

Liquid Biopsy zur Therapieentscheidung beim mCRC

Der Nachweis von Mutationen im Blut trägt entscheidend zur Auswahl der optimalen Therapie beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) bei. Unter Therapie entwickeln einige Patienten mit einem RAS-Wildtyp neue Mutationen in den Genen KRAS und NRAS^[1]. Eine frühzeitige Erkennung dieser neu auftretenden Mutationen ermöglicht eine zeitnahe Anpassung der Therapie auf die aktuellen molekularen Eigenschaften des Tumors und kann dem Patienten unnötige Nebenwirkungen ersparen.

Die OncoBEAM®-digitale PCR-Technologie

BEAMing steht für Beads, Emulsion, Amplifikation und Magnetics. Das Verfahren basiert auf einer Technologie, die an der Johns Hopkins Universität in den USA zusammen mit der Indivumed GmbH in Hamburg entwickelt wurde. Sie ist eine hochsensitive quantitative Methode, bei der die Amplifikation an magnetischen Beads erfolgt, die sich in einer Wasser-in-Öl-Emulsion befinden. Fluoreszenz-markierte Sonden binden an die DNA-Fragmente und werden mittels Durchflusszytometrie detektiert. **Die Nachweisgrenze liegt bei 0,01 % und ist somit deutlich sensitiver als andere Methoden, wie z.B. Next-Generation Sequencing (NGS), bei der die Nachweisgrenze bei ≥ 1 % liegt.**

Zirkulierende zellfreie Tumor-DNA (ctDNA)

Es wird zwischen zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) und zirkulierender zellfreier Tumor-DNA (ctDNA) unterschieden. Tumorzellen geben zellfreie Tumor-DNA (ctDNA) in das Blut ab. Die abgegebene Menge von DNA-Fragmenten ins Blut variiert dabei zwischen den unterschiedlichen Tumorentitäten^[2]. Die BEAMing-Technologie ermöglicht den Nachweis geringster Mengen mutierter Tumor-DNA vor dem Hintergrund

zirkulierender zellfreier DNA (Wildtyp-DNA). Die Konzentration der ctDNA im Plasma hängt davon ab, ob das Blut vor oder nach der Operation abgenommen wurde und ob der Patient eine neoadjuvante Therapie erhalten hat. Der Nachweis mutierter DNA vor dem Hintergrund der Wildtyp-DNA gleicht der Suche nach der „Nadel im Heuhaufen“.

Es konnte gezeigt werden, dass ein hoher Anteil der primär diagnostizierten Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eine ctDNA-Fraktion von $< 0,01$ %– $0,1$ % mutierter Allele aufweist. Diese profitieren von der hohen Sensitivität des OncoBEAM® RAS CRC IVD Tests, da sie hierdurch auch für eine Anti-EGFR-Therapie ausgewählt werden können.

Welche Mutationen werden detektiert?

Es werden insgesamt 34 Mutationen in den Genen KRAS und NRAS in den Exons 2, 3 und 4 detektiert. Die Ergebnisse werden ausschließlich auf Codon-Ebene angegeben. In den Leitlinien für das metastasierte kolorektale Karzinom wird eine Untersuchung auf diese Mutationen vor Beginn der Therapie empfohlen. Diese ist nun mit dem OncoBEAM® RAS CRC IVD Test auch aus dem Blut möglich.



Konkordanz von Gewebe- zu Blutdiagnostik

Die Standardverfahren der gewebebasierten Diagnostik zeigten in Vergleichsstudien eine hohe Übereinstimmung ($\geq 90\%$) mit dem blutbasierten OncoBEAM® RAS CRC IVD Test^[3]. Zu Diskordanzen kommt es u. a. durch die Heterogenität von Gewebeproben. Insgesamt ist die Bluttestung der Gewebetestung ebenbürtig, wegen der Bestimmung des aktuellen Mutationsstatus in manchen Fällen überlegen.

Anwendung und Vorteile der Liquid Biopsy

Die Methode ist für Patienten geeignet, bei denen eine Gewebeentnahme nicht möglich ist oder auf veraltetes archiviertes Gewebematerial zurückgegriffen werden muss. Zudem eignet sie sich für das Monitoring einer EGFR-Antikörpertherapie. Für den Patienten ergeben sich aus der Mutationsanalytik aus dem Blut folgende Vorteile: Die Blutentnahme ist minimalinvasiv und risikoarm. Sie liefert Informationen in Echtzeit über den aktuellen Mutationsstatus und erkennt die Entwicklung eines Rezidivs früh. Somit unterstützt die Liquid Biopsy bei der Therapieentscheidung.

Erstattung des OncoBEAM® RAS CRC Tests

Die Erstattung der Kosten für den OncoBEAM® RAS CRC Test kann entweder durch private Kassen, IGeL, Einzelfallanträge bei den gesetzlichen Krankenkassen, extrabudgetär innerhalb der ASV (ambulant spezialfachärztlichen Versorgung) oder durch Verträge mit einzelnen Kassen erfolgen. Einen Musterantrag auf Kostenübernahme und weitere Informationen zur Liquid Biopsy finden Sie auf der LADR Homepage (<http://www.ladr.de/fachgebiete/liquid-biopsy>).

Literatur:

- [1] Diaz LA et al. The Molecular Evolution of Acquired Resistance to Targeted EGFR Blockade in Colorectal Cancers. *Nature* 2012;486(7404): 537–540.
- [2] Bettgeowda C et al. Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Science translational medicine*. 2014;6(224): 224ra24.
- [3] Grasselli, J et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2017;28(6): 1294-1301

Abrechnungen der Individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL)

GOÄ Ziffer	€ (1,15-fach)
1 x 3920	1 x 60,33€
14 x 3922	14 x 33,52€
46 x 3924	46 x 20,11€
Gesamtsumme:	1454,67€

Das Entnahmeset OncoBEAM® RAS CRC IVD Test (Best.-Nr. 186870) ist erhältlich bei unserem Partner Intermed: **freecall 0800 0850-113**
freefax 0800 0850 -114



Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

LADR Laborzentrum Baden-Baden
T: 07221 2117-0

LADR Laborzentrum Hannover
T: 0511 90136-0

LADR Laborzentrum Paderborn
T: 05251 288 187-0

LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR

LADR Laborzentrum Berlin
T: 030 301187-0

Hormonzentrum Münster
T: 0251 87113-23

LADR Laborzentrum Plön
T: 04522 504-0

Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

LADR Laborzentrum Braunschweig
T: 0531 31076-100

LADR Laborzentrum Neuruppin
T: 03391 3501-0

LADR Laborzentrum Recklinghausen
T: 02361 3000-0

Die LADR GbR dient ausschließlich der Präsentation des LADR Laborverbundes unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.

LADR Laborzentrum Bremen
T: 0421 4307-300

LADR Laborzentrum Nord-West Zweigpraxis Leer
T: 05923 9887-100
T: 0491 45459-0

LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen
T: 04152 803-0

LADR Laborzentrum Büdelsdorf
T: 04331 70820-20

Partner des Laborverbundes: LIS Labor im Sommershof Köln | T: 0221 935556-0

Weitere Fachinformationen unter: www.LADR.de/informationen