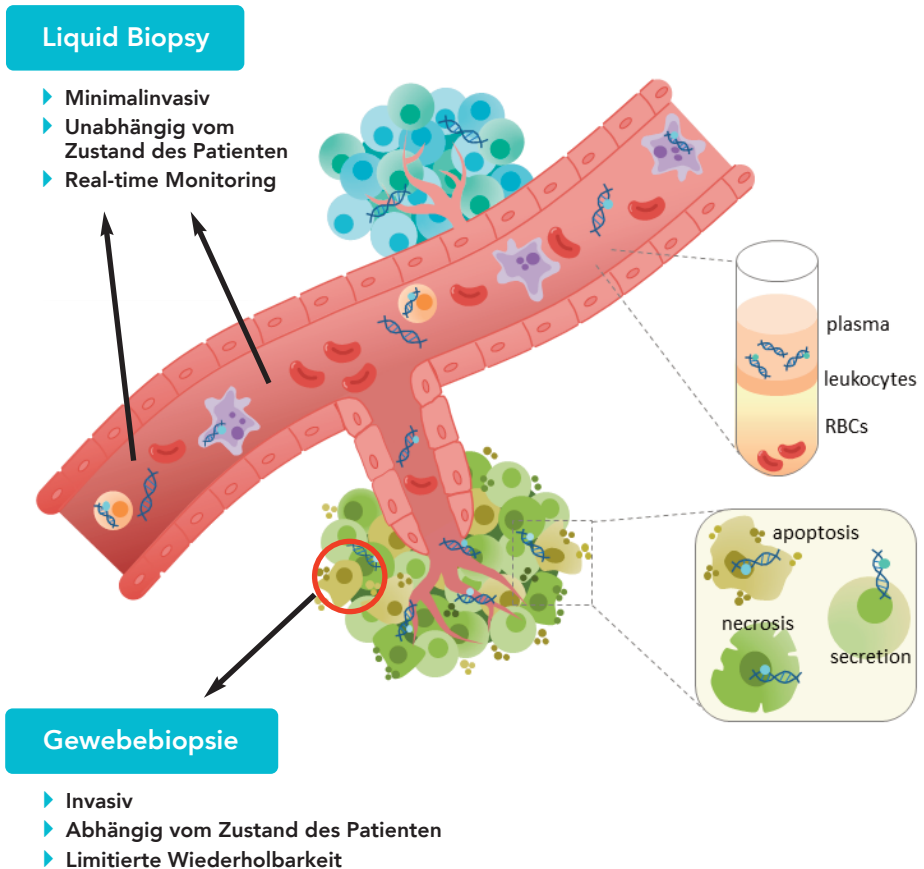


Fachinformation

▶ **LIQUID BIOPSY: ANALYSE SOMATISCHER VARIANTEN  
AUS BLUTPLASMA**

Jeder Tumor setzt zellfreie DNA (engl. circulating tumor DNA (ctDNA)) in die Blutzirkulation frei. So können somatische Sequenzvarianten von Tumoren im Blutplasma nachgewiesen werden und als prognostische oder prädiktive Marker verwendet werden (Flüssigbiopsie oder Liquid Biopsy, Abb. 1).

Die Liquid Biopsy ist bei nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (engl. non-small cell lung cancer (NSCLC)) im Hinblick auf Therapierelevanz in der Regelversorgung angekommen.



## ■ NICHTKLEINZELIGES LUNGENKARZINOM (NSCLC)

Lungenkarzinome in Deutschland: Frauen ca. 17.000, Männer ca. 33.000 Neuerkrankungsfälle pro Jahr. NSCLC macht in etwa 80 % bis 90 % aller Lungenkarzinome aus.<sup>2,3</sup>

Entsprechend der aktuellen ESMO-Leitlinien sollte vor Erstlinientherapie eine Analyse der folgenden Therapie-relevanten somatischen Varianten durchgeführt werden: *EGFR* p.T790M (Häufigkeit 2 %, bei Resistenzen 50-60 %)), *EGFR* p.L858R (Häufigkeit 8 %), Exon 19 Deletionen (Häufigkeit 13 %) und *BRAF* p.V600E (Häufigkeit 2 %).<sup>4</sup>

## ■ THERAPIEEMPFEHLUNGEN (NACH ESMO LEITLINIE FÜR METASTASIIERTEN NSCLC)

Tabelle 1: Übersicht über Therapie-relevante somatische Varianten und in Europa zugelassenen Medikamente<sup>3</sup>

Gen	Somatische Variante	Zugelassene Medikamente
<i>EGFR</i>	Alle aktivierenden Varianten	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Dacomitinib, Osimertinib
	Resistenz p.T790M Variante	Osimertinib
<i>BRAF</i>	p.V600 Varianten	Dabrafenib + Trametinib

## ■ MOLEKULARGENETISCHE ANALYSE

Unter Verwendung der Droplet Digital™ PCR (ddPCR) wird am MGZ der Nachweis folgender Therapie-relevanter Varianten mittels Liquid Biopsy angeboten:

Tabelle 2: Übersicht über die am MGZ mittels Liquid Biopsy nachweisbaren Therapie-relevanten somatischen Varianten

	Therapie-relevante somatische Varianten			
	<i>EGFR</i>			<i>BRAF</i>
	p.T790M	p.L858R	Exon 19 Deletionen*	p.V600E
<b>Therapieentscheidung</b>	✓	✓	✓	✓
<b>Detektion-Resistenz</b>	✓	✓	✓	

\* die 15 häufigsten Deletionen in einem Assay

Mit dem ddPCR-Workflow ist es möglich, Therapie-relevante somatische Varianten bei niedrigen Frequenzen in geringen Probenmengen zuverlässiger zu detektieren als mit Next Generation Sequencing (NGS)-basierten Technologien. Bei den NGS-basierten Technologien ist nur eine theoretisch berechnete Erfassungsgrenze angegeben, welche u.a. wesentlich von der Menge der eingesetzten DNA abhängig ist, die sehr unterschiedlich sein kann. Mit dem ddPCR-Workflow haben alle Assays hingegen eindeutig validierte Nachweisgrenzen für die Unterscheidung zwischen positiven und negativen Ergebnissen, Erfassungsgrenzen, und Bestimmungsgrenzen zur Quantifizierung der Frequenz der somatischen Varianten. Die Assays erreichen eine Sensitivität und Spezifität von mindestens 95 %.

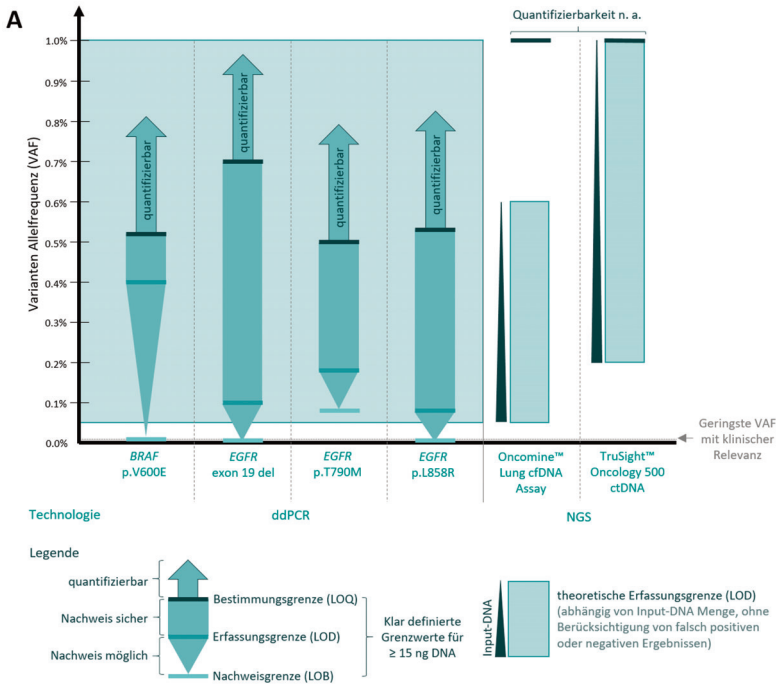


Abbildung 2: Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unserer validierten ddPCR Assays

Vergleich der Grenzwerte für die Detektion und Quantifizierung somatischer Varianten aus zellfreier DNA (cfDNA) von verschiedenen ddPCR Assays und NGS panels (Nachweisgrenze: engl. limit of blank (LOB); Erfassungsgrenze: engl. Limit of detection (LOD); Bestimmungsgrenze: engl. limit of quantification (LOQ)).<sup>5,6</sup>

Neben der Detektion von Therapie-relevanten somatischen Varianten ist eine verlässliche Quantifizierung für die Therapieentscheidung sehr wichtig. Durch die Validierung unserer ddPCR Assays gemäß höchster Standards für klinische und molekulargenetische Tests ist eine exakte Quantifizierung bereits ab einer Frequenz von 0,5 % Therapie-relevanter somatischer Varianten im Plasma möglich.<sup>7,8,9\*\*</sup>

## HUMANGENETISCHE UNTERSUCHUNG

Die ausschließliche Analyse der hier genannten Varianten fällt nicht unter das GenDG, da es sich hier um somatische, auf das Tumorgewebe beschränkte Varianten handelt, so dass eine ärztliche Aufklärung und Einwilligung ausreichend ist. Die notwendigen Blutentnahmen können gerne auch am MGZ in München oder an neun anderen Standorten in Bayern erfolgen.

\*\*LOQ (EGFR Del19): 0,7 %, LOQ (EGFR T790M): 0,5 %, LOQ (EGFR L858R): 0,53 %, LOQ (BRAF V600E): 0,52 %  
Diese Nachweis- (LOB), Erfassungs- (LOD) und Bestimmungsgrenzen (LOQ) gelten nur für EGFR-Einzelanalysen, BRAF p.V600E und bei der Einsendung von vier Streck-Blut Röhrchen bei den Testoptionen 1, 2 und 3.

## ■ ORGANISATORISCHES

### ▶ Probenmaterial

Alle benötigten Unterlagen und Versandmaterialien können online unter: [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de) kostenfrei angefordert werden.

Pro Analyse:

- ▶ zwei Streck-Blutröhrchen (je 8ml Blut)
- ▶ Anforderungsbogen Liquid Biopsy
- ▶ Schnellstmöglicher Versand am Blutabnahmedatum über Kurierdienst

## ■ ABRECHNUNG

Im Fall von histologisch nachgewiesenem NSCLC kann der Nachweis der *EGFR* p.T790M Variante im Verhältnis zur bekannten *EGFR*-aktivierenden Variante aus ctDNA über die gesetzlichen Krankenversicherungen (EBM 19460) abgerechnet werden.

Der Nachweis anderer somatischer Varianten aus ctDNA ist eine Igel-Leistung.

## ■ REFERENZEN

- 1 [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CtDNA\\_in\\_circulation.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CtDNA_in_circulation.png) (am 07.05.2020)
- 2 Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe, Berlin 2015. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
- 3 <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> (am 14.02.2020)
- 4 Herbreteau G, Vallée A, Charpentier S, Normanno N, Hofman P, Denis MG. Circulating free tumor DNA in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical application and future perspectives. *J Thorac Dis* 2019; 11 (Suppl 1): S113-S126. doi: 10.21037/jtd.2018.12.18
- 5 ThermoFisher Scientific. Application Note – Oncomine Lung cfDNA Assay and Ion S5 XL System: Next-generation sequencing analysis of low-frequency mutations from cfDNA.
- 6 Illumina. Technical Note - TruSight Oncology 500 ctDNA: TruSight Oncology 500 ctDNA provides robust performance for detecting variants at low allele frequency.
- 7 CLSI EP21-A. EP21-A-Estimation of Total Analytical Error for Clinical Laboratory Methods; Approved Guideline.
- 8 CLSI EP06-A. EP06-A: Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.
- 9 van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386–1422.

## ■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)



**Prof. Dr. med.  
Elke Holinski-Feder**

Fachärztinnen für Humangenetik



**PD Dr. med.  
Angela Abicht**

**Dr. med. Stefanie Balg<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Kerstin Becker<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Anne Behnecke<sup>1,2</sup>**

**PD Dr. med. Isabel Diebold<sup>1,2,4</sup>**

**Dr. med. Christian Gebhard<sup>2,5</sup>**

**Pia Hauffa<sup>2,5</sup>**

**Dr. med. Yvonne Müller-Koch<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Teresa Neuhann<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Katharina Ponnath<sup>2,5</sup>**

**Dr. med. Silja Robling<sup>1,2,3</sup>**

**Brigitte Schönfeld<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Miriam Stampfer<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Verena Steinke-Lange<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Dieter Wolf<sup>2,5</sup>**

<sup>1</sup> Facharzt für Humangenetik

<sup>2</sup> in Anstellung

<sup>3</sup> Facharzt für Innere Medizin, am MGZ nicht praktizierend

<sup>4</sup> Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin,  
am MGZ nicht praktizierend

<sup>5</sup> in Weiterbildung zum Facharzt für Humangenetik

## MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

**Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder**

**PD Dr. med. Angela Abicht**

Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ



Deutsche  
Akkreditierungsstelle  
D-ML-13242-01-00

Die Akkreditierung gilt nur für den in  
der Urkundenanlage D-ML-13242-01-00  
festgelegten Umfang.

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München  
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66  
info@mgz-muenchen.de | [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)