

## UNTERSUCHUNG 517 KLINISCH RELEVANTER TUMOR-GENE MITTELS NGS (1,9MB + KOMPLEXE BIOMARKER [DNA] + FUSIONEN [RNA])

### ANFORDERUNG

NGS-Panel '(near) last line' Patienten zur geplanten MTB-Vorstellung (1,9Mb + komplexe Biomarker [DNA] + Fusionen [RNA])

### WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Zahlreiche Sequenzierprojekte des humanen Genoms haben gezeigt, dass Tumore eine Vielzahl von Mutationen in verschiedenen Genen aufweisen<sup>1</sup>. Die im Laufe eines Lebens auftretenden genetischen Veränderungen können wichtige Treiber der Kanzerogenese darstellen. Darüberhinaus unterliegt die DNA in Krebszellen stetigen weiteren Veränderungen, die sowohl eine Therapie-Resistenz bedingen, als auch mitunter Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien bieten können<sup>2,3</sup>.

Eine umfangreiche molekulargenetische Diagnostik und anschließende Bewertung von genetischen Alterationen durch Experten kann die Prognose von Krebspatienten verbessern. Dies hat ein großangelegtes Pilotprojekt gezeigt, bei dem bis zu 90% der Patienten eine individualisierte Krebstherapie empfohlen werden konnte, verbunden mit einem verbesserten progressionsfreien Überleben und nach Hochrechnungen auch Gesamtüberleben<sup>4</sup>. Bei Patienten mit bereits annähernd vollständig durchlaufenen Leitlinientherapien oder seltenen Tumoren wird dann ggf. eine evidenz-basierte Therapieempfehlung im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz (einem sog. Molekulares Tumorboard<sup>5</sup>) ausgesprochen.

Der Einsatz von so genannten Multi-Gen-Panels ermöglicht hier zeitsparend die parallele Untersuchung einer Vielzahl von klinisch und therapeutisch relevanten Genen. Solche Panels unterstützen somit die Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin.

### INDIKATION

Das auf der Next-Generation-Sequencing-Methode basierend TruSight Oncology 500 (TSO500)-Panel (Firma: Illumina<sup>6</sup>) umfasst insgesamt eine genetische Zielregion von 1,94 Mb (Referenzgenom: hg19/GRCh37) und beinhaltet klinisch relevante Gene, welche als Biomarker für die Behandlung und/o-der Prognose - verschiedener Tumorentitäten benutzt werden können. Darüber hinaus misst das TSO500-Panel gleichzeitig wichtige sog. komplexe Biomarker, wie den „Tumor Mutational Burden“ (TMB)- und die Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), sowie Kopienzahl-Varianten (Amplifikationen) für insgesamt 59 Gene<sup>6</sup>.

Ergänzend wird eine Fusionsgenanalyse sowie die Untersuchung auf MET-Exon-14-Skipping Varianten auf RNA-Basis durchgeführt.

### UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Das TSO500-Panel kann an Tumormaterial durchgeführt werden, welches im Rahmen der pathologischen Diagnostik asserviert wurde, sog. Paraffineingebettetes Gewebe (FFPE-Material). ggf. ist eine Blutprobe oder Normalgewebeprobe zum technischen Abgleich erforderlich.

### NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern kann der Pathologe Bereiche mit einem hohen Anteil an Tumorzellen anzeichnen, die für die Isolation der DNA (und RNA) in ein Gefäß

überführt werden. Die isolierte DNA (und RNA) wird dann fragmentiert und zielgerichtet mittels des s.g. *Hybrid Capture*-Verfahrens angereichert und im Anschluss mittels einer Next-Generation-Sequenzierungs-Methode sequenziert.

## LITERATUR

<sup>1</sup>Weinstein JN et al., Nat Genet. 2013 Oct;45(10):1113-20.

<sup>2</sup>Jones S et al., Sci Transl Med. 2015 Apr 15;7(283):283ra53.

<sup>3</sup>Carr TH et al., Nat Rev Cancer. 2016 Apr 26;16(5):319-29.

<sup>4</sup>Horak et al., Cancer Discov . 2021 Nov;11(11):2780-2795.

<sup>5</sup><https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/institut-fuer-pathologie/krankenversorgung/molekulares-tumorboard-mtb/>

<sup>6</sup><https://emea.illumina.com/products/by-type/ivd-products/trusight-oncology-comprehensive.html>