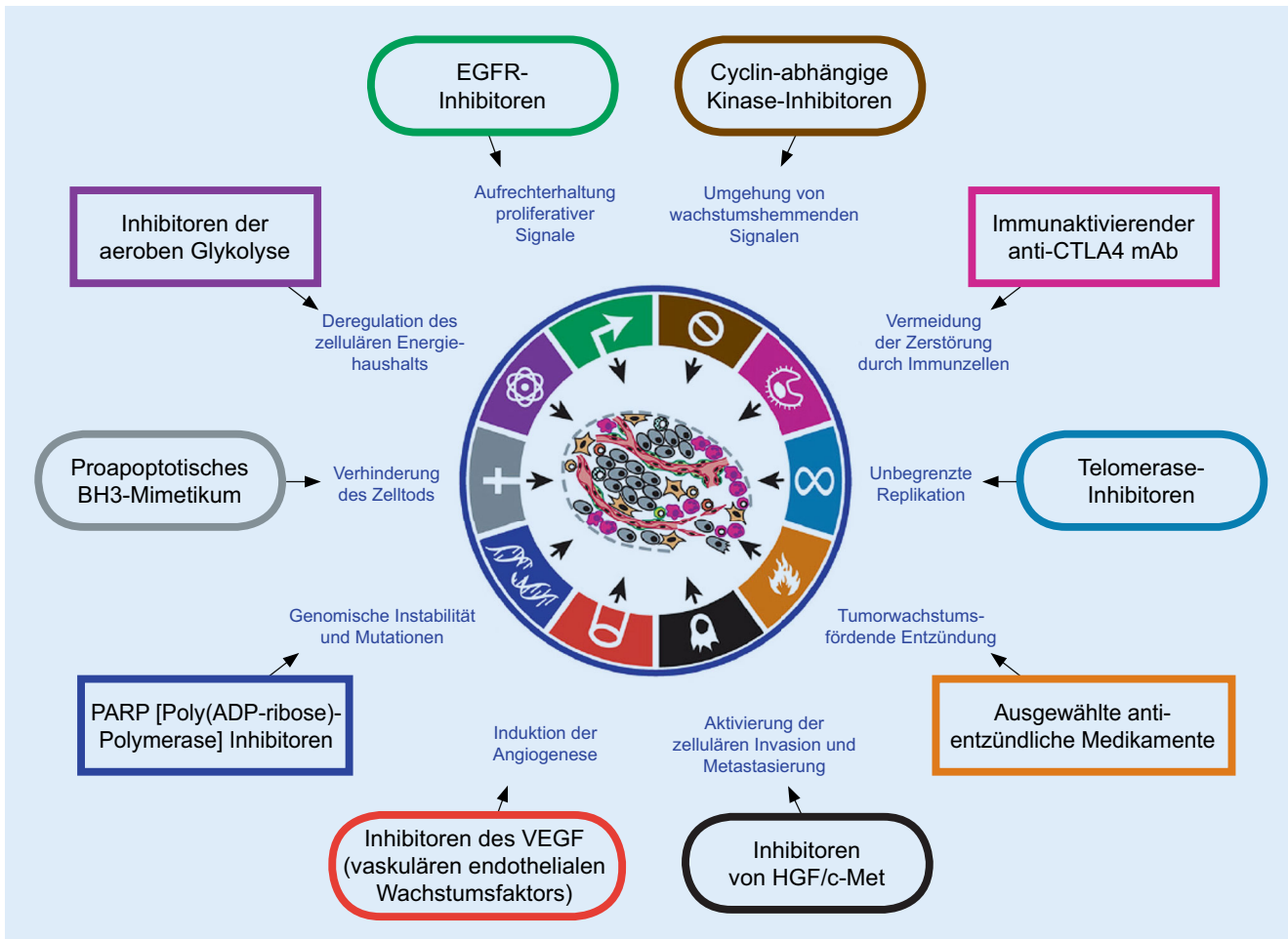


Abb. 1 ▲ Merkmale von Tumoren. (Nach Hanahan und Weinberg [43])

Gezielte Therapien nach „Hot-spot“-Genanalysen

Der monoklonale Antikörper Cetuximab wurde 2004 für die Therapie des kolorektalen Karzinoms zur intravenösen Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie mit Irinotecan zugelassen (Tab. 1). Mit seiner Bindung an den EGFR-Rezeptor kommt es einerseits zur Hemmung der Signalkaskade und andererseits – wie bei Trastuzumab und Her2/neu – zur Vermittlung einer direkten antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität. Da die Signalkaskade des EGFR-Rezeptors über das Protoonkogen KRAS verläuft, ist die Wirksamkeit von EGFR-gerichteten Therapien nur bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps gegeben. Zur Identifikation von Patienten mit kolorektalem Karzinom, welche nicht von einer Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern profitieren, wird ein kommerzieller Test zum Aus-

schluss aktivierender Mutationen in den Exons 2, 3 und 4 des KRAS-Gens angeboten. Im Jahr 2007 wurde Panitumumab als weiterer monoklonaler Antikörper gegen EGFR beim metastasierten Kolon- oder Rektumkarzinom zugelassen. Als Voraussetzung wurde die EGFR-Expression und das Vorliegen eines KRAS-Wildtyps festgelegt.

Darüber hinaus wurde Erlotinib ab 2005 für NSCLC zugelassen (Tab. 1). Dieses exprimiert verstärkt den epidermalen Wachstumsfaktor EGFR, welcher durch Erlotinib besetzt wird. Bei dem Medikament handelt es sich um einen oral verfügbares „small molecule“. In der Erstlinientherapie stellt der Nachweis aktivierender EGFR-Mutationen die Voraussetzung für die Behandlung dar. In der klinischen Routine werden über einen standardisierten Test insgesamt 42 Mutationen der Exone 18, 19, 20, 21 des EGFR-Gens untersucht. In nachfolgen-

den Therapielinien und beim metastasierten Pankreaskarzinom kann Erlotinib unabhängig vom Nachweis aktivierender Mutationen eingesetzt werden [21]. Gefitinib ist ein weiterer Tyrosinkinasehemmer, der 2009 für das NSCLC ausschließlich bei Vorliegen aktivierender Mutationen im EGFR-Gen zugelassen wurde. Etwa 10–15 % der NSCLC weisen diese aktivierenden Mutationen auf.

Das NSCLC stellt im Hinblick auf molekular zielgerichtete Substanzen eine geradezu paradigmatische Erkrankung dar. Etwa 2–7 % der Erkrankungen sind außerdem aufgrund einer Mutation im anaplastischen Lymphomkinaseenzym (ALK) ALK-positiv, d. h. sie zeigen eine verstärkte Aktivität der anaplastischen Lymphomkinase. Diese Tyrosinkinase ist bei den betroffenen Lungenkrebspatienten überaktiv und kann durch ALK-Inhibitoren wie die Tyrosinkinasehemmer Crizotinib und Ceritinib beeinflusst

Tab. 2 Merkmale von Tumoren und Therapieansätze

Therapiestrategie	Präparat	Substanzklasse	Tumorentität/Zulassung
Angiogenesehemmer	Bevacizumab	Antikörper gegen VEGF	Kolonkarzinom (2005), Nierenzellkarzinom (2007), NSCLC (2007), Ovarialkarzinom (2011), Mammakarzinom (2011), Zervixkarzinom (2014)
Checkpointinhibitoren	Ipilimumab	CTLA-4-Antikörper	Melanom (2011)
	Nivolumab	PD-1-Antikörper	Melanom (2015) NSCLC (2016)
	Pembrolizumab		Melanom (2015)
	Atezolizumab	PD-L1-Antikörper	In Studien, USA: Zulassung für Urothelkarzinom (2015) und NSCLC (2016)
Zellzyklus-hemmer	Palbociclib	CDK-4/6-Inhibitor, „small molecule“	Mammakarzinom (2016)
Doppelstrang-reparatur	Olaparib	PARP-Inhibitor, „small molecule“	Ovarialkarzinom (2014)
	Cis-/Carboplatin, Oxaliplatin	DNA-Strang-Crosslinker, Zytostatikum	(>1965), u. a. Ovarialkarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom etc.
Zellwachstum	Methotrexat	Antimetabolit, Zytostatikum	Chorionkarzinom (>1956) etc.

werden [22, 23]. Die herangezogenen Tests zur Darstellung der Überexpression beruhen auf FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung), IHC (Immunhistochemie) oder RT-PCR (Real-time-PCR).

Etwa 40 % der Melanome tragen Mutationen im *BRAF*-Gen, welche zu einer konstitutionellen Aktivierung des Mitogen-activated-Proteinkinase(MAPK)-Signalwegs führt. Zur gezielten Therapie des malignen Melanoms mit dem oral verfügbaren Präparat Vemurafenib ist mit Zulassung im Jahr 2013 die vorherige Analyse des *BRAF*-Gens auf die Mutation V600E (c.1799T>A) erforderlich (■ Tab. 1). Diese Mutation repräsentiert ca 90 % aller bekannten somatischen *BRAF*-Mutationen. Der häufigste Resistenzmechanismus besteht in einer Reaktivierung des MAPK-Signalweges durch MEK. Cobimetinib ist ein MEK-Inhibitor, welcher im Jahr 2015 für die Kombination mit Vemurafenib zugelassen wurde (■ Tab. 1). Damit wird die Resistenz durchbrochen und eine länger anhaltende Remission mit Verbesserung des Gesamtüberlebens von 17,4 auf 22,3 Monate erzielt [24]. Mit Dabrafenib und Trametinib wurden 2013 und 2014

2 weitere *BRAF*- und MEK-Inhibitoren zugelassen.

Alle bislang genannten genetischen Tests basieren auf der Gewinnung von DNA aus Paraffingewebe. Außerdem beschränken sich alle kommerziellen molekulargenetische Tests bislang auf Hot-spot-Untersuchungen, d. h. es wird gezielt das Vorliegen von ca. 20–30 Mutationen durch die Analyse mehrerer Genabschnitte ausgeschlossen. Damit wird nur ein Teil der möglichen Mutationen, die für die Evaluation des Effekts eines Medikamentes oder Resistenz des Tumors aufschlussreich wären, erfasst.

Das ACCE Framework – Umgang mit tumorbezogenen genetischen Informationen

Wie bisher beschrieben haben sich in den letzten Jahrzehnten eine Vielzahl von Untersuchungs- und Therapiemöglichkeiten etabliert, die man unter den Begriff personalisierte Medizin stellen könnte. Doch während die methodischen Tools wie Next Generation Sequencing (NGS), Sequenzierung des Exoms („exomic sequencing“), Sequenzierung des gesamten Genoms („whole genome sequencing“),

die Analyse des Transkriptoms, die Untersuchung auf Unterschiede in der Häufigkeit von bestimmten Genabschnitten („copy number variations“, CNV) mittels FISH, CGH-Array und MLPA auf Laborebene längst reproduzierbare Ergebnisse erbringen, stellt der individualisierte Therapieansatz die Ärzteschaft vor eine große Herausforderung, welche auch ethische Aspekte einschließt [25]. In den letzten 40 Jahren wurde eine Reihe gezielter Therapieansätze für bestimmte Biomarker wie Rezeptorexpression oder einzelne Mutationen in Schlüsselproteinen in verschiedenen Tumorentitäten eingeführt (■ Tab. 1). Die Übertragbarkeit der Effekte auf andere Tumorentitäten konnte in einzelnen Fällen empirisch gezeigt werden [26], kann aber aufgrund niedriger Fallzahlen kaum in Studien überprüft werden. Zudem ist bereits bekannt, dass sich Tumorerkrankungen v. a. unter dem Einfluss der laufenden Therapien ständig weiterentwickeln. Therapieresistenz durch Hochregulierung von komplementären Signalwegen oder die Ausbildung hoch effektiver Zellmembranmoleküle, die die Stoffe umgehend aus der Zelle transportieren, sind nur eine Möglichkeit [27]. Auf Primärmutationen folgen wie beim GIST für KIT bereits beschriebenen Sekundärmutationen, die den Effekt ausgleichen können. Auch eine Resistenz auf PARP-Inhibitoren ist bereits bekannt, die auf die Wiederherstellung eines funktionstüchtigen *BRCA2*-Gens zurückzuführen ist [15, 28]. Gelegentlich bleibt eine nachweisbare „Narbe“, wie z. B. genomische Instabilität, die aber längst nicht mehr den entscheidenden Trigger des Tumors darstellt, sodass eine dagegen gerichtete Therapie wirkungslos bleibt [29]. In Deutschland stellen sich Mediziner und Forscher dieser neuen Ära der gezielten Therapie, indem Register aufgebaut werden, die auf nationaler oder lokaler Ebene Licht ins Dunkel der biomarkergerichteten Therapie bringen soll.

Registerstudien mit Daten zu genomweiter Sequenzierung in Deutschland

Über Forschungsmittel wurde die Finanzierung des Registers des MASTER-Programms (Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication) am NCT in Heidelberg und dem Partnerstandort Dresden gesichert. Dabei erfolgt die genetische Analyse auf DNA-Ebene mit Sequenzierung des Exoms („exome sequencing“) und/oder des gesamten Genoms („whole genome sequencing“). Auf RNA-Ebene wird das Transkriptom erstellt. Biomaterialsammlung und Analyseergebnisse werden mit der Dokumentation klinischer Daten verknüpft. Im Lungennetzwerk NOWEL wurde die Kostenerstattung für eine umfassende molekulare Tumordiagnostik an freier zirkulierender Tumor-DNA aus Blut (Liquid Biopsy) mittels NGS über die Barmer GEK verhandelt.

Im Bereich Gynäkoonkologie wird derzeit über die Universitätsfrauenkliniken Tübingen und Erlangen eine Datenbank für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom etabliert, für welche mehrzeitige Biomaterialabnahmen und eine prospektive Erhebung der dazugehörigen klinischen Daten vorgesehen sind [30].

Im Hinblick auf die erheblichen Kosten, den enormen wissenschaftlichen Output sowie das wirtschaftliche Potenzial wäre eine Unterstützung durch Labordiagnostikunternehmen und durch die Pharmaindustrie für solche Register naheliegend, wenn auch nicht unbedenklich. In jedem Fall wäre den Probanden gegenüber die größtmögliche Transparenz zu fordern. Durch interne Absprachen würden sonst unter dem Deckmantel universitärer Forschung einzelne Unternehmen begünstigt, indem Biomaterial- und Datensammlungen zur Verfügung gestellt werden.

Therapiefindung nach Sequenzierung des Gesamtgenoms

Bei allen 3 genannten Registern ist die Befundmitteilung an die vorherige Diskussion in Gendiagnostikboards geknüpft. Das Ziel der genetischen Analyse ist die

Anwendung eines gezielten Medikamentes oder eines speziell ausgewählten Zytostatikums. Derzeit gibt es aber wenige Studien, in welche Patienten eingeschlossen werden könnten. Gelegentlich ist die Entfernung zum Studienzentrum bei eingeschränktem Allgemeinzustand ein Grund dafür, dass nach der aufwendigen Analyse keine von der Standardtherapie abweichende Behandlung begonnen wird. In der Regel erfolgt im Anschluss an die molekulargenetische Analyse die Beantragung der Kostenübernahme als individuelle Therapieentscheidung bei den Krankenkassen. Ob die Teilnahme an einer gut strukturierten Registerstudie mit Gendiagnostikboard und Konsensus einer Therapieempfehlung, wie es im MASTER-Programm des NCT erfolgt, die Krankenkassen überzeugt, wird sich zeigen. Erste Erfolge zeichnen sich hier ab. Erschwert wird die Auswahl des Medikamentes durch eine Vielzahl von Ansatzpunkten, die parallel vorhanden sein können. Über mathematische Modelle wird dann versucht, der Evolutionsgeschichte des Tumors Rechnung zu tragen und die wahre Achillesferse des Tumors festzustellen. Hilfreich wird in diesem Zusammenhang die wiederholte Tumoranalyse anlässlich jeder Therapieumstellung sein. Um die schmerzhafteste, risikobehaftete und aufwendige Prozedur der Gewinnung von Gewebeproben durch z. B. CT-gestützte Biopsien zu umgehen, liegt der wissenschaftliche Schwerpunkt einiger Forschergruppen, wie dem Lungennetzwerk NOWEL, auf der Etablierung der Möglichkeit einer Liquid Biopsy durch Analyse von im Blut frei zirkulierender Tumor-DNA.

Erst durch diese Register wird auf lange Sicht der Stellenwert der entitätenübergreifenden gezielten Therapie sichtbar werden [31]. Geplant sind aber nun auch erste interventionelle Studien in molekular stratifizierten Patientenkollektiven. Ein Beispiel ist die CRAFT-Initiative im Rahmen des DKTK (Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung), die auf dem MASTER-Protokoll aufbaut. Angesichts der mit Biologicals, Antikörpern oder Immuncheckpointmodulatoren verbundenen Kostenexplosion für die onkologische Behandlung ist eine Kostenübernahme

für neuere Präparate über kurz oder lang nur noch unter Studienbedingungen denkbar. Um möglichst frei von wirtschaftlichen Interessen einzelner Unternehmen handeln zu können, wäre es für Krankenkassen unter Umständen ratsam, sich der Versorgungsforschung auf diesem Gebiet anzunehmen.

„Déjà-vu“ der Standardtherapien

In diesem Sinne werden sich auch die herkömmlichen Tumorthapien wie Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie mehr und mehr zu individuellen Therapieansätzen entwickeln. Sie werden alleine oder in Ergänzung zu den gezielten Therapeutika je nach Biologie des Tumors eingesetzt werden können. Für die Behandlung des hoch aggressiven Chorionkarzinoms wird auch in Zukunft die alleinige Chemotherapie mit Methotrexat ausreichend sein. Darüber hinaus erlaubt eine profunde Kenntnis der Tumorgenese und der Wirkungsansätze, kombiniert mit einem Portfolio der möglichen Therapieformen, eine effektivere Therapie. Beispielhaft ist der gezielte Einsatz einer Chemotherapie wie Cisplatin, welche durch irreversible Vernetzung der Doppelhelix zu Doppelstrangbrüchen führt, bei BRCA-assoziierten Tumoren, die der Doppelstrangreparatur nicht mächtig sind ([32]; **Tab. 2**).

PARP-Inhibitoren beim BRCA-assoziierten Ovarialkarzinom

Bisherige BRCA-Analysen waren auf Erblichkeit und Risikostratifizierung ausgerichtet. Bei *BRCA1* und *BRCA2* handelt es sich um Tumorsuppressorgene. Es wurden in den vergangenen 20 Jahren umfassende Erfahrungen in der Keimbahnanalyse gesammelt und über 2000 verschiedene Mutationen in *BRCA1* und mehr als 1000 verschiedene Mutationen in *BRCA2* beschrieben. Eine große Schwierigkeit stellen unklassifizierte Varianten („variants of unknown significance“, VUS) dar, deren klinische Bedeutung bislang nicht geklärt ist. Auf der Basis von VUS kann für Ratsuchende aus Familien mit erblichem Brust- und

Eierstockkrebs (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC) keine Empfehlung für prophylaktische Operationen ausgesprochen werden. Selbst die Teilnahme an einem intensivierten Screeningprogramm (Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm, IFNP) des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs ist nur bei erhöhtem stammbaumbasierten rechnerischen Risiko möglich [33].

Mit der Zulassung des PARP-Inhibitoren (PARPi) Olaparib im Dezember 2014 steht erstmals in der Geschichte eine Therapie zur Behandlung eines Tumors zur Verfügung, der auf der Basis einer Keimbahnmutation entstanden ist ([34, 35]; **Tab. 2**; **Abb. 1**). Aber auch für die Behandlung des BRCA-assoziierten Prostatakarzinoms gibt es erste vielversprechende Daten [36]. Das PARP-Enzym ist für die Reparatur von Einzelstrangbrüche zuständig. Bleibt diese durch Hemmung mit PARPi aus, entsteht spätestens bei der nächsten Zellteilung an der Replikationsgabel ein Doppelstrangbruch. Die Provokation von Doppelstrangbrüchen führt Tumorzellen mit vollständiger BRCA1/2-Inkompetenz wegen Verlust des zweiten Allels („loss of heterozygosity“, LOH) in die Apoptose. Andere Körperzellen werden nur wenig in ihrer Funktion beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang wird vom Prinzip der synthetischen Letalität gesprochen [37, 38].

gBRCA- und sBRCA-Mutationen

Die Mutationen der meisten Keimbahn-BRCA(gBRCA)-Anlageträger werden in den assoziierten Mamma- und Ovarialkarzinomen auf somatischer Ebene nachweisbar sein (sBRCA). Dazu kommt, dass in ca. 4–7 % der high grade serösen Ovarialkarzinome ausschließlich eine sBRCA-Mutation vorliegt [39]. Die Zulassung von Olaparib umfasst in Europa deshalb auch Tumore mit ausschließlichem Nachweis einer somatischen Mutation.

Obwohl auch mittels Analyse von Tumormaterial wiederum nicht alle möglichen BRCA-Mutationen erfasst werden – die Detektion von großen Deletionen oder Duplikationen ist bislang kaum möglich – hat sich diese

Untersuchung als führende Analyse in Deutschland schnell etabliert. Unter Umgehung der Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes kann damit rascher die Indikation zur gezielten Therapie beim platinensensiblem Rezidiv eines high grade serösen Ovarialkarzinoms gestellt werden. Außerdem sind Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose ihrer Krebserkrankung häufig mit dem Thema der Erbllichkeit überfordert. Andererseits ist bereits im Vorfeld die Aufklärung über die hohe Wahrscheinlichkeit einer gleichzeitig vorliegenden Erbllichkeit und ihrer möglichen Konsequenzen im Falle des Nachweises einer sBRCA-Mutation dringend geboten.

Ein einheitlicher Umgang mit den detektierten Mutationen ist nun im Sinne der umfassenden Behandlung der Patientin erforderlich. Das stellt die Gruppe der Pathologen vor eine große Herausforderung. Sie waren bislang ausschließlich mit Hot-spot-Analysen und quantitativen Analysen zur Therapieentscheidung bei onkologischen Erkrankungen vertraut. Eine qualitativ hochwertige Befundung kann daher nur durch enge Zusammenarbeit mit in der gBRCA-Analyse bewanderten Zentren gewährleistet werden. Vor dem Hintergrund der immer noch zahlreichen VUS und der Vielzahl an bekannten neutralen Varianten in den BRCA-Genen ist die gemeinsame Etablierung genspezifischer Register wie der ENIGMA-Datenbank zu nennen [40].

Gesucht wird: übergeordneter Biomarker

Zwei Umstände beeinflussen nun die weitere Entwicklung: 1. Die Komplexität, die dieser neuen Therapieindikation zugrunde liegt und 2. die bereits jetzt sich abzeichnenden Effektivität von Olaparib auch bei Defekten in anderen Genen der DNA-Doppelstrangreparatur, u. a. *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *NBN*, *PALB2* und *ATM*. Es wird deshalb derzeit intensiv an der Etablierung eines übergeordneten Tests als Marker für genomische Instabilität durch eingeschränkte DNA-Doppelstrangreparatur („homologue repair deficiency test“, HRD-Test) gearbeitet.

Immuneckpointmodulatoren

Wie oben aufgezeigt wurde eine Reihe gezielter Therapien erfolgreich eingeführt. Es handelt sich meist um Inhibitoren von membranständigen Rezeptoren und damit in Zusammenhang stehenden zytoplasmatische Kinasen (**Abb. 1**). Diese wirken am effektivsten in weniger komplexen Tumoren. Tumore mit, z. B. durch ein Karzinogen wie Zigarettenrauch (Bronchialkarzinom) oder UV-Strahlung (Melanom) verursachter, hoher genomischer Instabilität stehen unter dem Einfluss verschiedenster miteinander interagierender Signalwege und sind damit für eine auf ein einzelnes genomisches Target zielenden Therapie häufig nicht erreichbar [41]. Andererseits sind EGFR- und ALK-Inhibition beim NSCLC und BRAF- bzw. MEK-Inhibition beim Melanom ausgesprochen wirksame Strategien. Somatische Mutationen haben das Potenzial nicht körpereigene Antigene zu codieren, die als immunogenes Antigen wirken können. Damit sind Tumore mit hoher Mutationslast wahrscheinlich gut geeignet für den neuen Therapieansatz der Immuneckpointmodulatoren [42], z. B. Nivolumab, welches inzwischen für das maligne Melanom und das NSCLC und in den USA bereits für das Nierenzellkarzinom zugelassen wurde. Nivolumab ist ein PD-1-Inhibitor, der als monoklonaler Antikörper die körpereigene, gegen Tumor gerichtete Immunantwort reaktiviert. Auch andere Immuneckpointmodulatoren, Pembrolizumab und der CTLA-4-Antikörper Ipilimumab, stehen bereits zur Verfügung (**Tab. 1 und 2**; **Abb. 1**). In einer beispiellosen Anstrengung werden derzeit unterschiedliche Tumorentitäten, u. a. das triple-negative Mammakarzinom und das Ovarialkarzinom sowie weitere Checkpointmodulatoren wie der PD-L1-Antikörper Atezolizumab, in Studien geprüft. Allein für Pembrolizumab sind derzeit 83 klinische Studien in der Mono- und Kombinationstherapie für verschiedene Tumorentitäten gelistet.

Nebenwirkungen von gezielter Therapie

Dies ist ein Übersichtsartikel über den aktuellen Stand der zielgerichteten Therapie bei soliden Tumoren. Er erhebt aufgrund der Vielzahl der sich aktuell auf dem Markt befindlichen Medikamente mit individueller Zulassung für bestimmte Tumorentitäten und Therapiesituationen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Nicht zur Sprache kommen die zahlreichen damit verbundenen Nebenwirkungen, die häufig zu einer Verminderung der Lebensqualität, gelegentlich aber zu bleibenden Folgen oder zum Abbruch der Therapie wegen Unverträglichkeit führen. Die Kombination zweier Therapien ist nur bei entsprechender klinischer Evidenz zur besseren Wirksamkeit und soweit es das dazugehörige Nebenwirkungsspektrum erlaubt möglich. Häufig werden die Medikamente in Kombination mit Chemotherapie und weiter als alleinige Erhaltungstherapie eingesetzt. Gelegentlich, wie bei Trastuzumab/Pertuzumab und Tamoxifen oder Vemurafenib und Cobimetinib, werden zwei gezielte Therapiestrategien kombiniert.

Zusammenfassung

Mit Blick auf die Mechanismen der Tumorentstehung und -erhaltung nach Hanahan et al. ist mit dem hier aufgezeigten Spektrum bislang nur ein Teil der wünschenswerten Tumorthera-pien greifbar (Abb. 1; [43]). Mit gezielter Therapie werden in der Regel somatische Mutationen bestimmter Wachstumsrezeptoren und Kinasen der dazugehörigen Signalwege oder übergeordnete Charakteristika wie verstärkte Vaskularisation, hohe genomische Instabilität und Hormonrezeptorpositivität behandelt. Neu ist seit 2014 die Behandlung von Tumoren, die auf der Basis einer Keimbahnmutation entstanden sind, wie die Tumore des erblichen Ovarialkarzinoms mit dem PARPi Olaparib. Durch den Einsatz der Liquid Biopsy, insbesondere zur Isolation von ctDNA und NGS als Plattform zur Analyse derselben, kann die Diagnose von Veränderungen hinsichtlich einer personalisierten Therapie weniger invasiv und kostengünstiger werden. Die The-

rapie kann auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten und Veränderungen im Tumor im zeitlichen Verlauf verfolgt werden. Damit dies jedoch Realität werden kann, sind noch einige technische Weiterentwicklungen und Definition von Standards notwendig.

Die Realisierung einer kontinuierlichen klinischen Prüfung der Relevanz genetischer Biomarker im Hinblick auf ihren prognostischen und prädiktiven Wert ist eine Kernfrage angesichts weitreichender diagnostischer Möglichkeiten. Aufgrund immer kleiner werdender Zielgruppen kann dies eventuell nur im retrospektiven Ansatz nach Behandlung einer ausreichend großen Anzahl von Patienten über ein gemeinsames Register gewährleistet werden. Aufgrund des hohen Stellenwertes eines solchen Registers ist ein öffentlich geförderter und durch die Krankenkassen mittels Versorgungsforschung unterstützter Ansatz und größtmögliche Interdisziplinarität zu fordern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. N. Arnold
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus 24, 24105 Kiel,
Deutschland
norbert.arnold@uksh.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Kast gibt an, dass sie an einem Advisory Board Meeting von Roche teilnahm. N. Arnold nahm am Regionalen Advisory Board Meeting von AstraZeneca teil.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Bloom ND, Fishman JH (1983) Tamoxifen treatment failures in hormonally responsive breast cancers. Correlation with steroid receptors. *Cancer* 51(7):1190–1194
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351(9114):1451–1467

3. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ et al (2015) Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372(5):436–446
4. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lefebvre FA, Raynaud JP (1983) New approach in the treatment of prostatic cancer: combined use of a LHRH agonist and an androgen antagonist. *J Pharmacol* 14(Suppl 3):117–135
5. De Maeseneer DJ, Van Praet C, Lumen N, Rottey S (2015) Battling resistance mechanisms in antihormonal prostate cancer treatment: novel agents and combinations. *Urol Oncol* 33(7):310–321
6. Murthy RK, Varma A, Mishra P, Hess KR, Young E, Murray JL, Koenig KH, Moulder SL, Melhem-Bertrandt A, Giordano SH et al (2014) Effect of adjuvant/neoadjuvant trastuzumab on clinical outcomes in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer* 120(13):1932–1938
7. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, Chan S, Grimes D, Anton A, Lluch A et al (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23(19):4265–4274
8. Gravalos C, Jimeno A (2008) HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 19(9):1523–1529
9. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campono M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S et al (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 372(8):724–734
10. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Dieras V, Guardino E et al (2012) Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 367(19):1783–1791
11. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S et al (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(14):8418–8423
12. Bild AH, Parker JS, Gustafson AM, Acharya CR, Hoadley KA, Anders C, Marcom PK, Carey LA, Potti A, Nevins JR et al (2009) An integration of complementary strategies for gene-expression analysis to reveal novel therapeutic opportunities for breast cancer. *Breast Cancer Res* 11(4):R55
13. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krappmann K, Scheer M, Petry C, Cuzick J, Dowsett M (2016) Comparison of endopredict and EPclin with oncotype DX recurrence score for prediction of risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Natl Cancer Inst.* doi:10.1093/jnci/djw149
14. Wozniak A, Rutkowski P, Piskorz A, Ciwoniuk M, Osuch C, Bylina E, Sygut J, Chosia M, Rys J, Urbanczyk K, Kruszewski W, Sowa P, Siedlecki J, Debiec-Rychter M, Limon J (2012) Polish Clinical GIST Registry. Prognostic value of *KIT/PDGFR*A mutations in gastrointestinal stromal tumors (GIST): Polish Clinical GIST Registry experience. *Ann Oncol.* 24(2):353–360
15. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schafer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, Clavien PA (2008) Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable

- adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 26(15):2526–2531
16. Wada N, Kurokawa Y, Takahashi T, Hamakawa T, Hirota S, Naka T, Miyazaki Y, Makino T, Yamasaki M, Nakajima K et al (2016) Detecting secondary C-KIT mutations in the peripheral blood of patients with Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Oncology* 90(2):112–117
 17. Alkeraye S, Dadban A, Lok C, Arnault JP, Chaby G (2016) C-Kit non-mutated metastatic melanoma showing positive response to Nilotinib. *Dermatol Online J* 22(1):pii:13030/qt13s758x1
 18. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, Bhatt T, Patel P, Voi M, Gnant M et al (2016) Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2(10):1310
 19. Hurvitz SA, Andre F, Jiang Z, Shao Z, Mano MS, Neciosup SP, Tseng LM, Zhang Q, Shen K, Liu D et al (2015) Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first-line treatment for patients with HER2-positive advanced breast cancer (BOLERO-1): a phase 3, randomised, double-blind, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16(7):816–829
 20. Fay AP, de Velasco G, Ho TH, Van Allen EM, Murray B, Albiges L, Signoretti S, Hakimi AA, Stanton ML, Bellmunt J et al (2016) Whole-exome sequencing in two extreme phenotypes of response to VEGF-targeted therapies in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 14(7):820–824
 21. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauskas R, Manikhas GM, Mazieres J, Whittom R, Ward C, Mayne K et al (2011) Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 29(31):4113–4120
 22. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, Zhou C, Shreeve SM, Selaru P, Polli A et al (2015) Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 33(17):1881–1888
 23. Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T, Mok T, Spigel D, Filip E, Nishio M et al (2016) Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and crizotinib: results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 34(24):2866–2873
 24. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandala M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L et al (2016) Cobi-metinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17(9):1248
 25. Sanderson S, Zimmern R, Kroese M, Higgins J, Patch C, Emery J (2005) How can the evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom. *Genet Med* 7(7):495–500
 26. Grenader T, Tauber R, Shavit L (2016) Next-generation sequencing in patients with advanced cancer: are we ready for widespread clinical use? A single institute's experience. *Anticancer Drugs* 27(9):899–907
 27. Bagnoli M, Beretta GL, Gatti L, Pilotti S, Alberti P, Tarantino E, Barbaresi M, Canevari S, Mezzanona D, Perego P (2013) Clinicopathological impact of ABCC1/MRP1 and ABCC4/MRP4 in epithelial ovarian carcinoma. *Biomed Res Int*. doi:10.1155/2013/143202
 28. Edwards SL, Brough R, Lord CJ, Natrajan R, Vatcheva R, Levine DA, Boyd J, Reis-Filho JS, Ashworth A (2008) Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2. *Nature* 451(7182):1111–1115
 29. Watkins JA, Irshad S, Grigoriadis A, Tutt AN (2014) Genomic scars as biomarkers of homologous recombination deficiency and drug response in breast and ovarian cancers. *Breast Cancer Res* 16(3):211
 30. Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, Hadji P, Belleville E, Haberle L, Taran FA et al (2015) Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT study network. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75(1):41–50
 31. Dotson WD, Bowen MS, Kolor K, Khoury MJ (2016) Clinical utility of genetic and genomic services: context matters. *Genet Med* 18(7):672–674
 32. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, Grzybowska E, Budryk M, Stawicka M, Mierzwa T, Szwiec M, Wisniewski R, Siolek M et al (2010) Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 28(3):375–379
 33. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK (2011) Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 108(19):323–330
 34. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T et al (2012) Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366(15):1382–1392
 35. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, Mitchell G, Fried G, Stemmer SM, Hubert A et al (2014) Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 33(3):244
 36. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Nava Rodrigues D, Robinson D, Omlin A, Tunariu N et al (2015) DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 373(18):1697–1708
 37. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM, Scott C, Weitzel JN, Oaknin A, Loman N et al (2010) Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376(9737):245–251
 38. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, Friedlander M, Arun B, Loman N, Schmutzler RK et al (2010) Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 376(9737):235–244
 39. The Cancer Genome Atlas Research Network (2011) Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474(7353):609–615
 40. Spurdle AB, Healey S, Devereau A, Hogervorst FB, Monteiro AN, Nathanson KL, Radice P, Stoppa-Lyonnet D, Tavtigian S, Wappenschmidt B et al (2012) ENIGMA – evidence-based network for the interpretation of germline mutant alleles: an international initiative to evaluate risk and clinical significance associated with sequence variation in BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat* 33(1):2–7
 41. Afghahi A, Sledge GW Jr. (2015) Targeted therapy for cancer in the genomic era. *Cancer* 21(4):294–298
 42. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubner BS, Azad NS, Laheru D et al (2015) PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372(26):2509–2520
 43. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144(5):646–674