

Präzisionsonkologie/OnkoLab

Diagnostik für die personalisierte Medizin:

KRAS-Liquid-Biopsy

Bestimmung des Mutationsstatus und der varianten Allelfrequenz (VAF) von aktivierenden KRAS-Hotspot-Mutationen mittels digitaler PCR zur gezielten Therapieauswahl, zum Echtzeit-Monitoring klonaler Resistenzen unter EGFR-Blockade sowie zur sensitiven Detektion der minimalen Resterkrankung (MRD)

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die präzisionsonkologische Therapielandschaft entwickelt sich mit hoher Dynamik. Die Bestimmung von Treibermutationen im KRAS (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog)-Onkogen gehört heute zum obligaten diagnostischen Standard bei zahlreichen soliden Tumoren (z.B. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kolorektales Karzinom, Pankreas Karzinom).

Das KRAS-Gen kodiert ein GTP-bindendes Signalprotein, das eine zentrale Rolle in der Regulation von Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Zellüberleben spielt (Timar et al. 2020). Aktivierende Mutationen in den KRAS-Hotspots führen zu einer rezeptorunabhängigen Aktivierung des MAPK-Signalwegs und fördern dadurch die unkontrollierte Zellproliferation und Tumorentwicklung. Dabei gehören KRAS-Mutationen zu den häufigsten onkogenen Treibern beim Menschen:

Tabelle 1: Häufigkeit von KRAS-Mutationen in soliden Tumoren. Adaptiert von (Singhal et al. 2024)

Tumorentität	Häufigkeit KRAS-Mutation	Führende Mutationsvariante (Anteil an KRAS)	Zweithäufigste Variante
Pankreasadenokarzinom (PDAC)	~88%	G12D (~40%)	G12V (~32%)
Kolorektales Karzinom (CRC)	~42%	G12D (~33%)	G12V (~22%)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)	~32%	G12C (~40%)	G12V (~19%)
Cholangiokarzinom	~21%	G12V	G12D
Endometriumkarzinom	~17%	G12D	G12V

Neben dem klassischen Mutationsstatus gewinnt die Bestimmung der quantitativen varianten Allelfrequenz (VAF) zunehmend an klinischer Bedeutung. Während des Tumorverlauf kann es zu einer sogenannten allelischen Imbalance (Allelic Imbalance) kommen, also dem Verlust des verbliebenen Wildtyp-Allels oder einer Kopienzahlzunahme des mutierten Allels, was die Expressionsstärke des Onkoproteins und das Therapieansprechen maßgeblich beeinflussen kann (Diaz et al. 2012, Timar et al. 2020, Sackstein et al. 2023).

Das OnkoLab des MVZ Labor Ravensburg bietet Ihnen ab sofort die **hochsensitive digitale PCR (dPCR)-basierte KRAS-Mutationsanalyse aus zellfreier, zirkulierender Tumor-DNA (ccfDNA) mittels Liquid Biopsy** an.

[<< siehe Rückseite >>](#)

DIE KLINISCHEN VORTEILE DER LIQUID BIOPSY IM ÜBERBLICK

- 1. Patientenschonend & Minimal-invasiv:** Für die gesamte Analyse sind lediglich 20 ml peripheres Blut erforderlich. Die Entnahme erfolgt in einem Entnahmeröhrchen mit Stabilisierungsreagenz.
- 2. Personalisierte Therapieselektion (Pflichttestung¹):**
 - **Therapie mit Sotorasib / Adagrasib (NSCLC² / Pankreaskarzinom³ / KRK⁴):** Obligater Nachweis einer aktivierenden KRAS-p.G12C-Mutation
 - **Therapie mit Panitumumab (mCRC):** Ausschluss jeglicher aktivierender Mutationen im KRAS- und NRAS-Gen. Ein Ansprechen auf die Anti-EGFR-Monotherapie ist an den Wildtyp-Status im Plasma gekoppelt.
- 3. Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD):** Postoperativ nach kurativer Therapie dient der hochsensitive ccfDNA-Nachweis als starker prognostischer Marker für das klinische Rezidivrisiko und erlaubt eine risikoadaptierte Steuerung der adjuvanten Chemotherapie (Bartolomucci et al. 2025).

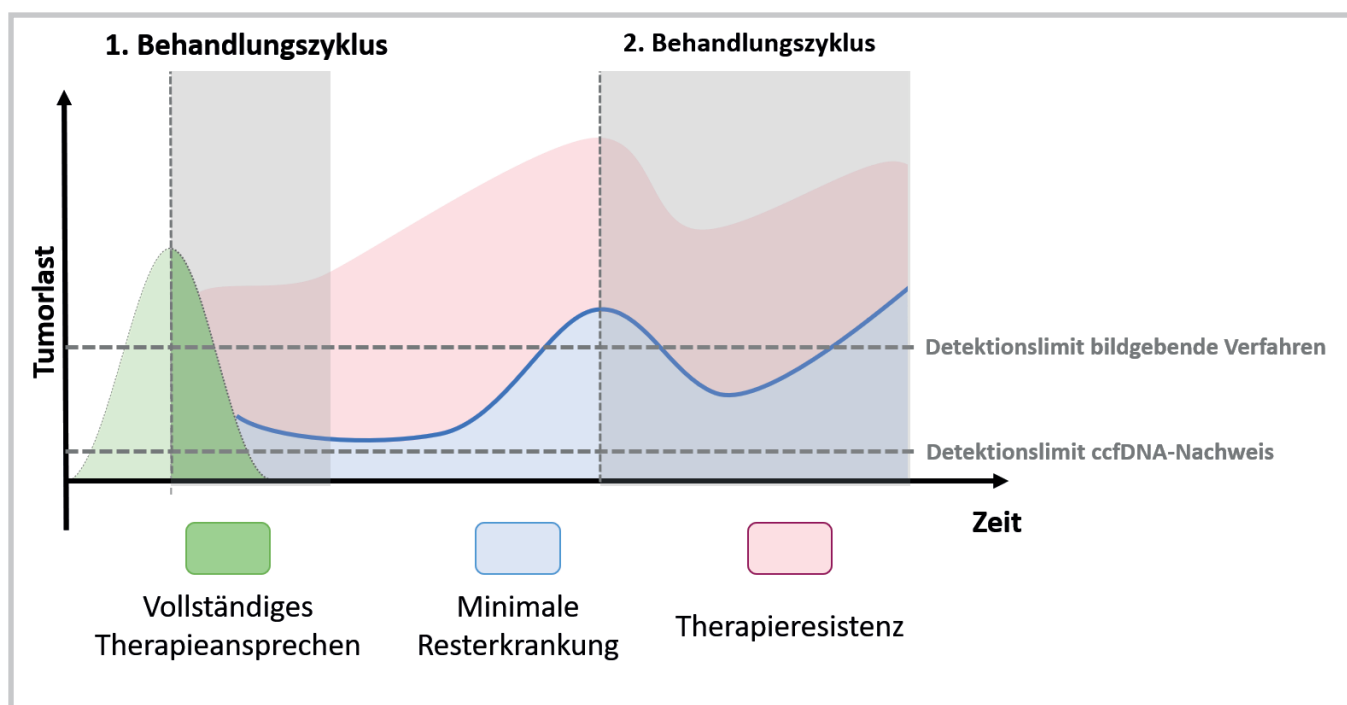


Abbildung 1:

Die biologische Dynamik der ccfDNA im **Therapiemonitoring**: ccfDNA kann zur Überwachung des Therapieansprechens herangezogen werden und kann lange vor radiologischen Untersuchungen das Therapieversagen anzeigen.

Erfassung der MRD: Nach kurativer Resektion dient der hochpräzise ccfDNA-Nachweis im Blut als Indikator für verbleibende Mikrometastasen.

Früherfassung von Resistenzen: Unter dem Selektionsdruck einer Anti-EGFR-Monotherapie (z. B. Panitumumab) beim mCRC expandieren pre-existierende KRAS-mutierte bzw. sekundär mutierte Subklone, die sich zuvor unter der Nachweisgrenze befanden (Diaz et al. 2012, Xia et al. 2025). Abbildung adaptiert (Bartolomucci et al. 2025).

¹ Verband forschender Arzneimittelhersteller (<https://www.vfa.de/de/forschung-entwicklung/individualisierte-medizin.html>)

² Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

³ Bei ausgeschöpften Therapieoptionen kann eine Therapie mit einem selektiven KRAS-G12C-Inhibitor erfolgen (Leitlinienprogramm Onkologie – Pankreaskarzinom, Vers. 3.1, September 2024)

⁴ Kolorektales Karzinom

DETEKTIONSSPEKTRUM & TECHNISCHE SPEZIFIKATIONEN

Unsere Detektions-Plattform basiert auf der **digitalen PCR (dPCR)** und ermöglicht eine absolute Quantifizierung der Zielmoleküle mit höchster Sensitivität und Robustheit gegenüber PCR-Inhibitoren, was dieses Verfahren zum unbestrittenen Goldstandard für die Liquid-Biopsy-Analytik macht (Bartolomucci et al. 2025).

Die dPCR-Analytik weist eine **Sensitivität (LoD) von ($\geq 0,3\%$)** varianten **Allelfrequenz (VAF)** auf und erfasst die folgenden 11 aktivierenden Mutationen:

Mutationen		
GEN (Lokus)	Nachweisbare aktivierende Mutationen	Analytische Sensitivität (LoD)
KRAS (Codon 12)	p.G12S, p.G12R, p.G12C, p.G12D, p.G12V, p.G12A	($\geq 0,3\%$ "VAF")
KRAS (Codon 13)	p.G13D	($\geq 0,3\%$ "VAF")
KRAS (Codon 61)	p.Q61H(("A" > "T")), p.Q61L p.Q61H(("A" > "C")), p.Q61R	($\geq 0,3\%$ "VAF")

Hinweise zur Abrechnung

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung		
Probenmaterial	BCT (Liquid biopsy)	
Probentransport	Standardtransport	
Parameter	EBM	
KRAS	1x 19401 1x 19403 1x 19404 11x 19451	€ 387,44
Parameter	GOÄ	1,15-fach
KRAS	1x 3920 11x 3922 11x 3924	€ 650,20

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Ihr MVZ Labor Ravensburg
Abteilung Präzisionsonkologie

Literatur

- Diaz LA Jr, Williams R, Wu J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature* 2012; 486(7404): 537-540. <https://doi.org/10.1038/nature11219>
- Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 2020; 39: 1029-1038. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09915-5>
- Osterlund E, Ristimäki A, Nunes L, et al. KRAS and NRAS mutations in Nordic population-based and real-world metastatic colorectal cancer cohorts. *BJC Reports* 2025. <https://doi.org/10.1038/s44276-025-00188-5>
- Bartolomucci A, Nobrega M, Ferrier T, et al. Circulating tumor DNA to monitor treatment response in solid tumors and advance precision oncology. *npj Precision Oncology* 2025; 9: 84. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00876-y>
- Sackstein PE, Chintapally N, Wilgucki M, Hartley ML, Alqahtani A, Weinberg BA. Overcoming the hurdles: surmounting acquired resistance to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2023 Nov;21(11):572-583. PMID: 37948593.
- Singhal A, Li BT, O'Reilly EM. Targeting KRAS. *Nat Med* 2024; 30(4): 969-983. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02903-0>
- Xia, X., Du, W. & Gou, Q. Retrospective stratified analysis of resistance mechanisms to anti-EGFR therapy in mCRC using tumor tissue samples. *Sci Rep* 15, 19607 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03684-3>