

Molekulare Testung: Methoden, Qualitätssicherung und die Rolle kommerzieller Anbieter

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.

Seit 1897 – dem Leben verpflichtet





Methoden

Klinische Pathologie

Integrierte morphomolekulare „ganzheitliche“ Diagnose zur Personalisierung der Patientenbehandlung

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



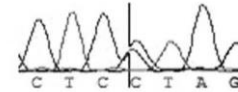
Makroskopie



Diagnose



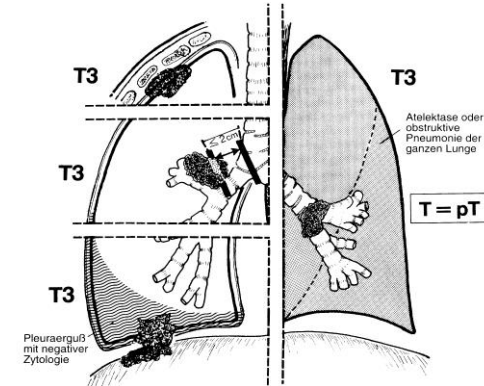
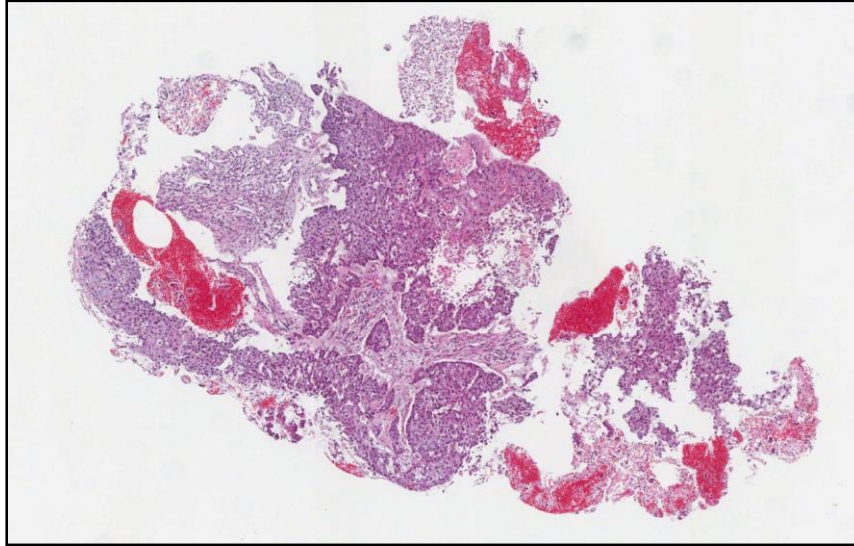
Molekular



Mikroskopie



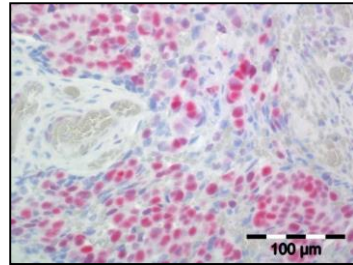
...die Grundlage: Morphologie



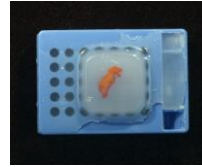
Krankheit

Erkrankungsstadium

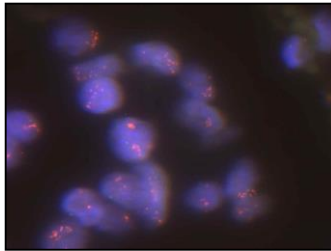
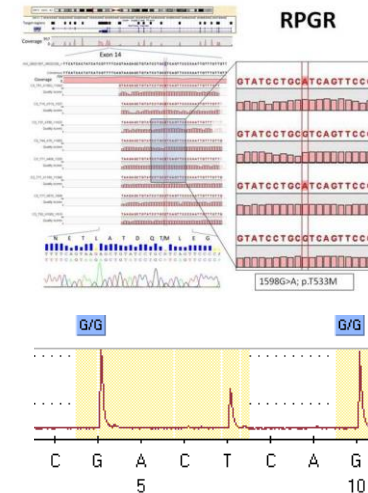
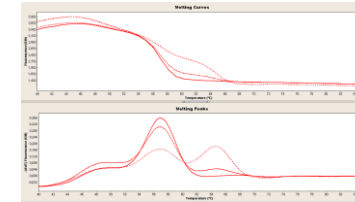
Add on: Molekulare Biomarker



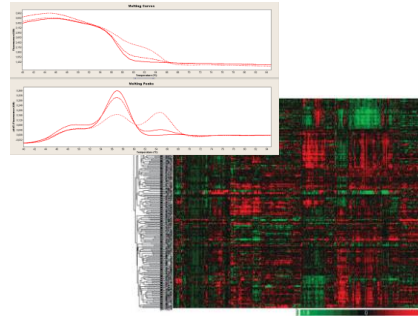
Immunhistologie



DNA Analytik/Sequenzierung

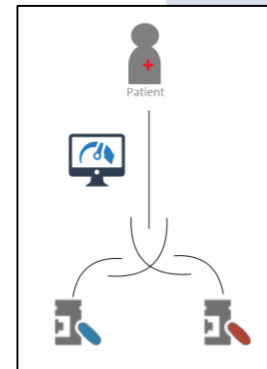
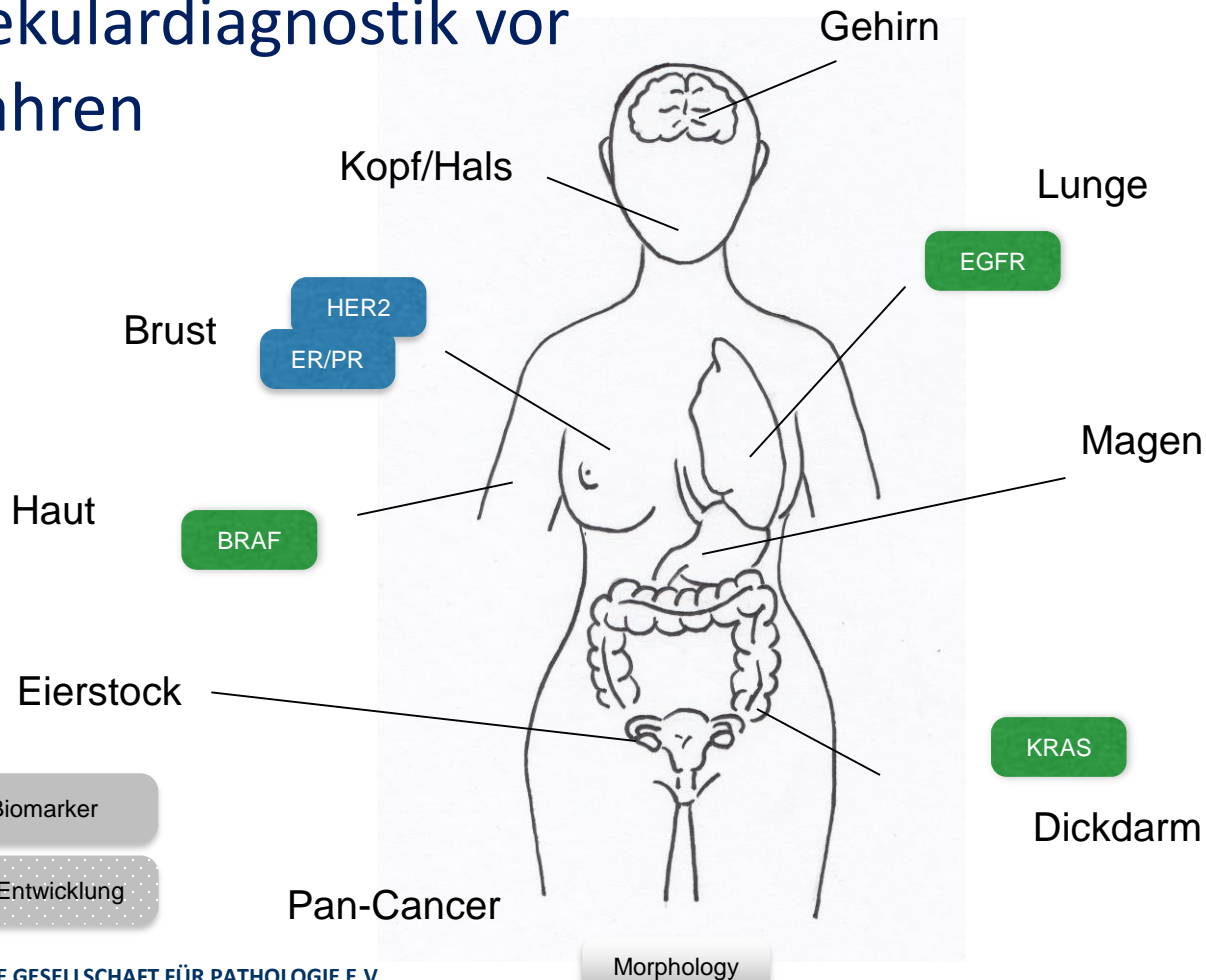


FISH/CISH



RNA basierte Expressionsanalytik

Molekulardiagnostik vor 10 Jahren



Mutation

Nicht humane DNA

Expression (Protein)

Expression (mRNA)

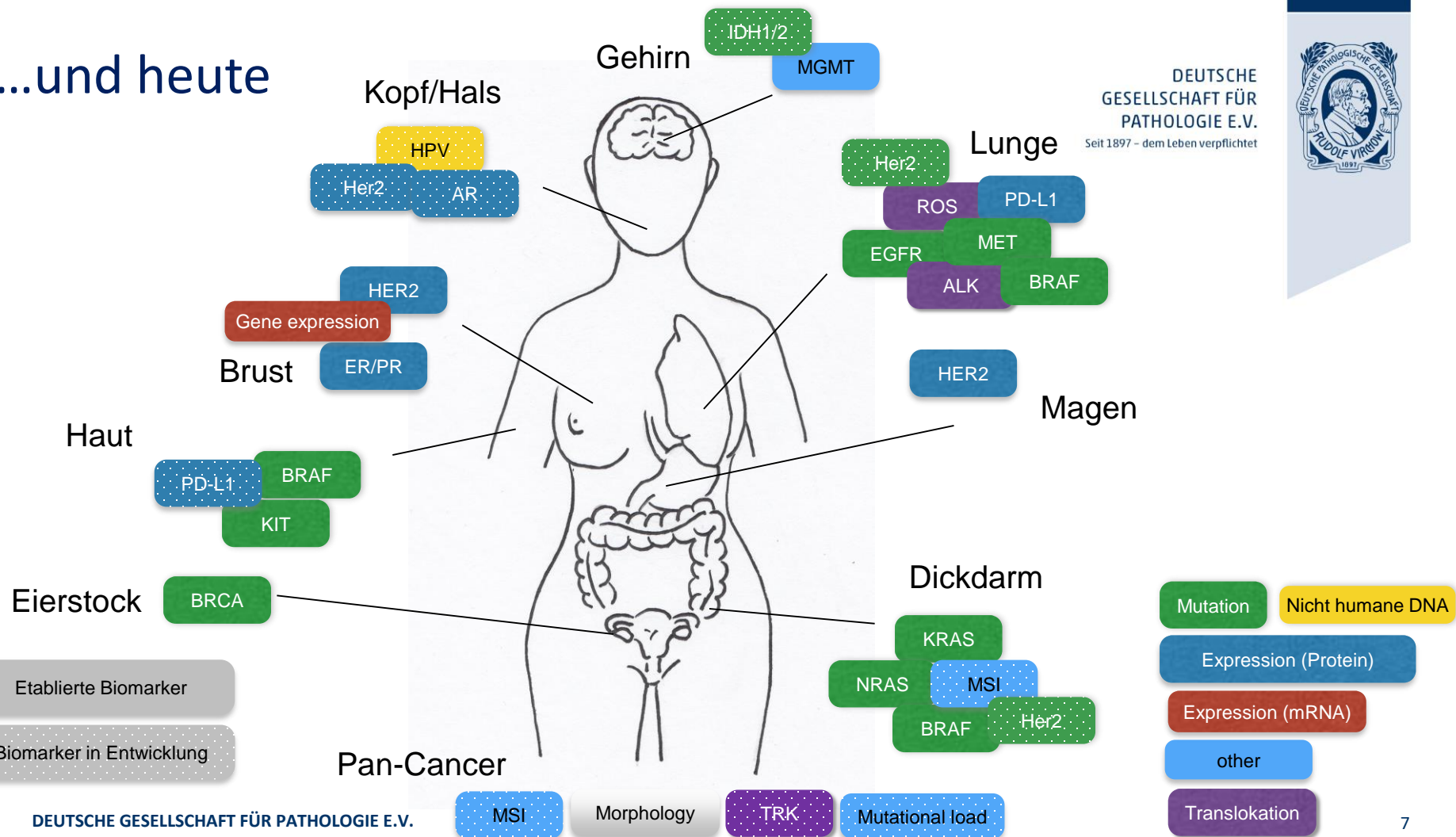
other

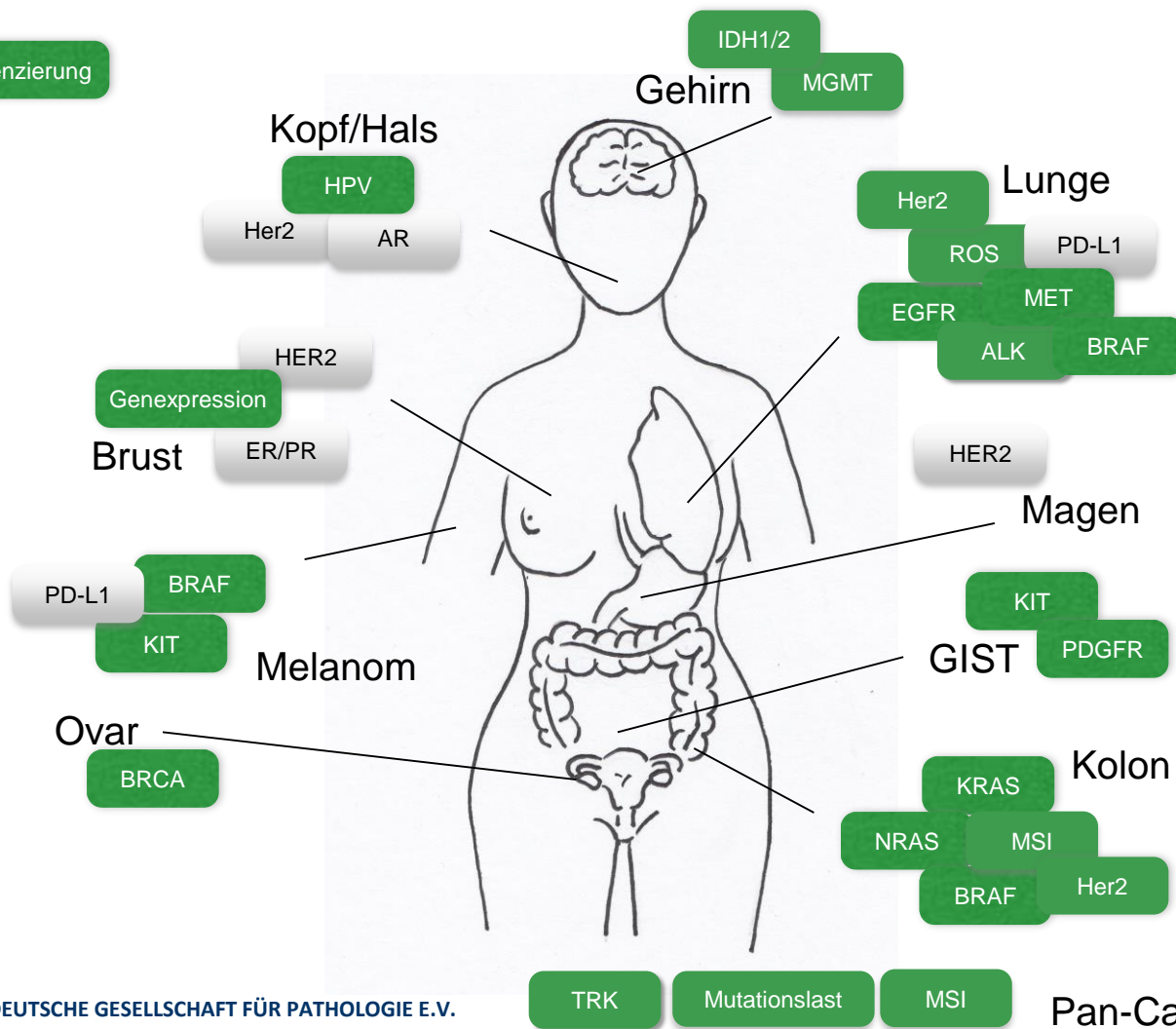
Translokation

Etablierte Biomarker

Biomarker in Entwicklung

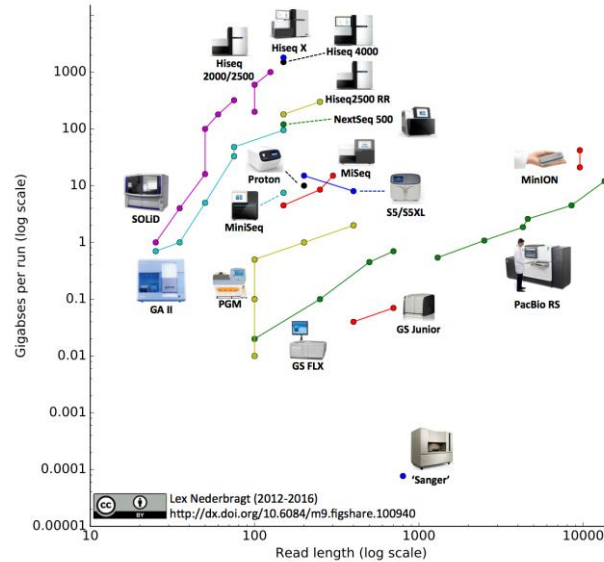
...und heute



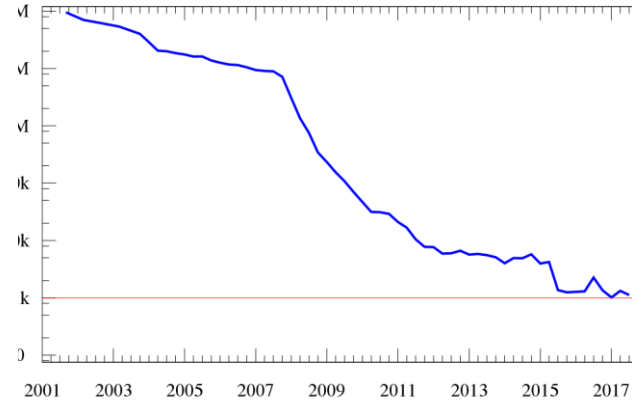


...insbesondere
Sequenzierung
des Tumorgenoms





Cost to sequence a human genome (USD)

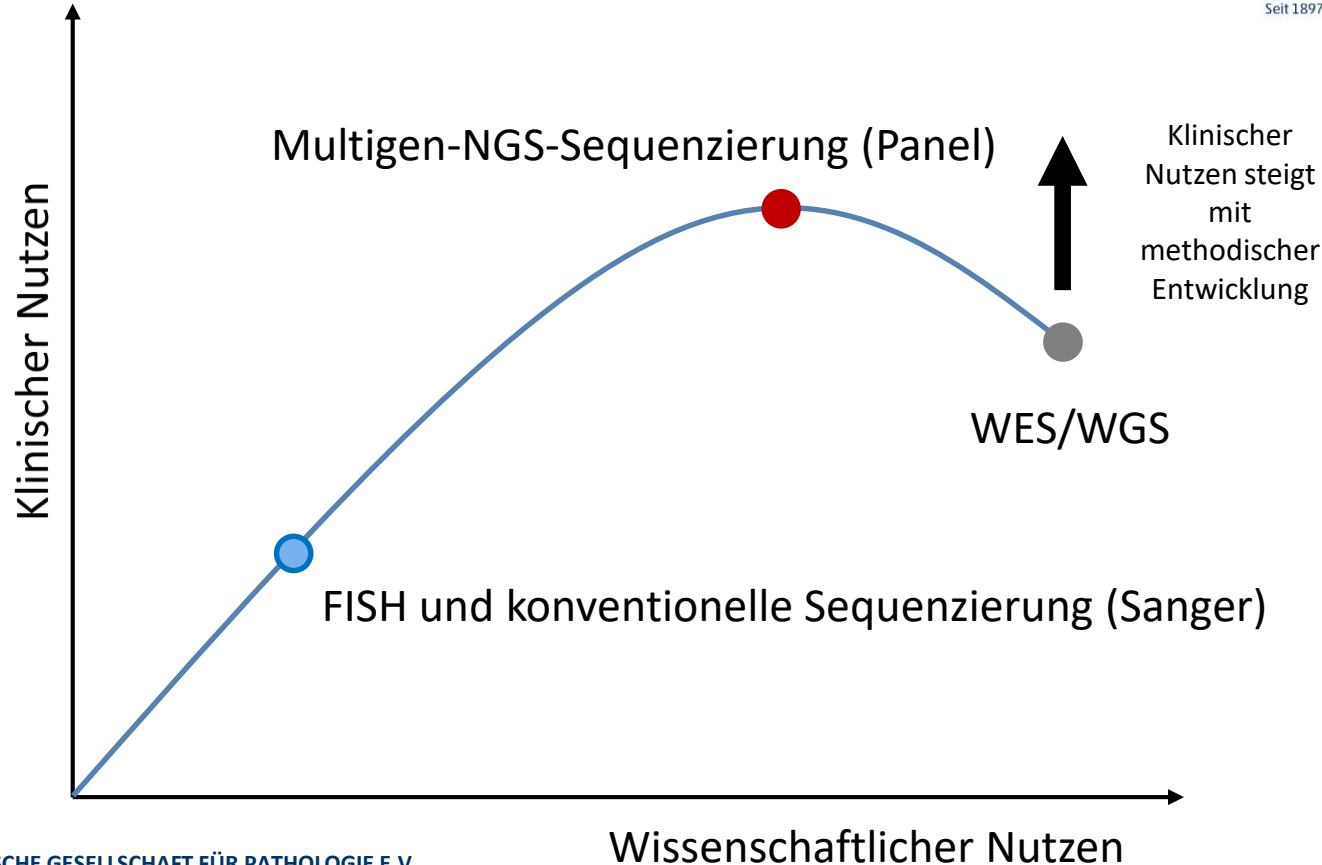


Quelle Wikipedia

Sequenzierung: Technologie und Kosten

Massive parallele Sequenzierung (MPS, auch NGS)

Genomische Diagnostik: Entwicklung



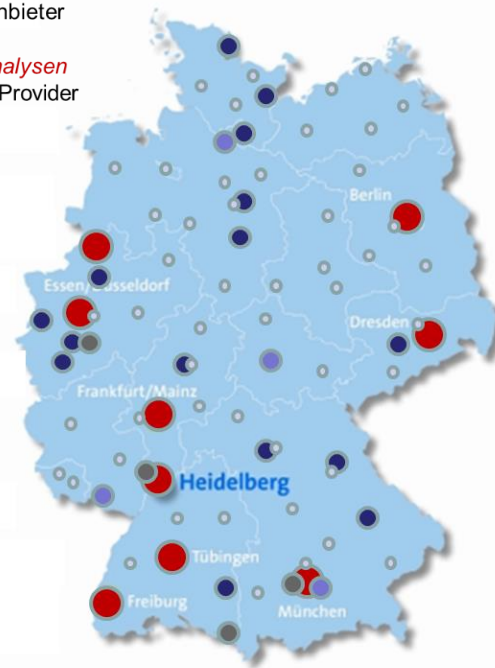
Molekulare Analytik Deutschland heute

Molekularpathologische Begutachtung			
Material Internes Blockmaterial E-1863/14 I			
Klinische Angaben Bitte um RAS-Mutationsanalyse			
Befund Am morphologisch gesicherten und angereicherten Tumorgewebe (40 % Tumorzellgehalt) wurde eine gezielte Mutationsanalyse mittels der Next Generation Sequenzierungstechnologie (PGM; ION TORRENT) unter der Verwendung des Colon Cancer Panels V1 (180 Amplikons; u.a. N- und KRAS Exone 2, 3 und 4) durchgeführt.			
Hierbei wurde die Punktmutation c.35G>A mit einer Allelfrequenz von 22 % bei einer Amplikonabdeckung (Coverage) von 3996 im Exon 2 von KRAS nachgewiesen, die zur Aminosäuresubstitution p.G12D führt.			
Der Status aller anderen untersuchten Genabschnitte (s.u.) ist in unseren Datenbanken hinterlegt und kann bei Bedarf (z.B. Studienkontext) angefordert werden.			
Sequenzierte Gene (Exone)			
ACVR2A (9, 10, 11)	ERBB2 (19, 20, 21)	MSH6 (3, 5)	SMAD4 (2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12)
APC (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)	FAM123B/AMER1 (2)	MYC (2, 3)	SOX9 (2, 3)
ARID1A (2, 3, 4, 7, 18, 20)	FBXW7 (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)	NRAS (2, 3, 4)	SYNE1 (8, 22, 30, 51, 56, 62, 68, 76, 81, 82, 85, 126, 127)
ATM (7, 8, 9, 11, 12, 20, 25, 29, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 49, 50, 55, 58, 63)	IGF2 (2, 3)	PIK3CA (2, 3, 5, 8, 9, 10, 14, 19, 21)	TCF7L2 (5, 9, 10, 14)
BRAF (11, 15, 16)	KRAS (2, 3, 4)	POLE (9, 13, 14, 32, 33)	TGFRB2 (5, 6, 7)
CASP8 (3, 9, 10)	LRP2 (49, 53)	PTEN (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9)	TP53 (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)
CTNNT1 (3, 5, 6)	MLH1 (1, 2, 6, 7, 8, 9, 14, 16)	SLC9A9 (3)	
EGFR (18, 19, 20, 21)	MSH3 (7)	SMAD2 (8, 11)	

● Exome (Genome)
DKTK MASTER und INFORM

● Panel
Universitäts-CCC
Andere große Molekularpathologie
Privatanbieter

● Oligoanalysen
Multiple Provider



Integration in klinische Workflows



Organtumorboard

Patienten mit dem Wunsch
nach einer breiten molekularen
Stratifizierung



Patienten mit bekannten
komplexen Veränderungen

Molekulares
Tumorboard

Multigenpanel

oder

DKTK MASTER/INFORM

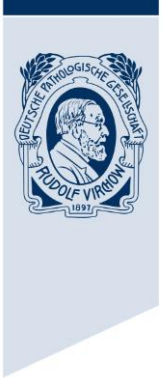


Netzwerke

- Nationales Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) – Lunge
- Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- Arbeitskreis molekulares Tumorboard der Krebshilfespitzenzentren



DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



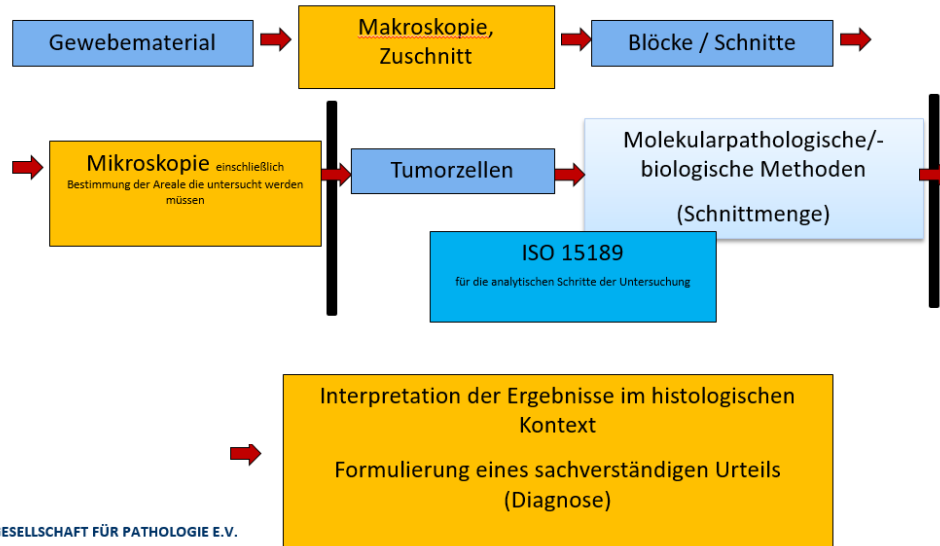


Qualitätssicherung

Qualitätssicherungsmechanismen

Molekularpathologie

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE E.V.

Akkreditierung ISO17020



98 akkreditierte Institute
38 für Molekularpathologie

Qualitätssicherungsinitiative Pathologie

QUIP

getragen von

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet

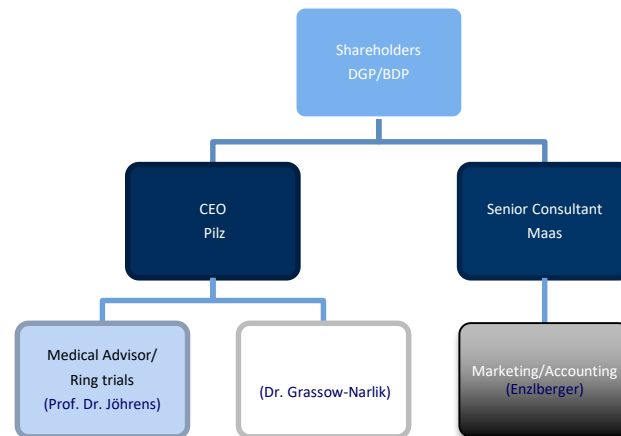


BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



Struktur



Molekulare Ringversuche



Ringversuch	2016	2017	2018
Anmeldungen, n			
BRAF	58	80	64
EGFR*	10	70	44
GIST	39	42	37
HPV Kopf Hals	n.a.	n.a.	28
HPV Zervix	n.a.	n.a.	36
HPV	14	13	n.a.
KlonML	29	34	39
MLH1	n.a.	n.a.	22
MSI	45	41	44
RAS	71	64	63
T790M	42	56	38
TBC	7	6	40

* aktuell laufend oder
bis Endo 2018 beendet

Addressierung von Zukunftsthemen

z. B. Tumormutationslast zur Prädiktion vor immunonkologischer Behandlung

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



Quality in Pathology
https://quip.eu/en_GB/

Participating organisations:

Pharma: BMS, MSD, Roche

Diagnostic companies: Illumina, NEO
New Oncology, Qiagen, Thermo Fisher

Others: 11 academic pathology institutes
in Germany and Switzerland

FRIENDS
of CANCER
RESEARCH

Friends of Cancer Research
<https://www.focr.org/tmb>

Participating organisations:

Pharma: AstraZeneca, BMS, EMD
Serono, Genentech, MSD, Pfizer

Diagnostic companies: ACT Genomics,
Foundation Medicine, Guardant Health,
Illumina, NeoGenomics, OmniSeq, PGDx,
Qiagen, Thermo Fisher Scientific

Others: FDA, MSKCC, NCI

ESMO,

München 2018





Kommerzielle Anbieter

Die Firmen



DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



...and many more

Entwicklung kommt aus den USA:

Hier haben Firmen aufgrund der fehlenden flächendeckenden Infrastruktur in weiten Teilen der Krankenversorgung die Multigenanalytik in der Onkologie übernommen.

Diese Firmen versuchen nun den europäischen Markt zu „erschließen“...

Die kommerziellen Anbieter

- Outsourcing von Patientenbehandlung in private Unternehmen
- Verlust des regionalen „ärztlichen“ diagnostischen und therapeutischen Bezuges (nationale/internationale Verschickung von Biomaterial)
- Verlust von klinisch-wissenschaftlichem Entwicklungspotential
- Verlust klinischer Daten an die Industrie
- teilweise “unglückliche” Verbindung von Diagnostik und Pharma

DEUTSCHE
GESELLSCHAFT FÜR
PATHOLOGIE E.V.
Seit 1897 – dem Leben verpflichtet



Nachteile

- „Black Box Approach“, Qualitätsstandards? Analysepipeline? Ergebnissicherheit?
- Finanziell: Klassisches Rosinenpicken, dazu High-Tech-Methoden, die nur für wenige Patienten geeignet sind
- Aggregierung von Daten, die in verschiedenen Standards und Formaten vorliegen
- Aggregation von Daten, die in verschiedenen Standards und Formaten vorliegen
- kompetenten „Entscheidenden“ Nutzung schwerkranker Patienten als Mittel und Ziel von Werbung
- weitere ethische und rechtliche Fragen, Datensicherheit, und und und.

Vorteile?



Fazit





Fazit

Breite *state-of-the-art* Molekulardiagnostik ist bei entsprechender strukturell-gesundheitspolitischer Unterstützung qualitätsgesichert in den vorhandenen medizinischen Versorgungsstrukturen regional eingebettet in den Behandlungskontext in Deutschland zukunftsfähig,

ein breites Outsourcing dieses integralen Bestandteils der Patientenbehandlung an international operierende Firmen halten wir daher weder für nötig noch für wünschenswert.