

Liquid Biopsy / Profiling

Nachweis von zirkulierenden zellfreien Tumor-Nukleinsäuren

Liquid Biopsy/Profiling sind neue Verfahren, mit denen Körperflüssigkeiten analysiert werden, um diagnostische Informationen über den Verlauf einer Tumorerkrankung zu gewinnen. Hierzu werden zellfreie zirkulierende Tumor-Nukleinsäuren (cfDNA oder RNA) meist aus dem Blut isoliert und mit hochsensitiven, molekulargenetischen Verfahren wie z. B. Next Generation Sequencing (NGS) oder Digital PCR (dPCR) auf tumorspezifische Veränderungen

(z. B. somatische Mutation) untersucht. Mittels dPCR können Mutationen bis zu 0,1 % erfasst werden, weshalb sich die Methode sehr gut für tumorspezifische Verlaufskontrollen (Minimal Residual Disease Monitoring) eignet. Auf neu entstandene „Driver“-Mutationen kann mittels NGS gescannt werden (Nachweisgrenze 5%).

Die Verfahren sind allerdings im GKV-Bereich derzeit nur zum Teil als Regelleistungen möglich!

Anforderung von Laboruntersuchungen

- > Überweisungsschein für gesetzlich Versicherte
- > haus eigene Untersuchungsaufträge für privatärztliche Leistungen und Igel.-Leistungen.

Abrechnung

Der EBM ermöglicht in Kapitel 19 (Molekularpathologie) die Erbringung und Abrechnung von Mutationssuchen in bis zu 20 Kilobasen zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften (z. B. Driver-Mutationen), allerdings nur im Tumorgewebe, im Einzelfall auch aus Blut. Als Nachweisgrenze für die Erfassung von Minoritäten werden < 10 % gefordert. **Untersuchungsansätze > 20 kb unterliegen der Genehmigungspflicht durch die jeweilige Krankenkasse. In der GOÄ gibt es keine Einschränkung (z. B. großes MultiCancerGenePanel).**

Selbstzahlerleistung/Individuelle Gesundheitsleistung (IGel.)

Liquid Biopsy/Liquid Profiling sind derzeit zum Teil Bestandteil der Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Bei gegebener Indikation empfehlen wir einen Antrag auf Kostenübernahme beim Versicherer. In der GOÄ gibt es keine Einschränkung.

Untersuchungsaufträge

- > Pathologie
- > Fachbereich Molekularpathologie
- > BRCA1/BRCA2 – „Companion Diagnostics“ bei z. B. Olaparib-Therapie (PARP-Therapien)
- > Nachweis zellfreier Tumor-DNA (ctDNA) – „Liquid Biopsy“

Service

- > direkter Kontakt zu Ärzten und wissenschaftlichen Mitarbeitern
- > elektronische Befundübermittlung
- > auf Wunsch ad-hoc-Mitteilung von eiligen/pathologischen Befunden
- > interdisziplinäre und kostenlose Fortbildungsangebote
- > Mitwirkung bei wissenschaftlichen Fragestellungen

Logistik

- > haus eigene Fahrdienstabholung (MedLog 24 Bochum)
- > Bereitstellung von Abnahmesets & Versandboxen für Liquid Biopsy

Molekulare Pathologie

Tumorgewebe

Biopsymaterial

Liquid Biopsy

Liquid Profiling

Lung Lunge	Breast Brust	Colon Dickdarm
Oncomine Lung cfDNA Assay ALK BRAF EGFR ERBB2 KRAS MAP2K1 MET NRAS PIK3CA ROS1 TP53 > 11 genes > DNA only > 35 amplicons > 169 hotspots and indels	Oncomine Breast cfDNA Assay AKT1 EGFR ERBB2 ERBB3 ESR1 FBXW7 KRAS PIK3CA SF3B1 TP53 > 10 genes > DNA only > 26 amplicons > 152 hotspots and indels	Oncomine Colon cfDNA Assay AKT1 APC BRAF CTNNB1 EGFR ERBB2 FBXW7 GNAS KRAS MAP2K1 NRAS PIK3CA SMAD4 TP53 > 14 genes > DNA only > 49 amplicons > 236 hotspots and indels
Oncomine Lung Cell-Free – Total Nucleic Acid Assay ALK BRAF EGFR ERBB2 KRAS MAP2K1 MET NRAS PIK3CA RET ROS1 TP53 > Single library from DNA and RNA > 12 genes > 58 amplicons > >169 hotspots and indels > 49 fusions: ALK, RET, ROS1 > CNV: MET > MET exon 14 skipping (3)	Oncomine Breast Cell-Free – Total Nucleic Acid Assay AKT1 CCND1 EGFR ERBB2 ERBB3 ESR1 FBXW7 FGFR1 KRAS PIK3CA SF3B1 TP53 > Single library to detect SNVs and CNVs > 12 genes > 76 amplicons > >152 hotspots and indels > CNVs: CCND1, ERBB2, FGFR1 > More complete coverage of TP53	

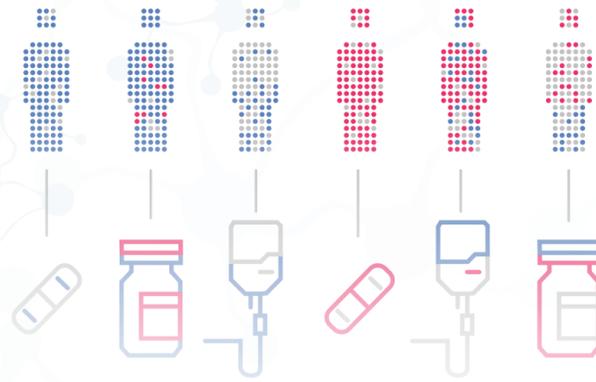
arrows
biomedical GmbH

Fachlabor für Molekularpathologie & Hämatopathologie
im Centrum für Nanotechnologie
Heisenbergstraße 11
D-48149 Münster
Tel: +49 (0) 251 - 8363400
Fax: +49 (0) 251 - 8363401

MultiCancerGenePanel

Molekularpathologie

In der Molekularpathologie werden molekularbiologische Methoden zum Nachweis von genomischen Veränderungen und Erregern in Biopsaten und Resektaten angewandt. Neben der Unterstützung der Diagnostik spielt die Molekularpathologie vor allem bei der Planung gezielter, personalisierter Therapien von Malignomen eine wichtige Rolle. Aktuell werden durch den Einsatz neuer Techniken zur Genomanalyse immer weitere genomische Veränderungen bei Malignomen erkannt und dann passende, auf die jeweiligen genomischen Veränderungen zielende, Therapien entwickelt. Dieser Wissenszuwachs wird von uns zeitnah in neue Nachweisverfahren für Diagnostik und Therapieplanung umgesetzt.



organspezifischen MultiCancerGenePanel oft neue Therapieoptionen, die bei der Untersuchung auf die Malignom-Entität „typischen“ Mutationen nicht erkannt worden wären. Die Verwendung von organspezifischen MultiCancerGenePanel ist also ein Schritt hin zu einer personalisierten Malignom-Therapie bzw. Tumorthherapie.

Mutationsanalysen mit Hilfe von organspezifischen MultiCancerGenePanel

Die Verwendung von sogenannten MultiCancerGenePanel erlaubt die simultane Untersuchung mehrerer Gene auf Mutationen. Die vollständige Sequenzierung einer großen Zahl von Malignom-Genomen und Exomen hat ergeben, dass offenbar jedes Malignom eine individuelle Kombination von Mutationen aufweist. Zusammen mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Medikamenten, die spezifisch bestimmte Signalmoleküle (die häufig Onko- oder Tumorsuppressor-Gene sind) oder Signalwege inhibieren, ergeben sich für Patienten durch die Verwendung von

Was sind MultiCancerGenePanel?

Definition: Verschiedene Methoden können verwendet werden, um potenzielle krankheitsverursachende Genmutationen zu identifizieren. Bei der Gensequenzierung wird jedes DNA-Nukleotid entlang der Länge eines Gens bewertet. Eine vollständige Gensequenzierung ist der beste Ansatz, wenn viele verschiedene Mutationen im selben Gen die Störung verursachen können. **Es gibt zwei Hauptmethoden, um ein Gen zu sequenzieren:** Bis vor kurzem verwendeten die meisten Sequenzierungstests die Sanger-Sequenzierung, die ursprünglich in den 1970er Jahren entwickelt wurde. Die Sanger-Sequenzierung ist arbeitsintensiv und eignet sich nicht für Anwendungen mit hohem Durchsatz.

Next Generation Sequencing (NGS), auch als massive parallel Sequenzierung bezeichnet, wurde seit etwa 2005 entwickelt, um eine größere und effizientere Gensequenzierung zu ermöglichen. NGS basiert auf der gleichzeitigen Sequenzierung vieler Kopien kleiner DNA-Stücke und der Verwendung von Bioinformatik zur Zusammenstellung der Sequenz. Die Effizienz von NGS hat zu einer zunehmenden Anzahl großer Testfelder mit mehreren Genen geführt. NGS-Panel eignen sich besonders gut für Zustände, die durch mehr als ein Gen verursacht werden oder bei denen eine erhebliche klinische Überlappung zwischen Zuständen besteht, die es schwierig machen, wahrscheinliche Ursachen zuverlässig einzugrenzen.

HRD & HRR

Die homologe Rekombination bezeichnet eine Art genetischer Rekombination, bei der wechselseitig Nukleotidsequenzen zwischen zwei ähnlichen oder identischen DNA-Molekülen ausgetauscht werden. Sie dient der DNA-Reparatur, z. B. bei Doppelstrangbrüchen und Strangvernetzungen.

Den Hauptreparaturmechanismus bei Doppelstrangbrüchen stellt die homologe Rekombinationsreparatur dar. Dabei wird im Rahmen der Reparatur, durch Nutzung der homologen DNA als Grundlage, die originale Sequenz der DNA wiederhergestellt. Verminderte Raten homologer Rekombination führen zu einer ineffizienten DNA-Reparatur und können damit auch zu Krebs führen. Beispiele sind BRCA1 und BRCA2, deren Fehlfunktion mit

einem deutlich erhöhten Risiko für Brust- und Eierstockkrebs verbunden ist. Zellen, denen BRCA1 und BRCA2 fehlen, haben eine verminderte Rate homologer Rekombination und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung, was darauf hindeutet, dass eine verminderte homologe Rekombination zu einer erhöhten Anfälligkeit für Krebs führt.

Tumore mit einem homologen Rekombinationsmangel (einschließlich BRCA-Defekte) werden als HRD-positiv bezeichnet. Mit dem Ion Torrent AmpliSeq MultiCancerGenePanel werden mittels Next generation sequencing (NGS) nach Multiplex PCR Amplifikation parallel 56 Onkogene und Tumorsuppressorgene auf Mutationen hin untersucht.

Die untersuchten Onko- und Tumorsuppressorgene sind häufig in Malignomen mutiert und die nachweisbaren Mutationen sind meist therapierelevant. Bei dem Comprehensive MultiCancerGenePanel ist die Zahl der untersuchten Onko- und Tumorsuppressorgene auf 409 erweitert.

AKT1 ARID1A ATM BRAF CCND1 CCNE1 CDKN1A CDKN2A CTNNB1 E2F3 ERBB2 ERBB3 ERCC2 FGFR2 FGFR3 HRAS KDM6A KRAS MDM2 PIK3CA PPARG PTEN RB1 TP53 TSC1	Bladder Blase	ATM BARD1 BRCA1 BRCA2 BRIP1 CDK12 CHEK2 FANCD2 MRE11 NBN PALB2 PPP2R2A RAD51B RAD54L TP53	BRCA expanded Brust/Ovar & Prostata/Pankreas
APC ARID1A BRAF CDKN2A CTNNB1 ERBB2 ERBB3 FBXW7 GNAS KRAS MLH1 MSH2 MSH6 MYC NRAS PIK3CA PMS2 POLE PTEN RNF43 SMAD4 SOX9 TCF7L2 TP53	Colorectal & Pancreatic Dickdarm/Bauchspeicheldrüse	APC ARID1A CDKN2A CTNNB1 ERBB2 ERBB3 FBXW7 GNAS KMT2C KMT2D KRAS MYC PIK3CA PTEN RNF43 SMAD4 TP53	Gastric & Esophageal Magen & Speiseröhre
AKT1 ARID1A BRCA1 BRCA2 CCNE1 CTNNB1 ERBB2 ERBB3 FBXW7 FGFR2 KRAS MYC PIK3CA PIK3R1 POLE PPP2R1A PTEN RB1 TP53	Gynecological gynäkologische Tumore	ATM BAP1 KDM5C MET MTOR NF2 PBRM1 PIK3CA PTEN SETD2 SMARCB1 TP53 TSC1 TSC2 VHL	Kidney Niere
ALB APOB ARID1A ARID2 AXIN1 CCND1 CDKN2A CTNNB1 IDH1 IDH2 JAK1 KEAP1 KRAS MYC NFE2L2 PIK3CA RB1 RIT1 RPS6KA3 TERT TP53 TSC2	Liver Leber	(NSLC) Oncomine Focus Panel	auch für bereits metastasierte Patienten
ARID1A ATM B2M BCL2 BCL6 BRAF BTK CARD11 CD79B CDKN2A CREBBP EZH2 GNA13 HIST1H1E KMT2D MTOR MYC MYD88 PIM1 SF3B1 SOCS1 TNFAIP3 TNFRSF14 TP53 XPO1	Lymphoma Lymphom	AKT3 ARID2 BRAF CCND1 CDK4 CDKN2A CTNNB1 ERBB4 EZH2 GNA11 GNAQ GRIN2A HRAS IDH1 KIT KRAS MAP2K1 MDM2 MITF NF1 NRAS PIK3CA PPP6C PTEN RAC1 RB1 TERT TP53 TYR	Melanoma Melanom
AKT1 APC AR BRAF BRCA2 CDK12 CTNNB1 FOXA1 HRAS IDH1 KDM6A KMT2D KRAS MED12 MYC PIK3CA PIK3R1 PTEN RB1 SPOP TP53	Prostate Prostata	Legende: Hotspot/CNV Full gene CNV	

allgemeines kleines MultiCancerGenePanel

Wählen Sie das richtige MultiCancerGenePanel für den jeweiligen Tumor!

Während einige Aberrationen bei vielen Tumoren auftreten können, sind einige sehr spezifisch für bestimmte Tumortypen, und eine Reihe von Tools ist erforderlich, um zeitnahe, relevante Informationen für jede Tumorgewebeprobe bereitzustellen und gleichzeitig die Kosten und das verfügbare Gewebematerial gewinnbringend einzusetzen.

kleines MultiCancerGenePanel

gerade auch für bereits metastasierte Patienten aller Tumorentitäten, es erfüllt voll und ganz die Regularien der kassenärztlichen Vereinigung (KV), nach Kapitel 19 (Molekularpathologie), sodass ohne Zustimmung der Tumorkonferenz oder der Krankenkasse (GKV / PKV) diese Untersuchung durchgeführt werden kann!

ABL1	CTNNB1	FLT3	IDH2	NRAS	SMO
AKT1	EGFR	GNA11	KDR	PDGFRA	SRC
ALK	ERBB2	GNAS	KIT	PIK3CA	STK11
APC	ERBB4	GNAQ	KRAS	PTEN	TP53
ATM	EZH2	HNF1A	MET	PTPN11	VHL
BRAF	FBXW7	HRAS	MLH1	RB1	
CDH1	FGFR1	IDH1	MPL	RET	
CDKN2A	FGFR2	AK2	NOTCH1	SMAD4	
CSF1R	FGFR3	JAK3	NPM1	SMARCB1	