



Innovative Krebsdiagnostik



Wissenschaftliches Verständnis
der Tumorbilogie als
Grundlage einer individuellen
Krebstherapie

Tumorgewebe – Ausgangspunkt moderner Krebstherapien

- 3 Vorwort
- 4 Krebs – Wo stehen wir heute?
- 5 Innovative Diagnostik bei IndividuTest
- 6 1. Diagnostik von Tumorgewebeproben
- 7
 - Next-Generation-Sequencing
Sequenzierung der Tumor DNA
 - Immunhistochemie
Nachweis bestimmter Angriffspunkte mit Hilfe automatisierter Gewebefärbeverfahren
 - Phosphoprotein-Analytik
Nachweis der Aktivität von Eiweißmolekülen, die für die Regulation des Krebszellwachstums von Bedeutung sind
- 8 2. Einlagerung von Tumorgewebeproben
- 10 Häufig gestellte Fragen

Sehr geehrte Damen und Herren Sehr geehrte Patientinnen und Patienten

Mit dieser Broschüre möchten wir Sie über IndivuTest informieren, ein Institut, das sich das Ziel gesetzt hat, eine Individualisierung von Krebstherapien im Routinealltag der Ärzte zu fördern. Dabei wollen wir Ihnen die Anwendung modernster wissenschaftlicher Untersuchungsverfahren zugänglich machen, die zum Ziel haben, individuelle Krebserkrankungen besser zu verstehen und konkrete Angriffspunkte für Medikamente zu identifizieren.

Der behandelnde Arzt erhält eine Hilfestellung, um aus der wachsenden Anzahl an Medikamenten das vermutlich wirksamste Präparat auszuwählen. Wir können nicht versprechen, dass durch die bei uns durchgeführten Untersuchungen die individuelle Krankheit tatsächlich erfolgreich behandelt werden kann. Wir können mit diesem forschungsbasierten Ansatz aber möglicherweise die Aussicht auf eine wirkungsvollere Therapie erhöhen, wenn keine etablierten Standardtherapien zur Verfügung stehen.

Um dieses Ziel zu erreichen erfüllt IndivuTest zwei Voraussetzungen, die üblicherweise nicht zur Verfügung stehen:

- Tumorgewebeproben werden in standardisierter Weise gewonnen, umgehend in flüssigem Stickstoff bei -180 °C tiefgefroren und bis zur Durchführung der Analytik (ggf. auch für einen längeren Zeitraum) kontrolliert gelagert.
- Die Untersuchungsverfahren basieren z.T. auf aufwändigen und komplexen Verfahren, die bisher üblicherweise nur im Forschungsbereich akademischer und industrieller Einrichtungen angewendet werden und in einem klinischen Routinelabor meist nicht zur Verfügung stehen.

IndivuTest arbeitet mit den behandelnden Ärzten sowie mit führenden Krebsforschern in Europa und den USA eng zusammen. Unter anderem besteht eine Partnerschaft mit dem Lombardi Cancer Center der Georgetown University in Washington, D.C., wo vergleichbare Untersuchungsmethoden im „Ruesch Center for the Cure of GI-Tract Cancers“ angewendet werden.

Die Gewebe- oder Blutuntersuchungen erfolgen in den Laboren von IndivuTest oder werden im Auftrag von IndivuTest in Speziallaboren in Deutschland und den USA durchgeführt. Um die Untersuchungsmethoden kontinuierlich zu verbessern, werden die Ergebnisse und darauf aufbauende Therapien mit dem Einverständnis des Patienten in einer Datenbank erfasst, um zusammen mit gelagerten Gewebeproben für weitere Analysen zur Verfügung zu stehen.

Mit der vorliegenden Broschüre möchten wir Ihnen einen Überblick über IndivuTest und das wissenschaftliche Untersuchungsangebot geben.

Haben Sie herzlichen Dank für Ihr Interesse!



Ihr

Prof. Dr. med. Hartmut Juhl
Geschäftsführer der IndivuTest GmbH

Krebs – Wo stehen wir heute?

Die Ursachen von Krebserkrankungen wurden in den vergangenen Jahrzehnten zu einem erheblichen Teil entschlüsselt. Wir wissen heute, dass Krebs in den meisten Fällen durch eine Vielzahl von Faktoren ausgelöst wird. Hierdurch wird in vielfältiger Weise die DNA, also das für das Zellverhalten entscheidende Trägermolekül der genetischen Information, geschädigt. Man geht davon aus, dass weit über hundert unterschiedliche DNA-Schädigungen, von denen bisher nur einige bekannt sind, eine komplexe Störung des Zellstoffwechsels verursachen. Diese Störungen, die zugleich einen Behandlungsansatz darstellen können, sind zwischen den Patienten so individuell und unterschiedlich, dass man mit den bisher angewendeten Untersuchungsverfahren dem einzelnen Patienten nicht sagen kann, wie sich der Krebs genau verhalten und wie eine Behandlung wirken wird. Bezüglich der zellulären Grundlagen ist vermutlich jeder Krebs individuell wie ein Fingerabdruck.

Auch wenn wir noch nicht alle Zusammenhänge vollständig kennen, verstehen wir bereits sehr viele der Veränderungen in Krebszellen. Diese lassen sich durch besondere Untersuchungsverfahren konkreter

bestimmen und je besser dies gelingt, umso erfolgreicher werden die Behandlungsmöglichkeiten.

Zahlreiche neue Medikamente, die gezielt bestimmte Eigenschaften von Krebszellen angreifen, wurden in den vergangenen Jahren für die Anwendung am Patienten entwickelt und stehen den Ärzten bereits zur Verfügung. Mehrere hundert weitere Medikamente werden gegenwärtig in Studien auf ihre Wirksamkeit hin geprüft. Dadurch verbessern sich fortlaufend die Möglichkeiten, die Behandlung auf die individuelle Krebserkrankung des Patienten auszurichten. Voraussetzung hierfür ist die Fähigkeit, die Krebszellen bei dem einzelnen Patienten zu entschlüsseln.

In der Forschung werden verschiedene wissenschaftliche Untersuchungsverfahren bereits umfangreich im Rahmen der Medikamentenentwicklung eingesetzt, um die Wirkungsmechanismen von Medikamenten untersuchen zu können. Mit IndivüTest sollen diese Verfahren schon heute Patienten und ihren behandelnden Ärzten zugänglich gemacht werden, um in Krebszellen Ansatzpunkte für eine gezielte Therapie zu identifizieren.



Innovative Diagnostik bei IndivüTest



Medikamente, die gezielt bestimmte Strukturen von Krebszellen angreifen, können nur wirken, wenn die entsprechenden Angriffspunkte auch vorhanden sind. Mit den schnell wachsenden Möglichkeiten zur Individualisierung der Krebstherapie stehen wir am Anfang eines großen Umbruchs in der Krebsbehandlung, bei dem wir eine treibende Kraft sein möchten. IndivüTest ermöglicht, dass mit Hilfe modernster wissenschaftlicher Untersuchungsverfahren aus den verfügbaren Wirkstoffen ggf. ein „passendes“ Medikament ausgewählt werden kann. Deswegen arbeitet IndivüTest eng mit den behandelnden Ärzten zusammen, um die Wirksamkeit der aus den wissenschaftlichen Analysen abgeleiteten Therapien zu erfassen und zu dokumentieren.

Zusätzlich können die entnommenen Gewebeproben, soweit sie nicht für die Untersuchung aufgebraucht wurden, mit dem Einverständnis der Patienten einge-

lagert werden. Diese stehen dann ggf. zu einem späteren Zeitpunkt für weitere Untersuchungen zur Verfügung oder können wissenschaftlich zur Entwicklung neuer Testverfahren verwendet werden.

IndivüTest bietet im Rahmen der innovativen Krebsdiagnostik zwei verschiedene Dienstleistungen an:

1. Diagnostik von Tumorgewebeproben

Umfassende Gewebeanalytik zur Identifikation potentieller Angriffspunkte für eine individualisierte Krebstherapie

2. Einlagerung von Tumorgewebeproben

Hochstandardisierte Gewebegewinnung, Aufbereitung und Einlagerung zur späteren Durchführung einer innovativen Analytik.

1. Diagnostik von Tumorgewebeproben

Umfassende Gewebeanalytik zur Identifikation potentieller Angriffspunkte für eine individualisierte Krebstherapie

IndivuTest hat das Ziel, die Besonderheiten der individuell unterschiedlichen Krebserkrankungen mit den modernsten Untersuchungsverfahren, die gegenwärtig verwendet werden können, zu entschlüsseln, um gemeinsam mit dem behandelnden Arzt die bestmögliche Behandlungsoption zu identifizieren.

Dabei finden einerseits Untersuchungsverfahren Anwendung, die auch an einigen spezialisierten Krebskliniken bereits eingesetzt werden. Es werden darüber hinaus aber auch Verfahren in die Krebsanalytik einbezogen, die bisher ausschließlich in der Forschung verwendet werden und üblicherweise für Patienten noch nicht verfügbar sind.

Dies liegt u. a. daran, dass für die ordnungsgemäße Durchführung dieser Verfahren bereits die Gewinnung der Krebsgewebeprobe unter standardisierten Bedingungen erfolgen muss, was im Routineablauf eines Krankenhauses oder einer Praxis normalerweise nicht zu gewährleisten ist.

In dem Bemühen, die gegenwärtig individuell bestmögliche Therapie zu finden, ist IndivuTest dabei nicht nur ein Labordienstleister, sondern vielmehr wissenschaftlicher Partner der behandelnden Ärzte und ihrer Patienten.

IndivuTest kombiniert drei Untersuchungsmethoden, die es ermöglichen, sich ein Bild der individuellen Tumorbiologie und möglicher Angriffspunkte zu machen:



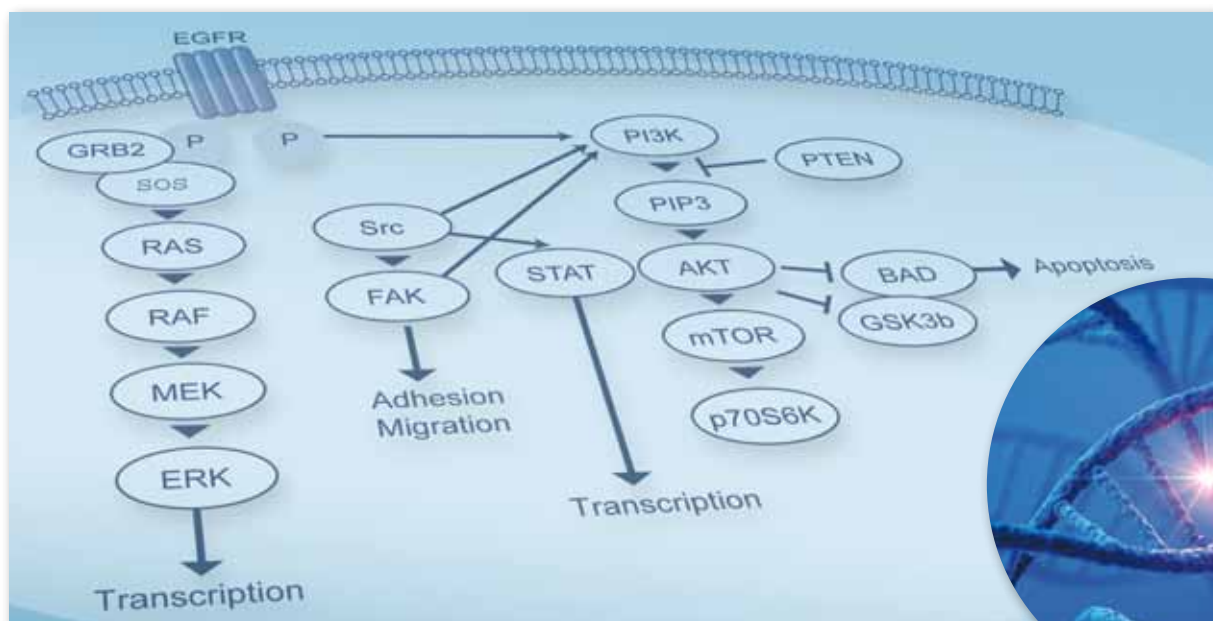
Next-Generation-Sequencing
Sequenzierung der Tumor DNA



Immunhistochemie
Nachweis therapierrelevanter Angriffspunkte mit Hilfe automatisierter Gewebefärbeverfahren



Phosphoprotein-Analytik
Nachweis der Aktivität von Eiweißmolekülen, die für die Regulation des Krebszellwachstums von Bedeutung sind



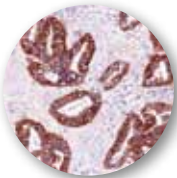


Next-Generation-Sequencing Sequenzierung der Tumor-DNA

Die Sequenzierung dient dem Nachweis krebsrelevanter Veränderungen in der DNA, die ursächlich für das Krebsgeschehen verantwortlich sind und zugleich einen Hinweis auf die Wirksamkeit von Medikamenten geben. Die Anwendung dieses Analyseverfahrens ermöglicht die Untersuchung von „Hotspot“ Regionen an einer, dem aktuellen Kenntnisstand angepassten, wachsenden Anzahl von Genen.

Immunhistochemie Nachweis therapierelevanter Angriffspunkte mit Hilfe automatisierter Gewebefärbeverfahren

Es werden biologische, therapierelevante Eigenschaften der Krebszelle erfasst. Mit Hilfe der Immunhistochemie werden Eiweißmoleküle, sogenannte Rezeptoren auf der Zelloberfläche von Tumorzellen nachgewiesen. An die Rezeptoren binden Signalmoleküle, Proteine oder Hormone und lösen hierdurch die Signalübertragung ins Zellinnere aus. Sind die Rezeptoren auf der Zelloberfläche in erhöhter Menge vorhanden (überexprimiert), kann es hierdurch zu einer verstärkten Aktivierung von Signalwegen im Zellinneren kommen, die eine vermehrte Zellteilung und Zellwachstum (Proliferation), Gefäßneubildung (Angiogenese) und Veränderungen der Genaktivität (Genexpression) zur Folge haben. Die Rezeptoren sind Angriffspunkte von Medikamenten. Sie können u.a. durch spezielle Antikörper, sog. monoklonale Antikörper (mAbs) gezielt blockiert werden. Die fehlregulierte Signalübertragung ins Zellinnere wird auf diese Weise unterbunden.



Die Rezeptoren sind Angriffspunkte von Medikamenten. Sie können u.a. durch spezielle Antikörper, sog. monoklonale Antikörper (mAbs) gezielt blockiert werden. Die fehlregulierte Signalübertragung ins Zellinnere wird auf diese Weise unterbunden.

Phosphoprotein-Analytik

Nachweis der Aktivität von Eiweißmolekülen, die für die Regulation des Krebszellwachstums von Bedeutung sind

Die Phosphoprotein-Analytik ermittelt über den Nachweis von Signalwegen im Inneren der Krebszelle mögliche Angriffspunkte für Medikamente. Die Phosphoprotein-Analytik gibt Hinweise auf die Aktivität (Phosphorylierung) von Signalwegmolekülen und fehlregulierte Signalwege (-übertragung) im Inneren der Krebszelle, die mögliche Angriffspunkte für Medikamente darstellen. Neben einigen bereits zugelassenen Wirkstoffen, die diese Signalwege blockieren, (z. B. den mTOR-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus), befinden sich zahlreiche Wirkstoffe in der klinischen Prüfung.



Die Kombination der drei Untersuchungsverfahren gibt einen therapeutisch nutzbaren Überblick über die Tumorbiologie der Krebszelle. Dadurch wird es möglich, nach Medikamenten zu suchen, die für eine spezielle Krebserkrankung normalerweise nicht in Erwägung gezogen werden.

Hierbei kann es notwendig werden, einen Antrag bei der Krankenkasse auf Verwendung dieser Wirkstoffe zu stellen, um die Finanzierung der auf die Analytik folgenden Krebsbehandlung zu gewährleisten. Individualtest unterstützt die Onkologen und ihre Patienten bei der Antragstellung.

Die Untersuchung kann auch dazu beitragen, einen Wirkstoff ggf. wegzulassen, den man üblicherweise einsetzen würde, da der Angriffspunkt nicht nachgewiesen werden konnte. Hierdurch können mögliche Nebenwirkungen vermieden und Kosten eingespart werden.

Außerdem kann anhand der gewonnenen Daten geprüft werden, ob und wo klinische Studien mit neuen Medikamenten durchgeführt werden, die bei den vorliegenden Veränderungen möglicherweise helfen könnten.

2. Einlagerung von Tumorgewebeproben

Hochstandardisierte Gewebegewinnung, Aufbereitung und Einlagerung zur Durchführung einer innovativen Analytik

Das bei der Operation entfernte Tumorgewebe enthält häufig wichtige Hinweise für die Behandlung mit Krebsmedikamenten, die gezielt in das Tumorzellgeschehen eingreifen. Moderne Analyseverfahren erlauben es immer besser, diese Angriffspunkte zu bestimmen und dadurch Medikamente, angepasst an die individuellen Eigenschaften des Tumors, gezielt auszuwählen und einzusetzen.

Hierfür ist die Verfügbarkeit von standardisiert gewonnenem Gewebe und dessen Einlagerung für den Fall notwendig und sinnvoll, dass eine medikamentöse Therapie nötig wird. Durch die gegenwärtig in der Klinik etablierten Abläufe wird dies in der Regel nicht gewährleistet. IndivUTest eröffnet mit einem Service zur Gewebegewinnung und Einlagerung neue Möglichkeiten in der Krebsdiagnostik.



Gewinnung und Einlagerung von Tumorgewebe – Warum?

Probenqualität gesichert für alle technischen Analyseverfahren

- Die Tumorprobe wird im unbehandelten Originalzustand eingelagert, um für den Fall verfügbar zu sein, dass die Leitlinientherapie nicht oder nicht mehr den gewünschten Erfolg zeigt.
- Eine Probenentnahme bei der Primär-OP stellt sicher, dass Tumorgewebe in ausreichender Menge für eine spätere Analyse zur Verfügung steht.
- Zusätzlich entnommene Blutproben werden gekühlt ins Labor gebracht, zu Plasma verarbeitet, bei -80 °C gelagert und erlauben ggf. weitere behandlungsrelevante Analysen.

Verfügbarkeit hochwertiger Proben falls Medikamentenauswahl notwendig

- Die Tumorprobe kann zur Untersuchung der Tumorbiologie herangezogen werden, um eine individuelle Therapie zu finden.

- Zunehmend schneller verbessern sich die diagnostischen Möglichkeiten zur Anwendung neuer Krebstherapien. Durch die bei IndivUTest eingelagerte Tumorprobe können die neuesten Analyseverfahren jederzeit Anwendung finden.

Lagerung von Gewebe für vergleichende Analytik

- Sollte zu einem späteren Zeitpunkt die Entnahme von Gewebe notwendig werden (z.B. wenn es Hinweise gibt, dass der Tumor sein Verhalten geändert hat oder ein neuer Tumor entstanden ist), so können diese Proben mit der Tumorbiologie der bei IndivUTest gelagerten Probe verglichen werden und erlauben ggf. weitere Rückschlüsse auf die Behandlung.

Überwachung des Krankheitsverlaufs

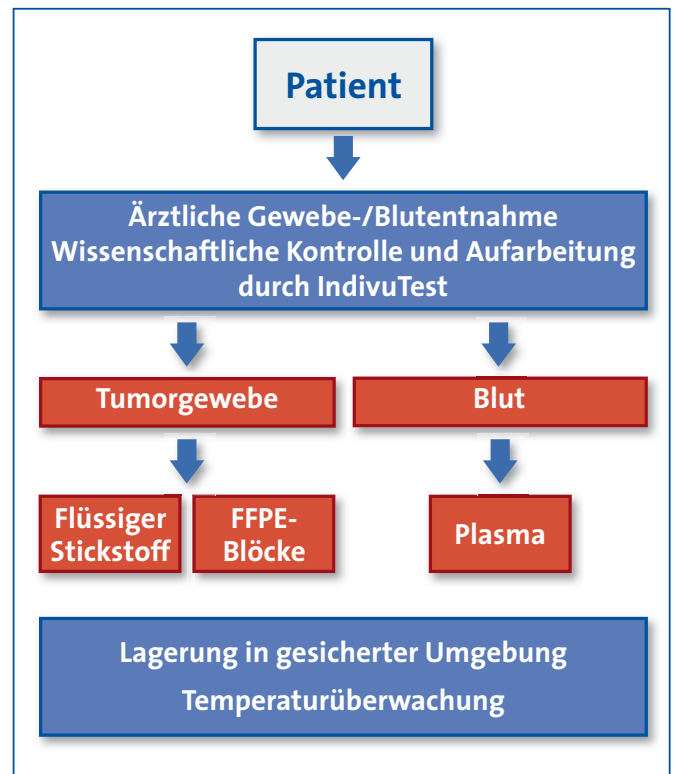
- Spezifische Bluttest-Verfahren zur Überwachung des Therapieerfolgs werden in Kooperation mit der Sysmex Inostics GmbH durch den Vergleich von Tumorgewebe und Plasma ermöglicht.

Wie funktioniert die Gewinnung und Einlagerung von Tumorproben?

- Über den behandelnden Onkologen erhält der Patient unsere Aufklärungs- und Einwilligungserklärung und das Auftragsformular zur Gewebeeinlagerung.
- Wir benötigen den Zeitpunkt und Ort der Operation (vorzugsweise in einer unserer Vertragskliniken)
- Eine speziell ausgebildete Krankenschwester unseres Instituts wird während der Operation anwesend sein und die Probenentnahme nach ISO zertifizierten Verfahren vornehmen.
- Das Gewebe wird noch im Operationssaal umgehend bei -180 °C Kryo-konserviert bzw. in Formalin fixiert.

In welcher Form werden die Proben eingelagert?

- Die Kryo-konservierten Gewebeproben werden in flüssigem Stickstoff bei -180 °C konserviert.
- Die Formalin-fixierten Gewebeproben werden in Paraffinblöcke eingebettet und in einem Archiv aufbewahrt.
- Das Plasma wird bei -80 °C in Gefrierschränken eingefroren.
- Die Lagerung erfolgt in speziell gesicherten Räumen mit konstanter Temperaturüberwachung und Sicherheitssystemen, die u.a. einen 24h bereitstehenden, technischen Notdienst und die automatische Verfügbarkeit von Notstromaggregaten im Falle eines Stromausfalles beinhalten.



Welche Kosten entstehen?

- Die Kosten für die Gewebe- und Blutprobengewinnung, sowie deren Aufarbeitung, Qualitätskontrolle und Einlagerung für das erste Jahr, werden mit einem einmaligen Pauschalbetrag in Rechnung gestellt.
- Zusätzlich fallen im Folgejahr Lagerungskosten an, die wir Ihnen gerne auf Anfrage mitteilen.
- Alle Arbeitsschritte werden von unserem eigenen, speziell geschulten Fachpersonal vorgenommen.
- Sollte keine weitere Lagerung gewünscht werden, wird das Gewebe vernichtet. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dieses der Forschung zur Verfügung zu stellen.

Häufig gestellte Fragen:

Welchen Vorteil hat man durch die Nutzung der Gewebeanalytik von IndivuTest?

Unsere Analytik ist auf fortgeschrittene Krebserkrankungen fokussiert, bei denen die Standardtherapien nicht den gewünschten Erfolg gebracht haben. Ob die Behandlung einer Krebserkrankung durch unsere Untersuchungen tatsächlich erfolgreicher wird, können wir allerdings nicht sicher vorhersehen. Aber wir können dem behandelnden Arzt wissenschaftliche Hinweise geben, die ihm üblicherweise bei der Therapieauswahl nicht zur Verfügung stehen. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das für die individuelle Krebserkrankung am besten geeignete Medikament zur Anwendung kommt.

Der behandelnde Arzt und sein Patient erhalten einen mehrseitigen Bericht, in dem sämtliche erhobenen Untersuchungsergebnisse zusammengefasst sind und bewertet werden.

Der Onkologe kann auf der Basis des Berichtes eine individuelle Behandlung empfehlen.

Welchen wissenschaftlichen Stellenwert hat die Diagnostik?

Die Untersuchungsverfahren basieren auf Ergebnissen und Schlussfolgerungen wissenschaftlich-experimenteller Forschungsarbeiten. Ob die abgeleiteten Therapieempfehlungen für eine individualisierte Therapie zutreffen, ist möglich, aber nicht bewiesen und nicht vorhersehbar.

Bezahlen Krankenkassen die Untersuchungen?

Die Krankenkassen zahlen weiterhin die Standard-Diagnostik in onkologischen Einrichtungen. Die meisten unserer Untersuchungsverfahren werden noch nicht von den gesetzlichen und privaten Krankenkassen erstattet und müssen in der Regel von dem Patienten selbst getragen werden.



Was geschieht nachdem der behandelnde Arzt den Bericht über die Diagnostik erhalten hat?

Der behandelnde Arzt wird die Daten eigenständig in Bezug auf die individuelle Situation des Patienten bewerten und einen Vorschlag für eine personalisierte Therapie erstellen.

Wie und wo kann ich die von IndivuTest vorgeschlagene Therapie erhalten?

Sofern die Therapieauswahl ein Medikament vorsieht, das bei der untersuchten Krebsart üblicherweise nicht eingesetzt wird, muss der Onkologe ggf. bei der Krankenkasse einen Antrag auf Kostenübernahme der Behandlung stellen. Es liegt dann im Ermessen der Krankenkassen, ob die Behandlungskosten übernommen werden. Die Therapie erfolgt anschließend üblicherweise durch den verantwortlichen Onkologen.

Besteht die Möglichkeit der Teilnahme an aktuellen klinischen Studien?

Ausgehend von den Gewebedaten suchen wir nach geeigneten klinischen Studien, in denen neue Medikamente geprüft werden. Eine Übersicht über laufende Studien findet sich als Anlage in dem erstellten Befund.

Wird der Erfolg der Diagnostik und Therapie überwacht?

Um den Nutzen unserer Untersuchungsergebnisse zu erfassen, erheben wir mit dem Einverständnis des Patienten die Nachsorgedaten über den behandelnden Arzt / Onkologen. Diese Daten werden verwendet um den Erfolg der individuellen Behandlung zu ermitteln und die Diagnostik kontinuierlich zu verbessern.





Kontakt

Indivutest GmbH

Falkenried 88, Haus D
20251 Hamburg

Tel.: 040 41 33 83-80

Fax: 040 41 33 83-890

info@indivutest.com

www.indivutest.com

Geschäftsführung:
Prof. Dr. Hartmut Juhl
Amtsgericht Hamburg, HRB 120969
Verantwortlich für den Inhalt:
Prof. Dr. Hartmut Juhl