

Beiträge und Analysen

Gesundheitswesen

aktuell 2021

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Stefan Reininghaus, Dirk Oettler

Biomarker in der Präzisionsonkologie –
Stellenwert in der personalisierten Versorgung von Krebserkrankungen,
Seite 198–219

doi: 10.30433/GWA2021-198

Stefan Reininghaus, Dirk Oettler

Biomarker in der Präzisionsonkologie – Stellenwert in der personalisierten Versorgung von Krebserkrankungen

Krebserkrankungen gehören zu den größten Herausforderungen in der modernen medizinischen Versorgung und Gesellschaft. Um die Perspektiven für Patienten mit Krebsdiagnose weiter zu verbessern, werden zunehmend präzisere und personalisierte Ansätze der Diagnostik und Behandlung erforscht und implementiert. Der jüngste Paradigmenwechsel hin zur Präzisionsonkologie wäre nicht denkbar ohne die immensen Erkenntnisfortschritte im Bereich der zielgerichteten und immunonkologischen Therapieansätze. Eine maßgebliche Rolle spielen dabei auch verschiedene Biomarker, also messbare Parameter und Indikatoren, die sich beispielsweise zur molekular-genetischen und immunologischen Charakterisierung von Tumorerkrankungen heranziehen lassen. Der Beitrag zeigt auf, warum Biomarker-Testungen für die onkologische Präzisionsmedizin unabdingbar sind und eine effiziente Therapiesteuerung im Versorgungsalltag ermöglichen.

Paradigmenwechsel in der modernen Krebsbehandlung

Krebserkrankungen rangieren in Deutschland nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen an zweiter Stelle der Todesursachen (BMBF 2019a). Einer Umfrage zufolge repräsentiert Krebs auch die am meisten gefürchtete Krankheitsdiagnose überhaupt (PricewaterhouseCoopers 2018). Um den Anforderungen einer langfristig ausgerichteten Strategie zur Erforschung neuer Behandlungskonzepte gerecht zu werden, hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung 2019 gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit sowie einer Reihe weiterer Partner die „Nationale Dekade gegen Krebs“ ins Leben gerufen. Die Initiative ist auf zehn Jahre ausgelegt und hat das erklärte Ziel, die Krebsforschung in den Bereichen Prävention, Früherkennung, Diagnostik und innovative Therapien gezielt voranzutreiben und Deutschland als Forschungs- und Innovationsstandort zu stärken. Dabei sollen Krebspatienten von einem zügigen Transfer der Forschungsergebnisse in die Praxis profitieren. Umgekehrt sollen Erfahrungen aus der onkologischen Versorgung nutzbar gemacht werden, um die Patientenversorgung zu verbessern. Zum Ende der Dekade wird angestrebt, Krebs bei drei von vier Patienten durch moderne Früherkennungs- und Behandlungsansätze

zu heilen oder langfristig beherrschbar zu machen – unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität (BMBF 2019b).

Der Ausbau der Krebsforschung wird dabei als dasjenige Handlungsfeld aufgeführt, das „durch die Entwicklung neuer, personalisierter Behandlungsmethoden und die Weiterentwicklung bereits bestehender Therapien [...] sowohl die Lebensqualität als auch das Überleben der Krebskranken nach einer Erkrankung erhöhen soll“ (BMBF 2019b: 2). Der Fokus auf personalisierte Behandlungsansätze kommt nicht von ungefähr. In den letzten Jahren wurden in der Onkologie viele Therapiefortschritte generiert, die ohne präzisionsmedizinische oder personalisierte Methoden nicht denkbar gewesen wären. So wurden die bislang größten Fortschritte in der präzisionsmedizinischen Behandlung über die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens auf eine bestimmte medikamentöse Therapie erzielt: Durch therapiebegleitende Testungen – Biomarker – können Patienten oder Patientengruppen aus der Gesamtheit einer Erkrankung identifiziert werden, die am ehesten von einem bestimmten Medikament profitieren.

Für die Tumorpatienten bedeutet die Präzisionsmedizin mehrheitlich den Paradigmenwandel vom „one size fits all“-Therapieprinzip hin zu einer mehr und mehr personalisierten Strategie, das heißt von einer über Jahrzehnte meist auf eine relativ unspezifische Chemotherapie beschränkten und mit hohen Nebenwirkungsrisiken belasteten Therapie zu einem Therapiekonzept, das die individuellen Tumormerkmale beim einzelnen Patienten berücksichtigt (BÄK 2020).

Die Idee einer individualisierten Therapie ist nicht neu in der Medizin. Schon vorher wurden spezifische Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht, Patientenwünsche oder bei Tumoren auch morphologische Merkmale der Tumorgewebebiopsie berücksichtigt und in die Therapieentscheidung einbezogen. Neu sind aber das breite und komplexe Spektrum der potenziellen Merkmale und das Ausmaß von Daten, die sich mittlerweile für eine Therapiesteuerung heranziehen lassen, mit Analysen zu molekularbiologischen, genetischen oder immunologischen Charakteristika einer Erkrankung.

Begrifflich werden die Bezeichnungen „individualisierte Medizin“, „personalisierte Medizin“, „stratifizierende Medizin“ oder „Präzisionsmedizin“ weitgehend synonym benutzt. Sie alle beschreiben einen Ansatz, der sich an Merkmalen und Faktoren des einzelnen Patienten und seiner individuellen Erkrankung orientiert, um den Nutzen und die Risiken von verschiedenen Therapiemöglichkeiten genauer abschätzen zu können. Diese individuellen Eigenschaften einer Erkrankung bei jedem einzelnen Patienten haben auf die Therapieauswahl zunehmend Einfluss (BÄK 2020). Letztlich profitieren die Patienten von einer maßgeschneiderten Gesundheitslösung, mit der die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg erhöht und das Auftreten von Nebenwirkungen minimiert werden kann (Stock und Sydow 2013). Die aktuelle Stellungnahme des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer zur Präzisionsmedizin weist darauf hin, dass im derzeitigen internationalen Sprachgebrauch der Begriff „Präzisionsmedizin“ üblich ist (BÄK 2020). Die Bezeichnung soll signalisieren, dass nicht nur die therapiegruppenspezifische Zuordnung des Patienten nach Biomarkern und Daten (sogenannte Stratifizierung) in die Therapieentscheidung einfließt, sondern den Bedürfnissen und Präferenzen des Patienten Rechnung getragen werden soll (BÄK 2020).

Definition und Einteilung der Biomarker

Ende der 1990er Jahre markierte die Einführung der ersten Testungen auf eine stark vermehrte Herstellung (Expression) von HER2 bei Brustkrebs (einem Wachstumsfaktor-Rezeptor) die Anfänge der biomarkergestützten Therapieentscheidung (vfa 2021). Der Trend zur biomarkengerichteten Anwendung von Onkologika hat sich aktuell beschleunigt. In den USA hat die FDA (U.S. Food and Drug Administration) allein zwischen den Jahren 2015 und 2019 60 neue Wirkstoffe gegen 24 verschiedene Krebs-erkrankungen und 115 Indikationen neu zugelassen. Dabei machen 58 Prozent aller onkologischen Neuzulassungen die Therapieeignung von einer Biomarker-Testung vor Therapiebeginn abhängig. Nahezu die gleichen personalisierten Therapieansätze – wenn auch mit einer zeitlichen Verzögerung – sind mittlerweile auch in der EU verfügbar. Überdies kommen Biomarker heute bei der Mehrheit der klinischen Studien (2019: 70 Prozent) zum Einsatz (Maag 2020).

Im Grundsatz handelt es sich bei einem Biomarker um eine definierte Eigenschaft, die als Indikator für einen normalen biologischen Vorgang, einen krankhaften Zustand oder als Reaktion auf eine Therapiemaßnahme gemessen wird (FDA-NIH Biomarker Working Group). Je nach Einsatzgebiet lassen sich Biomarker schwerpunktmäßig verschiedenen Kategorien zuordnen (Tabelle 1). Manche Biomarker können dabei auch mehrere Fragestellungen gleichzeitig adressieren, sodass nicht immer eine klare Abgrenzung vorhanden sein muss (Califf 2018).

Tabelle 1: FDA-/NIH-definierte Biomarker-Typen

Biomarker-Typ	Einsatzgebiet
Risiko-/Suszeptibilitäts-Biomarker	zeigen bei aktuell gesunden Personen das künftige Erkrankungsrisiko an
Diagnostische Biomarker	erkennen oder bestätigen eine Krankheit beziehungsweise identifizieren einen Krankheitssubtyp
Prognostische Biomarker	liefern Hinweise, wie wahrscheinlich ein krankheitsrelevantes Ereignis, ein Rückfall oder ein Progress der Erkrankung ist
Prädiktive Biomarker	Personen oder Personengruppen, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf ein bestimmtes Medikament ansprechen
Sicherheits-Biomarker	geben Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit/das Vorhandensein/das Ausmaß einer Nebenwirkung im Zusammenhang mit einem bestimmten Medikament
Pharmakodynamische/Response-Biomarker	ermöglichen die Einschätzung einer bestimmten biologischen Reaktion gegenüber dem Medikament
Monitoring-Biomarker	werden wiederholt bestimmt, um den Verlauf einer Erkrankung (Krankheitsverlauf) oder Exposition gegenüber einem Medikament beurteilen zu können (Therapieverlauf)

Quelle: eigene Darstellung, erstellt nach FDA-NIH Biomarker Working Group 2021

Für Patienten, die aufgrund einer Krebserkrankung behandelt werden, haben prognostische und prädiktive Biomarker die größte Relevanz. Beispiele für gebräuchliche prognostische Marker sind der Ausgangswert und Anstieg des prostataspezifischen Antigens beim Prostatakarzinom (PSA-Wert), aber auch traditionelle Parameter wie Alter, Allgemeinzustand oder die Anzahl der von Tumormetastasen betroffenen Organe (Oldenhuis et al. 2008). Sind mit diesem Biomarker-Typ aber keine weiterführenden Therapiemaßnahmen verbunden, hat das Wissen über die Prognose einen vergleichsweise begrenzten Wert für den Patienten. Beim Brustkrebs sind heute Prognosemarker verfügbar, die auf komplexen Genanalysen basieren (AGO Kommission Mamma 2020). Auch beim kolorektalen Karzinom hat sich die Nutzung bestimmter molekularer Marker zur prognostischen Einschätzung etabliert (Nöpel-Dünnebacke et al. 2020).

Prädiktive Biomarker werden in der Präzisionsonkologie vor allem zur Vorhersage der Wahrscheinlichkeit auf ein Therapieansprechen angewendet: Je nach Wirkprinzip des betreffenden Medikaments – wie etwa molekular-zielgerichtete oder immunonkologische Therapie – lässt sich zur Prädiktion des Ansprechens der Nachweis von zum Beispiel tumoreigenen Mutationen beziehungsweise Proteinen auf der Tumoroberfläche heranziehen. Somit sagen prognostische Biomarker etwas über den Krankheitsverlauf eines Patienten aus, während prädiktive Biomarker einen Hinweis darauf geben, ob ein Patient auf eine Therapie ansprechen wird oder nicht. Prädiktive Marker erlauben aber häufig keine Ja-oder-Nein-Aussage, die Antwort ist oft graduell und/oder beruht auf Wahrscheinlichkeiten (Califf 2018).

Bevor ein Therapeutikum mit obligater Biomarker-Testung auf den Markt kommt, muss der Biomarker seinen klinischen Nutzen unter Beweis gestellt haben (klinische Validierung). Die Verfügbarkeit von validierten, aussagekräftigen Biomarkern ist eine wichtige Voraussetzung, um die Passgenauigkeit einer Therapieentscheidung zu vergrößern beziehungsweise dem Patienten nicht irrtümlich eine geeignete Behandlung vorzuenthalten. Seit dem Jahr 2017 sind neue Regularien der Europäischen Union in Kraft getreten, die die Validierung von In-vitro-Diagnostika (IVDR) verschärfen (Infokasten: Neue EU-Regularien für Biomarker). Das neue Regelwerk stellt aktuell nicht nur Hersteller, sondern auch Pathologie-Labore vor Herausforderungen, zumal viele Fragen der praktischen Umsetzung noch nicht im Detail geklärt sind (Stenzinger und Weichert 2020).

Neue EU-Regularien für Biomarker

Nach einer Übergangsphase ist die Anwendung der neuen In-vitro-Diagnostik-Richtlinie (IVDR 2017/746) ab dem 26. Mai 2022 verpflichtend. Sie soll ein hohes Niveau an Sicherheit und Gesundheitsschutz gewährleisten und dient letztlich der Erhöhung der Patientensicherheit (Verordnung [EU] Nr. 746/2017). Dazu gehören beispielsweise die Stärkung der Leistungsbewertung/Leistungsstudien, mehr Transparenz, Rückverfolgbarkeit und die Ernennung von Konformitätsbewertungsstellen („Benannte Stellen“), die in Abhängigkeit von der Risikoklassifizierung des Produkts (ab Risikoklasse B) den Hersteller überwachen.

Biomarker im Kontext der Präzisionsonkologie

Biomarker für personalisierte Tumortherapeutika

Das Anwendungsgebiet der Biomarker bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankung ist eng mit der Entwicklungsgeschichte der neueren Therapiemöglichkeiten verknüpft. So haben zunehmend besser verstandene Zusammenhänge zwischen Tumorgenen (Onkogenen) und ihrer krebserzeugenden Wirkung die Entwicklung sogenannter „zielgerichteter/personalisierter“ Tumortherapeutika vorangetrieben. Zentrale Beispiele sind der Östrogenrezeptorblocker Tamoxifen beim hormonrezeptorpositiven Brustkrebs oder der HER2-Antikörper Trastuzumab bei HER2-positivem Brustkrebs sowie der BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib bei chronischer myeloischer Leukämie (CML). Diese Therapeutika richten sich auf molekulare Angriffsziele (beispielsweise genetische Veränderungen), die sich mittels Biomarker untersuchen lassen (Tabelle 2). Eine übermäßige Expression des Wachstumsrezeptors HER2 bei Brustkrebs wird als Hinweis für das Therapieansprechen (prädiktiver Biomarker) herangezogen, während der Nachweis der BCR-ABL-Proteinkinase bei CML sowohl als diagnostischer als auch Verlaufsmarker (diagnostischer Biomarker und Monitoring-Biomarker) dient.

Die Einführung der Wirkstoffklasse der BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren hat den natürlichen Verlauf der Tumorerkrankung nachhaltig verändert: Die Mehrheit der CML-Patienten kann heute mit einer fast normalen Lebenserwartung rechnen. Auch bei Patientinnen mit metastasiertem, biomarkernachgewiesenem HER2-positivem Brustkrebs führte die Etablierung moderner Anti-HER2-gerichteter Therapien zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenschancen (Doroshov 2020).

Tabelle 2: Beispiele für personalisierte Onkologika in Deutschland, vor deren Anwendung ein Biomarker-Test empfohlen wird

Krebserkrankung	Biomarker (Pflichttest)	Was sagt der Biomarker aus?
Brustkrebs	Test auf hormonrezeptor-positive Brustkrebszellen (HR-positiv)	Therapieanwendung nur bei positivem HR-positiven Brustkrebszellen (zum Beispiel mit Tamoxifen, Toremifen)
	Test auf vermehrte HER2-Expression (HER2-positiv)	Therapieanwendung nur bei HR-positivem und HER2-negativem Test (zum Beispiel mit Abemaciclib) Therapieanwendung nur bei HER2-Überexpression (zum Beispiel mit Lapatinib, Neratinib, Pertuzumab, Trastuzumab, Trastuzumab Emтанsin, Trastuzumab Deruxtecan)
Darmkrebs	Test auf hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel Pembrolizumab oder Nivolumab und Ipilimumab)
Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs	Test, ob Tumor PD-L1 exprimiert	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Pembrolizumab oder Durvalumab)
	Test auf RET-Genfusion	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Selpercatinib)
	Test auf Anaplastische Lymphomkinase (ALK)	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Lorlatinib)
	Test auf EGFR-Mutation	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Afatinib, Dacomtinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib)
	Test auf BRAF V600-Mutation	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Dabrafenib und Trametinib)
Akute myeloische Leukämie	Test auf FLT3-Mutation	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Gilteritinib, Midostaurin)
	Test auf CD33-positive myeloische leukämische Blasten	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Gemtuzumab, Ozogamin)
Akute lymphatische Leukämie	Test auf Philadelphia-Chromosom	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Dasatinib, Imatinib, Ponatinib)
Chronische myeloische Leukämie	Test auf Philadelphia-Chromosom	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Bosutinib, Imatinib, Nilotinib)
Melanom	Test auf BRAF V600-Mutation	Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Trametinib, Vemurafenib)
Solide Tumore mit neurotropher Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Genfusion	Test auf Vorhandensein einer NTRK-Genfusion	Organunabhängige Therapieanwendung nur bei positivem Test (zum Beispiel mit Larotrectinib, Entrectinib)

Quelle: vfa 2021, Stand 30. März 2021

Biomarker für immunonkologische Tumorthapeutika

Neben der fortlaufenden Entwicklung der molekular-zielgerichteten Krebstherapien hat die Einführung eines neuen immunonkologischen Therapieprinzips vor wenigen Jahren zu einem weiteren tiefgreifenden Paradigmenwandel geführt: Ermöglicht wurde sie durch die Entdeckung, dass sich einige Tumoren körpereigener Immun-Blockade-Mechanismen bedienen, um der Immunabwehr gegen sie zu entkommen. Eine therapeutische Aufhebung der tumorinduzierten Immunbremse durch sogenannte Checkpoint-Inhibitoren kann die irrtümliche Selbsttoleranz gegenüber Krebszellen wieder aufheben und die Immunantwort gegen Krebszellen in Gang setzen (folgender Infokasten).

Checkpoint-Blockade: Aufhebung der tumorinduzierten Immunbremse

Tumorzellen können die eigentlich sehr effizient gegen sie vorgehende Immunantwort aushebeln, da sie selbst mit Schaltstellen auf der Oberfläche von Immunzellen (Checkpoints) interagieren, die der Regulierung der T-Zellantwort dienen. Die Tumorzellen senden dazu kontinuierlich Signale aus, die für Checkpoints wie CTLA-4 und PD-1/PD-L1 als Immunbremse wirken. Die gleiche Art von Signalen ist normalerweise dazu vorgesehen, eine Abwehrreaktion gegen körperfremde Organismen zeitlich und lokal zu begrenzen oder eine überschießende Immunantwort gegen körpereigene Strukturen zu verhindern und Selbsttoleranz zu induzieren. Durch eine therapeutische Checkpoint-Blockade gelingt die immunologische Kontrollübernahme gegenüber dem Tumor. Eine herausragende Rolle spielt dabei die Wiederherstellung der zelltoxischen T-Zellantwort (Pardoll 2016). Bei den Patienten lässt sich auf diese Weise eine deutliche Lebenszeitverlängerung herbeiführen – mit einem selbst im fortgeschrittenen Stadium anhaltenden Langzeitüberleben sowie tumortypenübergreifend (Mehnert et al. 2017). Für die Entdeckung des bahnbrechenden Behandlungskonzepts wurden James P. Allison und Tasuku Honjo im Jahr 2018 mit der Verleihung des Medizin-Nobelpreises gewürdigt (The Nobel Assembly at Karolinska Institutet 2018).

Das neue Wirkprinzip revolutionierte die Onkologie und führte innerhalb weniger Jahre zu einer Vielzahl von Zulassungen und der Etablierung der immunonkologischen Therapie als neuen Standard. Als erstes Medikament aus der Wirkstoffklasse der Checkpoint-Inhibitoren wurde im Jahr 2011 der Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab

beim metastasierten Melanom zugelassen, gefolgt von den PD-1/PD-L1-Inhibitoren wie zum Beispiel Nivolumab und Pembrolizumab (Raedler 2015). Auch in Checkpoint-Inhibitor-basierten Therapiekonzepten kommen prädiktive Biomarker zum Einsatz: Einige Checkpoint-Inhibitoren sind in Verbindung mit prädiktiven Biomarkern zugelassen, die etwas über die potenzielle Wirksamkeit der Therapie aussagen und obligat vor Einsatz der Therapie (Pflichttest) bestimmt werden müssen (Tabelle 2).

PD-L1-Expression

Der derzeit am besten etablierte und am häufigsten eingesetzte immunonkologische Biomarker ist die Expressionsrate von PD-L1 (Schildhaus 2018). Das Oberflächenprotein wird in zahlreichen Gewebetypen exprimiert und bewirkt eine Dämpfung der Immunantwort, wenn es mit seinem Rezeptor, dem T-Zell-Checkpoint-Molekül PD-1, eine Verbindung eingeht. Viele Tumortypen, wie beispielsweise das Melanom, das Lungenkarzinom, die Kopf-Hals-Tumoren, das Urothelkarzinom, der dreifach negative Brustkrebs und der Nierenzellkrebs, können ebenfalls PD-L1 exprimieren und eine Mikro-Umgebung erschaffen, die Krebszellen vor einer Immunabwehrreaktion abschirmt (Patel und Kurzrock 2015). Gewebe-PD-L1 kann mit einer Antikörperfärbung im Tumorgewebe nachgewiesen werden (PD-L1-Immunhistochemie). Höhere PD-L1-Expressionsraten im PD-L1-Test sind bei bestimmten Tumorerkrankungen für das Ansprechen auf eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie prädiktiv (Gjoerup et al. 2020). Häufig lässt sich eine höhere PD-L1-Expression auf Tumor- und/oder Immunzellen auch als prädiktiver Biomarker für einen größeren Überlebensvorteil heranziehen, den Patienten unter einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie gegenüber Patienten mit einer niedrigeren PD-L1-Expression haben (Zander et al. 2020).

Der immunhistochemische Nachweis wurde als erster begleitdiagnostischer Test für die PD-1-Checkpoint-Blockade zugelassen. Unter Kostengesichtspunkten ist der Umstand, dass die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 vergleichsweise schnell, einfach und kosteneffizient umsetzbar ist, verbunden mit einem sehr hohen prädiktiven Wert, nicht uninteressant (Zielinski 2019).

Mikrosatelliteninstabilität

Als weiterer hochprädictiver Biomarker für das Ansprechen auf immunonkologische Therapieansätze wurde kürzlich der MSI-Status eingeführt: Die „microsatellite instability high“ bezeichnet einen Tumorstatus, der auf eine hochgradige sogenannte Mikrosatelliteninstabilität (MSI) in Krebszellen hinweist. Hintergrund sind Mutationen in Reparaturgenen (Mismatch-Repair-Gene, MMR-Gene), die dazu führen, dass DNA-Replikationsfehler im Rahmen der Zellteilung nicht behoben werden. Diese Mismatch-Reparaturdefizienz (deficient mismatch repair, dMMR) betrifft vor allem kurze repetitive DNA-Sequenzen (Mikrosatelliten), welche für Mismatch-Fehler besonders anfällig sind. Die Folge sind Tausende von akkumulierten Mutationen. Sie sorgen für eine hohe Immunogenität von Tumoren (Eigenschaft, eine Immunantwort auszulösen). Bei diesen hypermutierten Tumoren sind Neoantigene, also tumorspezifische Proteinfragmente, dafür verantwortlich, dass Tumorzellen eher als fremd erkannt werden und eine Immunantwort auslösen. Dies wiederum ist einer der Hauptgründe, warum diese Tumoren häufig sehr gut auf eine Checkpoint-Blockade ansprechen.

Ursprünglich vor allem als prognostischer Biomarker für die Einschätzung des Risikos für familiären Darmkrebs sowie für einen Teil der sporadisch auftretenden kolorektalen Karzinome bekannt, hat dieser Biomarker für den prädictiven Einsatz für die Immuntherapie mit sehr hoher Wirksamkeit eine völlig neue Bedeutung erlangt (Tabelle 2). Weiterhin zeichnet sich aktuell die potenzielle Bedeutung für weitere Tumorentitäten wie Karzinome der Gebärmutter-schleimhaut, der Gallenwege, des Magens, des Dünndarms oder der Bauchspeicheldrüse ab (Jöhrens et al. 2021).

Weitere Biomarker für immunonkologische Tumortheraeutika

Tumormutationslast (TMB)

Krebs entsteht durch Genmutationen der Zell-DNA: Die Transformation einer ursprünglich gesunden Zelle zu einer Krebszelle ist das Ergebnis von akkumulierten somatischen Mutationen, das heißt Mutationen, die sich spontan in der DNA von Gewebszellen ereignen. Während Treibermutationen direkt in das Wachstumsverhalten der Tumorzelle eingreifen können, sind Beifahrer-mutationen passiver Natur und tragen nicht

zur unkontrollierten Proliferation von Tumorzellen bei. Die Bandbreite der potenziellen genetischen Varianten und die Häufigkeit ihres Auftretens ist – je nach individuellem Tumorgeschehen und Tumortyp – enorm hoch (Chan et al. 2019). Und einige Krebs-erkrankungen, wie das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, weisen zwar keine spezi-fischen Mutationen der Mismatch-Reparaturgene auf, haben aber eine auffällig hohe Tumormutationslast (Infokasten: Tumormutationslast [TMB]) (Stenzinger et al. 2020).

Tumormutationslast (TMB)

Mit der Tumormutationslast (tumor mutational burden, TMB) wird die Gesamtzahl somatischer Mutationen in einem definierten Bereich der Tumor-DNA beschrieben und als Mutationen pro DNA-Megabase (Mb) angegeben. Je nach Tumortyp ergeben sich unterschiedlich hohe TMB-Werte: Innerhalb der soliden Tumoren (ab TMB ≥ 10 mut/Mb) gehören zum Beispiel Krebserkrankungen der Haut wie das Melanom zu den Tumoren mit den höchsten TMB-Werten, während bösartige Tumoren der Speiseröhre oder des Dünndarms vergleichsweise niedrige TMB-Werte aufweisen (Chan et al. 2019). Eine beachtliche Anzahl von klinischen Studien hat in den letzten Jahren gezeigt, dass Krebspatienten mit einer desto größeren Wahrscheinlichkeit von einer therapeutischen Checkpoint-Blockade profitieren, je höher die TMB ist (Chan et al. 2019; Stenzinger et al. 2019). Als prädiktiver Biomarker kommt die TMB in Ergänzung zum PD-L1-Status infrage, da sie weder von PD-L1 abhängig ist noch mit PD-L1 korreliert (Abbildung 1).

Tumordinfiltrierende Immunzellen (TILs)

Als weitere wichtige Informationsquelle kommt die Kenntnis der Mikroumgebung eines Tumors infrage – die sich beständig wandelnde Zusammensetzung der Immun-zellen im Tumorbett, die sowohl wachstumsfördernd als auch wachstumsstoppend gegenüber Krebszellen wirken. Da diese Tumorumwelt aus der individuellen Ausein-anderersetzung des Tumors mit dem Immunsystem des Patienten resultiert, ist sie für das Ansprechverhalten des Tumors auf eine immunonkologische Therapie von besonderem Interesse. In diesem Zusammenhang ist die Anwesenheit der sogenannten „tumor-infiltrierenden“ Immunzellen (tumordinfiltrierende Lymphozyten, TILs) als wichtiger

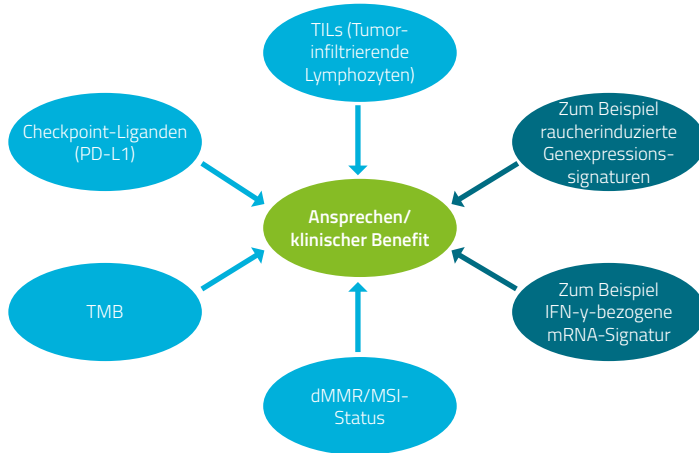
Biomarker anzusehen. Bei Patienten mit wiederkehrenden Krebserkrankungen können hohe TIL-Zahlen bedeuten, dass bei ihnen Checkpoint-Inhibitoren wirksam sind. Bei einigen Krebserkrankungen wurden erhöhte TIL-Werte zudem mit einer günstigeren Prognose in Verbindung gebracht (Rossi et al. 2020).

Zukunftsweisende Biomarker-Konzepte

Neben etablierten Biomarkern werden weitere potenzielle Biomarker für eine genauere Vorhersage des Therapieansprechens auf Checkpoint-Inhibitoren diskutiert, darunter der oftmals auffällige genetische Fingerabdruck (Genexpressionssignatur) bei Tumoren von Rauchern (Havel et al. 2019) oder die Kombination mehrerer Biomarker (Gjoerup et al. 2020; Spencer et al. 2016; Gibney et al. 2016). Benötigt wird vielmehr ein multidimensionales Rahmenkonzept – also ein individuelles Krebs-Immunogramm (Cancer Immunogram) –, damit der Arzt oder die Ärztin perspektivisch eine Einschätzung vornehmen kann, wie gut der einzelne Patient auf eine immunonkologische Therapie ansprechen könnte beziehungsweise welche Faktoren ein Ansprechen verhindern (Van Dijk et al. 2019).

Wichtig: Das negative Ergebnis eines singulären Biomarker-Tests allein schließt Patienten nicht zwangsläufig von einer immunonkologischen Therapie aus. Außerdem können sie auch für Therapien, bei denen eine Biomarker-Evaluation nicht vorgeschrieben ist, wertvolle Zusatzinformationen liefern (Schildhaus 2018). Trotz der großen Bandbreite von Krebserkrankungen, bei denen sich eine antitumorale Aktivität mit Checkpoint-Inhibitoren beobachten lässt, kann das Ansprechen je nach Tumortyp und Tumorerkrankung sehr unterschiedlich ausfallen. Häufig profitiert nur eine Teilgruppe von Patienten von einer Behandlung (Walk et al. 2020). Somit kommt Biomarkern, die beim individuellen Patienten eine Vorhersage der Ansprechwahrscheinlichkeit, aber auch voraussichtlichen Verträglichkeit der immunonkologischen Therapie ermöglichen, eine übergeordnete Bedeutung zu – zumal zunehmend auch Therapien entwickelt und zugelassen werden, die verschiedene Ansätze miteinander kombinieren (Mehnert et al. 2017).

Abbildung 1: Überblick etablierter (blau) und experimenteller (petrol) prädiktiver Biomarker (Auswahl) auf die Ansprechwahrscheinlichkeit einer Checkpoint-Inhibitortherapie



Quelle: eigene Darstellung, modifiziert nach Gjoerup et al. 2020

Auf methodischer Ebene treiben technologische Innovationen und eine zunehmend leistungsstärkere Datenverarbeitung immer tiefere Analysen an: So erlaubt die sogenannte Next-Generation-Sequencing (NGS) die parallele Sequenzierung von Millionen von DNA-Fragmenten mit der Erfassung von Tausenden genetischer Varianten innerhalb relativ kurzer Zeit. Genetische Veränderungen der Tumor-DNA können systematisch untersucht werden und gegebenenfalls mutationsspezifisch behandelt werden. Der technologische Quantensprung ging mit einer Kostenreduktion gegenüber konventionellen Sequenziermethoden einher, sodass die NGS auch in der täglichen Praxis einsetzbar wurde.

Für die Bewältigung und Interpretation der zunehmenden Menge an Informationen – angefangen bei Labordaten und bildgebenden Techniken über molekulare und histologische Gewebeuntersuchungen bis hin zu NGS-Daten – reichen die konventionellen mathematischen oder statistischen Ansätze allerdings nicht mehr aus: Künftig können KI-(künstliche Intelligenz-)gestützte Verfahren die Verarbeitung, statistische Auswertung und Interpretation der Big Data erleichtern (Stichwort Deep Learning-Systeme)

und potenziell auch für die Entwicklung stärker differenzierter Diagnose- und Therapie-möglichkeiten in der Präzisionsmedizin infrage kommen (BÄK 2020).

Hoher Standard in der Qualitätssicherung etabliert

Der Einsatz prädiktiver Biomarker-Tests wie die PD-L1-Immunhistochemie gehört heute zum onkologischen Alltag, auf deren Grundlage entschieden wird, welche Therapie ein Krebspatient erhält. Aufgrund der Bedeutung, die Biomarker auf die Therapieauswahl, die Lebensqualität und letztlich auch die Überlebensaussichten von Krebspatienten haben, sind die Anforderungen an die standardisierte Durchführung und Auswertung der Testungen sowie fortlaufende Qualitätskontrolle besonders hoch (Schildhaus 2018). In Deutschland besteht seit dem Jahr 2004 mit der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) eine Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) und des Bundesverbandes Deutscher Pathologen (BDP), die die Möglichkeit bietet, methodische Abläufe der immunhistologischen und molekularen Diagnostik ergebnisorientiert prüfen und zertifizieren zu lassen (Jöhrens et al. 2020).

Weiterhin können Pathologie-Institute beim QuIP-Qualitätssicherungs-Monitor (QuIP-QS-Monitor) die eigenen Test- und Analyseergebnisse mit den anonymisierten Auswertungen anderer Partner vergleichen und bewerten (www.quip.eu). Als moderne Datenplattform lässt sich der QuIP-QS-Monitor auch zur Förderung einer weiteren Digitalisierung einsetzen. Derzeit ist der QuIP-QS-Monitor für die Eingabe von PD-L1-Testergebnissen der teilnehmenden Zentren aktiv, das Angebot wird kontinuierlich erweitert, wie zum Beispiel durch die für das Jahr 2021 geplante Einführung eines Moduls zur Erfassung der dMMR/MSI-Testung (Mordovina und Enzlberger 2020).

Versorgung mit personalisierten Onkologika

Perspektiven der Biomarker-Testung und ökonomische Implikationen

Den größten medizinischen Nutzen bietet die biomarkergestützte Präzisionsonkologie durch die zügige Prädiktion der Ansprechwahrscheinlichkeit, Therapieresistenz oder potenziellen Toxizität einer Behandlung. Sie erhöhen die Chance, dass Patienten von Anfang an diejenige Therapie erhalten, die sich am besten für sie eignet gemäß den folgenden zentralen Fragestellungen:

- Wird der Patient mit einer höheren Wahrscheinlichkeit auf die Behandlung ansprechen?
- Wird der Patient resistent gegen die Therapie sein?
- Wird der Patient die Therapie voraussichtlich vertragen?

Die höhere Wahrscheinlichkeit eines schnelleren Therapieerfolgs kann möglicherweise auch den anfänglichen zeitlichen Mehraufwand für die Biomarker-Testungen und die Beratung der Patienten aufwiegen.

Es besteht die Hoffnung, dass sich schließlich auch Kosten (und potenzielle Nebenwirkungen) durch wirkungslose Therapiemaßnahmen einsparen lassen, wenn sich durch prätherapeutisch eingesetzte Biomarker Patienten mit „wahrscheinlichem Ansprechen“ von Patienten mit „wahrscheinlichem Nichtansprechen“ unterscheiden lassen. Ferner können Biomarker, die in Bezug auf therapiebegleitende Toxizitäten prädiktiv sind, möglicherweise auch Behandlungen ersparen, die aufgrund von Unverträglichkeiten vorzeitig abgebrochen werden müssten: Für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung ist dieser Aspekt hochrelevant, da sie sich krankheits- und therapiebedingt oft schon in einem eingeschränkten Allgemeinzustand befinden (Stock und Sydow 2013; Mehnert et al. 2017).

In der Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Präzisionsmedizin, die auch ökonomische Aspekte erörtert, ist die Behandlung von Patienten mit Lungenkrebs als Beispiel für ein optimiertes Kosten-Nutzen-Verhältnis durch eine präzisionsonkologische Behandlungsstrategie in der Routineversorgung aufgeführt: Demnach kann heute jeder Lungenkrebspatient in Deutschland eine stratifizierte Therapieentscheidung erhalten, die entweder in einer zielgerichteten, mutationsspezifischen Therapie oder immunonkologischen Therapie (allein oder in Kombination mit Chemotherapie) besteht. Die Stratifizierung basiert dabei auf einer genetischen oder proteinbezogenen (proteomischen) Biomarker-Analytik, die derzeit etwa 60 Prozent der Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom erhalten: Etwa 15 bis 20 Prozent der Patienten weisen therapierelevante genetische (beispielsweise ALK-Mutation), etwa 60 Prozent der fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom-Patienten proteomische Veränderungen (beispielsweise Expression von PD-L1) auf. Im Zuge der personalisierten

Therapieentscheidung zeigen sich die Überlebensraten im Vergleich zur Chemotherapie bereits deutlich verbessert: Das mediane Gesamtüberleben liegt für Patienten, die aufgrund einer ALK-Translokation zielgerichtet behandelt werden, bei 81 Monaten heute gegenüber 7,9 Monaten mit einer alleinigen Chemotherapie im historischen Vergleich (BÄK 2020). Für die Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit Pembrolizumab liegen ebenfalls Langzeitdaten bis zu fünf Jahren vor.

Bei der prädiktiven Biomarkeranalyse muss nicht nur auf molekularbiologische Verfahren zurückgegriffen werden: Bei Lungenkarzinomen kommen zum Beispiel immunhistochemiebasierte Biomarker als vergleichsweise kostengünstiges und schnell durchführbares Verfahren zum Einsatz, das flächendeckend verfügbar ist und neben der PD-L1-Bestimmung häufig auch ein Vorab-Screening auf bestimmte Mutationen ermöglicht (Schildhaus 2020).

Für eine zügige Translation von Forschungsergebnissen und innovativen Therapieansätzen der Präzisionsonkologie in die Versorgungspraxis kommt es auch auf die sektorenunabhängige Verfügbarkeit von Biomarker-Tests an: Aktuell ist die Abrechnungsfähigkeit der therapiebegleitenden Biomarker-Untersuchungen in der stationären Versorgung durch das pauschalisierte Abrechnungssystem (DRG-System) nicht regelhaft gegeben. Dagegen wurde sie in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung bereits seit dem Jahr 2016 durch ein eigens geschaffenes Unterkapitel im EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) geregelt. Patientenverbände und ärztliche Fachgesellschaften fordern daher, eine fallbezogene Kostenzuordnung von therapienotwendigen Biomarker-Testungen im DRG-System zu ermöglichen. Im Jahr 2018 haben laut DRG-Report weniger als ein Prozent der stationären Lungenkrebspatienten eine therapiebegleitende Biomarker-Diagnostik erhalten: Dieser verschwindend geringe Anteil entspricht aber den tatsächlich durchgeführten Testungen nicht, da das derzeitige Dokumentationssystem eine fallbezogene Zuordnung der Kosten für die Biomarker-Diagnostik gar nicht zulässt und nicht zur Berechnung von Fallpauschalen herangezogen werden kann (Positionspapier – Testung in der Onkologie 2020).

Welche ökonomischen Entlastungen sich durch Präzisionsmedizin ergeben könnten, ist schwerer abschätzbar als die finanziellen Belastungen, die sich bei den jahresaktuellen Betrachtungen der Ausgaben für onkologische Arzneimitteltherapien ergeben: So treten etwa indirekte Einspareffekte durch vermiedene Krankheitsfolgen oder Behandlungen, aber auch in volkswirtschaftlicher Hinsicht durch reduzierte Produktionsausfälle bei der Reintegration des Tumorpatienten in das Arbeitsleben oft erst nach Jahren ein. Auch sollten Kosten durch vermiedene, weniger zielführende Therapiealternativen mit neueren, teureren Therapieentscheidungen gegengerechnet werden.

Die Bundesärztekammer kommt in ihrer Stellungnahme zu der Einschätzung, dass – nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens – durch die Präzisionsmedizin weder die Grenzen der Finanzierbarkeit überschritten noch Fragen nach diesbezüglichen Steuerungsmaßnahmen, wie zum Beispiel eine Priorisierung, aufgeworfen werden (BÄK 2020). Biomarker-Tests, die Patienten und Behandelnde dabei unterstützen, eine individualisierte Therapieentscheidung zu treffen, verringern unnötige Therapien und – wie ein Beispiel aus der Brustkrebsbehandlung nahelegt – damit einhergehende Kosten: Für einen genetischen Test, der seit dem Jahr 2020 auch Bestandteil des EBM ist und bei einer bestimmten Untergruppe von Brustkrebspatientinnen den zu erwartenden Nutzen einer Chemotherapie und das Rückfallrisiko vorhersagt, wurde das Einsparpotenzial der gesamtgesellschaftlichen Kosten auf über 250 Millionen Euro pro Jahr geschätzt (Lux et al. 2018).

Fazit und Ausblick

Prognostische und prädiktive Biomarker bilden eine unverzichtbare Entscheidungsgrundlage für die zunehmend exakter auf den individuellen Patienten zugeschnittenen, präzisionsmedizinischen Therapieschemata. Im Zuge einer möglichst genauen und wissenschaftlich rationalen, biomarkerorientierten Therapieentscheidung kann der Patient von der zunehmend höheren Wahrscheinlichkeit eines schnellen und nachhaltigen Therapieerfolgs bei geringerer Inkaufnahme unerwünschter Nebenwirkungen sowie einer selteneren Verschlechterung der Lebensqualität profitieren. Hinsichtlich der Aussagekraft einzelner prädiktiver Biomarker ist zu beachten, dass die Antworten häufig einen graduellen beziehungsweise probabilistischen Charakter haben und

im klinischen Gesamtkontext interpretiert werden müssen. Daher sollten insbesondere singuläre negative Testergebnisse nicht dazu dienen, Patienten von einer im Einzelfall potenziell wirksamen Behandlung auszuschließen. Vielmehr tragen sie dazu bei, in Kombination mit anderen Markern die Prädiktion des Ansprechens zu verfeinern. Für die Zukunft lässt die anhaltende Dynamik der Biomarkerforschung weitergehende Präzisionen für die Prädiktion und Prognose erwarten.

Die Präzisionsmedizin ist für die Wettbewerbsfähigkeit von Deutschland als Standort für medizinische Forschung und Entwicklung hochrelevant. Mit einem Qualitätssicherungssystem, das die Biomarkeranalytik in Deutschland auch im internationalen Vergleich konkurrenzfähig macht, ist die Pathologie hierzulande in einer guten Ausgangsposition, was die künftigen Entwicklungen der Präzisionsonkologie betrifft.

In der Kostenanalyse kommen nicht nur die Kosten des Tests zum Tragen, sondern auch die Gesamtkosten und Gesamtergebnisse als Resultat eines biomarkerbasierten Behandlungskonzepts. Für die Gesellschaft und die Kostenträger besteht die Aussicht auf eine Verringerung oder Stabilisierung von Ausgaben infolge der effizienteren Patientenversorgung, Verringerung von Nebenwirkungen und Verlängerung der produktiven Lebenszeit.

Literatur

- BÄK (2020). Beschluss der Bundesärztekammer (BÄK) über die Stellungnahme „Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Aspekten“ 2020. In: Deutsches Ärzteblatt 117. S. 22–23: A-1184 / B-1000. doi: 10.3238/baek_sn_praezision_2020.
- BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2019a). Krebs in Deutschland – Daten und Fakten. Online unter: <https://www.dekade-gegen-krebs.de/de/mission-ziele-aufgaben---gemeinsam-forschen-gegen-krebs-1700.html> (Download am 30. März 2021).
- BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung (2019b). Gemeinsame Erklärung: Nationale Dekade gegen Krebs 2019–2029. Online unter: https://www.dekade-gegen-krebs.de/files/2_GemeinsameErklaerung_BMBF_NDK_Pressekit_2020_bf.pdf (Download am 30. März 2021).
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. In: *Exp Biol Med* (Maywood) 243 (3). S. 213–221.
- Chan, T. A., Yarchoan, M., Jaffee, E., Swanton, C., Quezada, S. A., Stenzinger, A. und Peters, S. (2019). Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. In: *Ann Oncol* 30 (1). S. 44–56.
- Doroshov, D. B. (2020). Genomics and the History of Precision Oncology. In: *Surg Oncol Clin N Am* 29 (1). S. 35–49.
- Empfehlungen der AGO Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Online unter: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen> (Download am 30. März 2021).
- FDA-NIH Biomarker Working Group (last update: Januar 2021). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Online unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338449/> (Download am 30. März 2021).
- Gibney, G. T., Weiner, L. M. und Atkins, M. B. (2016). Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. In: *Lancet Oncol* 17 (12). e542–e551.
- Gjoerup, O., Brown, C. A., Ross J. S., Huang, R. S. P., Schrock, A., Creeden, J., Fabrizio, D. und Tolba, K. (2020). Identification and Utilization of Biomarkers to Predict Response to Immune Checkpoint Inhibitors. In: *AAPS J* 22 (6). S. 132.
- Havel, J. J., Chowell, D. und Chan, T. A. (2019). The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. In: *Nat Rev Cancer* 19 (3). S. 133–150.

- Jöhrens, K., von Wasielewski, R., Kreipe, H. H., Forberger, A., Jurmeister, P., Dietel, M., Stenzinger, A. und Fischer, J. (2020). Qualitätssicherung in der diagnostischen In-situ-Hybridisierung – Erfahrungen der QulP. In: *Pathologie* 41 (6). S. 614–620.
- Jöhrens, K., Dietmaier, W., Utpatel, K., Dietel, M., Rüschoff, J. und Fischer, J. (2021). *Pathologie* 2021, Apr 9. doi: 10.1007/s00292-021-00930-z. Online im Erscheinen.
- Lux, M. P., Nabieva, N., Hildebrandt, T., Rebscher, H., Kümmel, S., Blohmer, J. U. und Schrauder, M. G. (2018). Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. In: *Breast* 37. S. 89–98.
- Maag, G. (2020). Trends bei personalisierten onkologischen Therapien. In: *Pharm Ind* 82 (10). S. 1242–1246.
- Mehnert, J. M., Monjazeb, A. M., Beerthuijzen, J. M. T., Collyar, D., Rubinstein, L. und Harris, L. N. (2017). The Challenge for Development of Valuable Immuno-Oncology Biomarkers. In: *Clin Cancer Res* 23 (17). S. 4970–4979.
- Mordovina, U. und Enzlberger, N. (2020). Der QulP-QS-Monitor. In: *Pathologie* 41 (6). S. 660–662.
- Nöpel-Dünnebacke, S., Conradi, L.-C., Reinacher-Schick, A. und Ghadimi, M. (2020). Therapeutische Relevanz molekularer Marker beim kolorektalen Karzinom. In: *Onkologie* 26 (8). S. 685–697.
- Oldenhuis, C. N. A. M., Oosting, S. F., Gietema, J. A. und de Vries, E. G. E. (2008). Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology. In: *Eur J Cancer* 44 (7). S. 946–953.
- Pardoll, D. M. (2016). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. In: *Nat Rev Cancer* 12 (4). S. 252–264.
- Patel, S. P. und Kurzrock, R. (2015). PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. In: *Mol Cancer Ther* 14 (4). S. 847–856.
- Positionspapier – Testung in der Onkologie (2020). *Forum* 35. S. 268–273. Online unter <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00831-x> (Download am 30. März 2021).
- Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. Online unter: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/> (Download am 30. März 2021).
- PricewaterhouseCoopers (2018). Bevölkerungsbefragung „Personalisierte Medizin“.
- Raedler, L. A. (2015). Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. In: *Am Health Drug Benefits* 8 (Spec Feature). S. 180–183.

- Rossi, G., Russo, A., Tagliamento, M., Tuzi, A., Nigro, O., Vollome, G., Sini, C., Grassi, M., Dal Bello, M. G., Coco, S., Longo, L., Zullo, L., Tanda, E. T., Dellepiane, C., Pronzato, P. und Genova, C. (2020). Präzisionsmedizin bei NSCLC im Zeitalter der Immuntherapie: Neue Biomarker zur Selektion der am besten geeigneten Therapie oder des am besten geeigneten Patienten. In: *Kompass Pneumol* 8 (6). S. 300–317.
- Schildhaus, H. U. (2018). Der prädiktive Wert der PD-L1-Diagnostik. In: *Pathologe* 39 (6). S. 498–519.
- Schildhaus, H. U. (2020). Immunhistochemiebasierte prädiktive Biomarker bei Lungenkarzinomen. In: *Pathologe* 41 (1). S. 21–31.
- Spencer, K. R., Wang, J., Silk, A. W., Ganesan, S., Kaufman, H. L. und Mehner, J. M. (2016). Biomarkers for Immunotherapy: Current Developments and Challenges. In: *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 35. e493–503.
- Stenzinger, A., Allen, J. D., Maas, J., Stewart, M. D., Merino, D. M., Wempe, M. M. und Dietel, M. (2019). Tumor mutational burden standardization initiatives: Recommendations for consistent tumor mutational burden assessment in clinical samples to guide immunotherapy treatment decisions. In: *Genes Chromosomes Cancer* 58 (8). S. 578–588.
- Stenzinger, A., Endris, V., Budczies, J., Merkelbach-Bruse, S., Kazdal, D., Dietmaier, W., Pfarr, N., Siebolts, U., Hummel, M., Herold, S., Andreas, J., Zoche, M., Tögel, L., Rempel, E., Maas, J., Merino, D., Stewart, M., Zaoui, K., Schlesner, M., Glimm, H., Fröhling, S., Allen, J., Horst, D., Baretton, G., Wickenhauser, C., Tiemann, M., Evert, M., Moch, H., Kirchner, T., Büttner, R., Schirmacher, P., Jung, A., Haller, F., Weichert, W. und Dietel, M. (2020). Harmonization and Standardization of Panel-Based Tumor Mutational Burden Measurement: Real-World Results and Recommendations of the Quality in Pathology Study. In: *J Thorac Oncol* 15 (7). S. 1177–1189.
- Stenzinger, A. und Weichert, W. (2020). Einfluss der neuen In-vitro-Diagnostik-Regulation (IVDR) der Europäischen Union auf die Pathologie. Was ist wichtig? In: *Pathologe* 41 (Suppl 2). S. 129–133.
- Stock, S. und Sydow, S. (2013). Personalisierte Medizin: Paradigmenwechsel in der Arzneimittelforschung und -therapie. In: *Bundesgesundheitsblatt* 56 (11). S. 1495–1501.
- Van Dijk, N., Funt, S. A., Blank, C. U., Powles, T., Rosenberg, J. E. und van der Heijden, M. S. (2019). The Cancer Immunogram as a Framework for Personalized Immunotherapy in Urothelial Cancer. In: *Eur Urol* 75 (3). S. 435–444.

- Verordnung (EU) Nr. 746/2017 des europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika und zur Aufhebung der Richtlinie 98/79/EG und des Beschlusses 2010/227/EU der Kommission.
- vfa – Die forschenden Pharma-Unternehmen (2021). In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin (30.03.2021). Online unter: [vfa.de/personalisiert](https://www.vfa.de/personalisiert) (Download am 30. März 2021).
- Walk, E. E., Yohe, S. L., Beckman, A., Schade, A., Zutter, M. M., Pfeifer, J., Berry, A. B. und College of American Pathologists Personalized Health Care Committee (2020). The Cancer Immunotherapy Biomarker Testing Landscape. In: *Arch Pathol Lab Med* 144 (6). S. 706–724.
- Zander, H., Müller-Egert, S., Zwiewka, M., Groß, S., van Zandbergen, G. und Engelbergs, J. (2020). Checkpointinhibitoren in der Tumortherapie. In: *Bundesgesundheitsblatt* 63. S. 1322–1330.
- Zielinski, D. (2019). Digitalisierung und Multiplex-ICH als prädiktive Biomarker für neue Immuntherapeutika. In: *Pathologie* 40 (3). S. 256–263.