



Informationsblatt für Ärzte und Patienten für die individualisierte Tumortestung bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen

Krebszellen des gleichen Tumortyps reagieren auf bestimmte Medikamente sehr unterschiedlich. Die Chemotherapie, die bei dem einen Patienten zu einem vollständigen Rückgang der Erkrankung führt, kann bei dem anderen Patienten wirkungslos sein. Eine wirkungslose Therapie verursacht unnötige Nebenwirkungen und Kosten.

Neuartige Technologien ermöglichen es heute, den Tumor auf seine molekularen Besonderheiten hin genetisch zu analysieren. Eine molekulare Analyse des Tumorgewebes erlaubt eine Vorhersage über die wahrscheinliche Wirksamkeit einer spezifischen Chemotherapie oder von neuen zielgerichteten Medikamenten. Die in den letzten Jahren entwickelten und zugelassenen Medikamente sind hierbei gegen Strukturen gerichtet, die für die Entstehung und das Wachstum des Tumors wesentlich sind. Dazu gehören die Überexpression von Onkogenen und die Überaktivierung von Wachstumsfaktoren (z.B. durch Mutationen) und Signalwegen, die das Wachstum des Tumors antreiben. Neu zugelassene Medikamente sind z.B. **Avastin**, ein Hemmer der Angiogenese (Blutgefäßneubildung), sowie die Hemmer des EGF-Signalweges **Erbix und Erlotinib**.

Die Entwicklung dieser Medikamente war sehr teuer. Deshalb sind die monatlichen Behandlungskosten von 3.000 € bis 5.000 € pro Medikament sehr hoch. Avastin und Erbitux waren in klinischen Studien in Kombination mit Standardmedikamenten am wirksamsten, sie sind heute in der Kombinationstherapie zugelassen.

Um eine individuelle Therapie zu gewährleisten, haben die Zulassungsbehörden der USA und der EU die Pharmaindustrie aufgefordert, prädiktive Begleittests (spezifische Genmuster oder Biomarker auf Proteinebene) zu entwickeln, um die neuen Medikamente zielgerichteter einsetzen zu können.

Die **Oncotest GmbH** ist ein Dienstleistungsunternehmen auf dem Gebiet der onkologischen Wirkstoffforschung. Sie wurde 1992 von Prof. Dr. med. H. H. Fiebig als Spin-off der Medizinischen Universitätsklinik, Abt. Hämatologie und Onkologie, gegründet. Sie hat sich auf die präklinische Prüfung von antitumoral wirksamen Substanzen spezialisiert.

Testentwicklung

Oncotest besitzt eine sehr große Erfahrung auf dem Gebiet der individuellen Tumoranalyse. Wir haben in den letzten vier Jahren an über 200 etablierten Patiententumoren die Genexpressionsmuster von jeweils 38.500 Genen bestimmt. Parallel wurde an 40–92 etablierten humanen Tumoren die Wirksamkeit von 12 Medikamenten ermittelt. Die Genexpressionsmuster von Tumoren, die auf eine Behandlung angesprochen haben, wurden mit denjenigen verglichen, die nicht ansprechen.

Pro Medikament wurden mit bioinformatischen Methoden zwischen 20 und 129 Gene ermittelt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit erlauben, ein Ansprechen oder Nicht-Ansprechen dieser Medikamente vorherzusagen (Fiebig et al 2007, Korrat et al 2007). Bei Oncotest sind zur Zeit Genexpressionsmuster für 10 Chemotherapeutika und 2 neue Medikamente (Avastin und Erbitux) verfügbar. Für Avastin konnte die Ansprechrate bei Dickdarm-, Lungen-, Brust- und Nierentumoren durch die bioinformatische Auswertung von 30% auf 67% erhöht werden. Bei Erbitux wurde bei Colon-, Lungen- und Kopf-/Halstumoren eine Erhöhung der Ansprechrate von 18% auf 58% erreicht.

Für die Vorhersage aller 12 Medikamente sind 1.600 Gene auf einem nach **ISO 17025 zertifizierten Oncotest GS Array*** aufgetragen. Auf diesem von Oncotest entwickelten Chip kann der Patiententumor auf die Genexpression analysiert werden.

Diese Vorhersagen müssen in prospektiven klinischen Studien auf Ihre Aussagesicherheit weiter überprüft werden. Für den Einzelfall kann nicht in jedem Fall eine Garantie für das Ansprechen übernommen werden.

Praktisches Vorgehen

Um den **Oncotest GS Array*** nutzen zu können, muss eine Gewebeprobe durch Gewebepunktion oder durch Operation (meistens oberflächlich in Lokalanästhesie) frisch entnommen werden. Es genügen Stücke der Größe einer Fingerkuppe (5 x 3 x 3 mm) oder eines Gewebepunktionszylinders (1mm x 1,5 - 2 cm). Die Gewebeprobe muss sofort in RNAlater konserviert und bei Raumtemperatur oder schockgefroren auf Trockeneis versendet werden. Die Probe darf nicht in Formalin fixiert werden. Bitte fügen Sie die unterschriebenen Formulare ‚Patienteneinwilligung und Auftragserteilung‘ und ‚Ärztlicher Anforderungsschein‘ bei und schicken alles zusammen an die Oncotest GmbH. Anhand des Genexpressionsprofils wird die Vorhersage der vielversprechendsten Therapien erstellt.

Welche Substanzen werden untersucht?

Die zu untersuchenden Medikamente werden in einem von Ihrem behandelnden Arzt auszufüllenden **Anforderungsbogen** gemäß dem Tumortyp und der Vorbehandlung ausgewählt. Avastin und/oder Erbitux werden in der Regel in den frühen metastasierten Tumorstadien in der Erst- oder Zweittherapie gegeben, die zytotoxischen Medikamente meistens in der Drittlinientherapie. Der Befund wird innerhalb von 8 - 10 Tagen von Oncotest zugesandt. Vorabinformationen erfolgen per Fax oder E-Mail.

Kosten

Die **Kosten werden in der Regel von Privatkassen erstattet**. Nach Abschluss der Untersuchungen erhält der Patient einen schriftlichen Befund und eine detaillierte Rechnung mit Aufschlüsselung aller Leistungen gemäß der GOÄ. Der Untersuchungsauftrag erfolgt durch den Patienten selbst. In den Kosten sind alle Aufwendungen für die Isolierung der RNA, den **Oncotest GS Array***, die bioinformatischen Auswertungen, den Transport und einen ausführlichen medizinischen Bericht enthalten.

Für **gesetzlich versicherte Patienten ist leider noch keine Kostenerstattung** möglich. Sie erhalten eine Rechnung gemäß dem Standardsatz der gesetzlichen Kassen.

Transport

Innerhalb von Freiburg sollte die Gewebeprobe per Taxi an Oncotest geschickt werden, sonst per Post oder TNT. Die Versendung erfolgt in vorher bereit gestellten Gefäßen, die ein spezielles Konservierungsmittel enthalten. Dieses Konservierungsmittel erlaubt die Aufbewahrung der Probe bei Raumtemperatur für bis zu 4 Tage. Damit ist ein Transport der Probe auch über das Wochenende möglich. Alternativ können die Tumorproben tiefgefroren auf Trockeneis versendet werden.

Für weitere Fragen stehen Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung:

Prof. Dr. med. Heinz-H. Fiebig CEO Oncotest GmbH
FA für Innere Medizin, Hämatologie
und Internistische Onkologie
apl-Professor an der Med. Fakultät
der Universität Freiburg
E-Mail: fielig@oncotest.de
Tel. **+49-761-51559-12**

Dr. rer. nat. M. Hofmann
Laborleiter Genomics
michael.hofmann@oncotest.de
Tel. **+49-761-51559-27**

Publikationen

Gene Signatures Developed from Patient Tumor Explants Passaged in Nude Mice to Predict Tumor Response to 11 Cytotoxic Drugs. Heinz-Herbert Fiebig, Julia Schüller, Niko Bausch, Michael Hofmann, Thomas Metz, Andre Korrat. *Cancer Genomics and Proteomics* **4: 197 – 210 (2007).**

Gene Signature-Based Prediction of Tumor Response to Cyclophosphamide. Andre Korrat, Thomas Greiner, Martina Maurer, Thomas Metz, Heinz-Herbert Fiebig. *Cancer Genomics and Proteomics* **4: 187 – 196 (2007).**