



in Kooperation mit
(alphabetische Reihenfolge)



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885



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



Positionspapier

Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie

zielgerichtet – integriert

Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Indikationen
 - 3.1. Prävention und Früherkennung
 - 3.2. Diagnose
 - 3.3. Therapie
 - 3.3.1. Singuläre Aberrationen
 - 3.3.2. Multiple Aberrationen, Mutationslast
 - 3.3.3. Genexpression
 - 3.3.4. Verlaufsbeobachtung - Minimal Residual Disease
4. Durchführung
 - 4.1. Ablauf
 - 4.2. Qualitätssicherung
 - 4.3. Rolle kommerzieller Anbieter
5. Wissen-generierende Versorgung
6. Gesundheitspolitische Handlungsfelder
7. Referenzen

1. Zusammenfassung

Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen befinden sich in einem tiefgreifenden Wandel. Krebs spaltet sich zunehmend in eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen auf, jede mit einzigartigen Merkmalen. Grundlage jeder therapeutischen Maßnahme ist eine differenzierte Diagnostik, darauf aufbauend die gezielte Therapie. Eine zunehmende Rolle spielt die Molekulardiagnostik. Angesichts der Vielfalt der molekulardiagnostischen Möglichkeiten und der Angebote haben betroffene, wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften ihre Position zum Einsatz der Molekulardiagnostik in der Versorgung von Krebspatienten in Deutschland definiert. Zentrale Punkte sind:

- Die Indikation zur Anforderung von Molekulardiagnostik ist zielgerichtet. Ziele sind Maßnahmen zur Prävention, zum Screening, zur Diagnosesicherung und/oder zur Therapie.
- Molekulardiagnostische Verfahren in der Therapie sind indiziert, wenn das Ergebnis einen Einfluss auf das weitere Vorgehen hat, in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien.
- Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik nach der histologischen und zytologischen Untersuchung integriert sein. Maßnahmen der Qualitätssicherung sind Ringversuche und Akkreditierung.
- Daten müssen geschützt sein und in anonymisierter oder pseudonymisierter Form für Grundlagen- und Versorgungsforschung zur Verfügung stehen.

Zur Erreichung dieser Ziele werden in diesem Positionspapier gesundheitspolitische Handlungsfelder identifiziert. Diese betreffen:

- flächendeckende Verfügbarkeit
- qualitätsgesicherte Durchführung
- ärztliche Fort- und Weiterbildung
- umfassende Patienteninformation
- Kostenerstattung
- Umgang mit Angeboten zentralisierter, kommerzieller Anbieter
- Wissen-generierende Versorgung.

2. Einleitung

Genetische Alterationen spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung und dem Verlauf von Krebserkrankungen. Selten bestimmt eine einzige genetische Veränderung das Krankheitsbild, wie bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) [1]. Häufiger ist das Zusammenspiel mehrerer Aberrationen für die Ausprägung eines malignen Phänotyps erforderlich [2], teilweise treten Hunderte oder Tausende veränderter Gene im Tumorgewebe auf [3]. Zahl und Art der Aberrationen können sich im Krankheitsverlauf ändern. Die Relevanz der Aberration ist sehr unterschiedlich, sie reicht von dominierenden Treiber-Mutationen bis zu Aberrationen ohne erkennbare Auswirkung auf das Krankheitsbild.

Die molekulargenetischen Untersuchungstechniken haben sich in den letzten Jahren rasant entwickelt von konventionellen Polymerasekettenreaktionen (PCR) oder Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung zum Next Generation Sequencing (NGS) mit Analyse des gesamten Exoms (Whole-Exome, WES), des gesamten Genoms (WGS) und des Transkriptoms (RNA-seq).

Angesichts der Vielfalt der Möglichkeiten und dynamischen Entwicklung in der Onkologie haben wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften über gemeinsame Kriterien für den Einsatz der Molekulardiagnostik in der Patientenversorgung diskutiert. Die Ergebnisse werden in diesem Positionspapier dargestellt.

3. Indikationen

Die Zahl molekulardiagnostisch nachgewiesener, krankheitsbezogener Aberrationen nimmt stetig zu. Für die Patientenversorgung ist der Einsatz molekulardiagnostischer Verfahren sinnvoll, wenn Evidenz für einen Nutzen der Ergebnisse in der jeweiligen Indikation besteht. Unterschieden werden:

- Prävention und Früherkennung
- Diagnose
- Therapie

In dieser Aufstellung fehlt bewusst der Parameter der Prognose. Die große Mehrzahl publizierter Studien zur Korrelation molekularer Marker mit klinischen Verläufen beschäftigt sich mit prognostischer Relevanz. Viele dieser Studien sind retrospektiv angelegt und beinhalten keine multifaktoriellen Analysen. Sie unterscheiden sich nicht von früheren Analysen anderer biologischer Parameter wie Oberflächenmarkern oder Serumwerten aus den letzten 50 Jahren, und haben per se kaum Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. Erst wenn für einen prognostisch relevanten Parameter im Rahmen einer prospektiv randomisierten oder einer methodisch hochwertigen prospektiv-retrospektiven Therapiestudie der Einfluss des molekulardiagnostischen Testergebnisses auf die Therapie nachgewiesen wurde, erfüllt er die Kriterien eines prädiktiven Markers und damit der therapeutischen Relevanz.

3.1. Prävention und Früherkennung

Das Krebserkrankungsrisiko kann durch genetische Faktoren erhöht werden. Bei vielen Erkrankungen sind inzwischen distinkte genetische Aberrationen als Ursache identifiziert, z. B. Keimbahnmutationen in den *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genen als Risikofaktoren für ein Mamma- oder Ovarialkarzinom [4]. Eine genetische Diagnostik wird nach ausführlicher Beratung und mit Einverständnis der Betroffenen beim Vorliegen der Kriterien für eine Risikosituation aufgrund der Häufung maligner Erkrankungen in der Familie oder im Rahmen eines Familien-Screenings bei bereits bekannter Aberration bei einem Index-Patienten eingeleitet.

Der Nachweis und die Charakterisierung krankheitsspezifischer oder -assoziierter Aberrationen erlauben eine individuelle Risikoabschätzung und sind Basis weiterführender Empfehlungen bzw. Maßnahmen. In der Onkologie werden für Empfehlungen zur Prävention und zum Screening dieselben

molekulardiagnostischen Tests eingesetzt. Beispiele sind die prophylaktische Mastektomie (Prävention) oder die frühzeitige, regelmäßige MRT-Untersuchung der Brust (Screening) bei *BRCA1*- oder *BRCA2*-Genmutationsträgerinnen.

Wissenschaftliche Basis der Empfehlungen in den Leitlinien wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften für die Durchführung molekulardiagnostischer Tests sind in der Regel prospektiv geplante, vergleichende Interventionsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten. Diese müssen auch das Risiko der Überdiagnostik bei Patienten mit nur gering erhöhtem Erkrankungsrisiko und Kosten-Nutzen-Analysen berücksichtigen. Formale Basis der Empfehlungen für die Durchführung molekulardiagnostischer Tests in Deutschland sind die Vorgaben des Gendiagnostik-Gesetzes in der aktuellen Fassung vom November 2016 [5]. Zu den ethischen Dimensionen dieser Diagnostik einschl. der umfassenden Aufklärung verweisen wir auf die Stellungnahme des Deutschen Ethikrates [6].

3. 2. Diagnose

Standard der Gewebediagnostik bei Verdacht auf eine maligne Erkrankung ist die zytologische oder histologische, mikroskopische Analyse von Ausstrichen oder Gewebsschnitten nach geeigneten Standard- und Spezialfärbungen. Seit den 80er Jahren werden zunehmend immunhistochemische Verfahren mittels Farbstoff-gekoppelter, monoklonaler Antikörper gegen spezifische Tumorzell-Antigene zur Bestätigung der Diagnose und zur weiteren Differenzierung eingesetzt.

Molekulardiagnostische Verfahren zur Typisierung einer Tumorerkrankung sind indiziert, wenn mit konventionellen Verfahren die Diagnose nicht gesichert werden konnte und wenn eine hinreichende Wahrscheinlichkeit besteht, mittels der ergänzenden Diagnostik diese Sicherheit zu erlangen, z. B. Nachweis einer genetischen Aberration bei der Differenzialdiagnose zwischen einem myelodysplastischen Syndrom und toxisch-reaktiven Veränderungen im Knochenmark, oder zur differenzialdiagnostischen Differenzierung, z. B. bei malignen Lymphomen. Molekulardiagnostische Verfahren sind auch indiziert, wenn die gültige internationale Einteilung nach ICD bzw. die jeweils krankheitsspezifische Klassifikation dies vorsieht.

Eine besondere Situation ergibt sich bei Anforderung der Analyse von genetischen Aberrationen im Tumorgewebe, die prädiktiv für die individuelle Tumorthapie sind, aber auch Hinweis auf eine hereditäre Belastung für den betroffenen Patienten und seine Angehörigen geben können. Beispiele sind der Nachweis von *BRCA1*- oder *BRCA2*-Aberrationen oder einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI). Es ist strittig, ob diese Untersuchungen am Tumormaterial eine ärztliche Aufklärung und Beratung sowie eine Einwilligung entsprechend den Anforderungen des Gendiagnostikgesetzes erfordern.

3. 3. Therapie

Molekulardiagnostische Verfahren sind in der Therapie indiziert, wenn das Ergebnis prädiktive Bedeutung hat, d. h. den Nutzen einer möglichen Behandlung vorhersagen kann, sei es ein höherer oder ein geringerer Nutzen. Im Folgenden sind Beispiele für charakteristische Befunde und Indikationen in der modernen Onkologie aufgeführt.

3. 3. 1. Singuläre Aberrationen

Eine Vorreiterfunktion zum Verständnis der Relevanz genetischer Aberrationen in der modernen Onkologie hatte die Chronische Myeloische Leukämie (CML). Es begann mit der Entdeckung des Philadelphia-Chromosoms im Jahr 1960, später identifiziert als reziproke Translokation t(9;22) mit Bildung des BCR-ABL Fusionsproteins. Das Fusionsprotein BCR-ABL ist funktionell eine Tyrosinkinase. Ihre erfolgreiche Inhibition *in vitro* und die Entwicklung von Imatinib im Jahr 2001 war der Durchbruch für die neue Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI). Bis August 2018 hat die European Medicines Agency (EMA) über 30 Medikamente aus der Substanzklasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren für die Therapie von malignen Erkrankungen zugelassen, davon ein Drittel unter der Voraussetzung des

Nachweises einer definierten, genetischen Aberration. Anders als die U. S. Food and Drug Administration (FDA) nennt die EMA in der Arzneimittelzulassung die nachzuweisende genetische Aberration, z. B. eine *BRAF* V600-Mutation, legt aber in der Regel keinen Hersteller-bezogenen Test fest, sondern fordert ein validiertes Nachweisverfahren.

Bei den o. g. Beispielen ist der Nachweis der jeweiligen genetischen Aberration prädiktiv für das Ansprechen auf die gezielte Therapie. Ein umgekehrtes Beispiel ist das Nicht-Ansprechen auf eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom bei Nachweis von bestimmten *KRAS*- oder *NRAS*-Mutationen. Diese Antikörper sind nur indiziert bei Patienten, deren Tumor keine *KRAS*- oder *NRAS*-Mutation ausweist.

Für viele andere, gezielte genetische Tests z. B. den Nachweis von Androgen-Rezeptor-Mutationen bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, den Nachweis von Polymorphismen in Genen des Tamoxifen-Metabolismus wie *CYP2D6* u. a. fehlt bisher der Nachweis einer prädiktiven Aussagekraft.

3. 3. 2. Zahlreiche Aberrationen, Mutationslast

Komplexe genetische Aberrationen sind eher die Regel als die Ausnahme in der Onkologie. Eine Vorreiterfunktion hatte hier die Akute Myeloische Leukämie (AML), bei der z. B. der Nachweis komplexer Aberrationen prognostisch ungünstig und therapeutisch relevant ist. Bei jüngeren Patienten definiert der Nachweis eines komplex genetischen Karyotyps die Indikation zur Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation, bei älteren Patienten den Verzicht auf eine intensive Chemotherapie wegen der geringen Erfolgsaussichten [7]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ist die Analyse eines Panels definierter Aberrationen erforderlich, um die Entscheidung für eine molekular stratifizierte Therapie aus der Vielzahl mittlerweile verfügbarer gezielter Therapieoptionen treffen zu können [8, 9].

Eine neue Richtung kann die Molekulardiagnostik durch die Korrelation zwischen der Anzahl genetischer Aberrationen (Mutationslast, mutational burden) und dem Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten. Studiendaten deuten darauf hin, dass eine relativ höhere Mutationslast mit höheren Remissionsraten und längerem progressionsfreiem Überleben korreliert [10]. In die gleiche Richtung weisen Daten zu einem besseren Ansprechen von Krebspatienten mit DNS-Mismatch-Reparatur-Defekten [11]. Die verschiedenen Testverfahren zum Nachweis der Mutationslast sind bisher nicht standardisiert, siehe unten.

3. 3. 3. Genexpression

In den letzten 15 Jahren wurde neben den DNS-basierten Testverfahren auch der Wert von Genexpressionsprofilen etabliert. Eine Vorreiterfunktion hat hier das Mammakarzinom. In verschiedenen, kommerziell erhältlichen Assays wird jeweils ein Panel von bis zu 70 Genen analysiert, dessen Ergebnisse in Risiko-Scores ausgedrückt werden. Die bisher verfügbaren Tests haben prognostische Aussagekraft. Sie unterscheiden sich in der Selektion der analysierten Gene und der Trennschärfe der Risikogruppen. Mit der Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie liegen jetzt erstmals Daten einer großen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom vor [12]. Auf der Basis der TAILORx-Studie kann bei einer definierten Gruppe von Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, nodal negativem Mammakarzinom die Empfehlung zur adjuvanten Chemotherapie unterstützt, bei einer anderen Gruppe auf die Chemotherapie verzichtet werden.

Die Umsetzung dieser Ergebnisse hat viele Facetten. Auf der einen Seite steht eine wissenschaftlich hochwertige Studie, auf der anderen Seite muss das Tumormaterial für die Analyse in ein zentrales, kommerzielles Labor im Ausland verschickt werden. Die zu diskutierenden Probleme betreffen Datensicherheit, Datenentzug, Qualitätsmanagement, Finanzierung und Haftungsrecht.

3.3.4. Verlaufsbeobachtung – Minimal Residual Disease

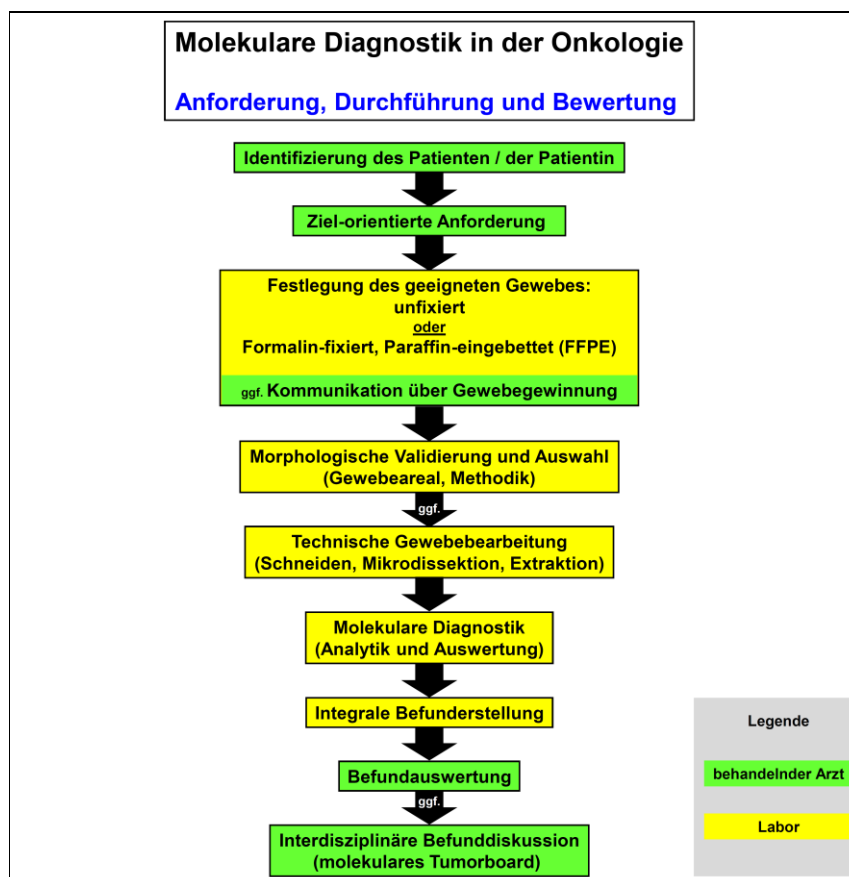
Molekulardiagnostische Verfahren können auch Informationen zum Therapieansprechen und zur Remissionstiefe nach eingeleiteter Behandlung liefern. Sie wurden bisher vor allem bei hämatologischen Erkrankungen eingesetzt. Durch die sogenannte „Liquid Biopsy“ mit Nachweis von zellulärer und freier Tumor-DNS im Blut deuten sich aber auch neue Optionen bei Patienten mit soliden Tumoren an. Für kurative Behandlungskonzepte bei hämatologischen Neoplasien ist der persistierende Nachweis einer minimalen Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) von prognostischer Bedeutung. In Leitlinien werden diese Untersuchungen in der Regel nur dann empfohlen, wenn die Ergebnisse der MRD-Bestimmung Einfluss auf die weitere Therapie haben, z. B. die Einleitung einer Salvage-Therapie bei Patienten mit Akuter Promyelozytärer Leukämie (APL) [13].

4. Durchführung

4.1. Ablauf

Die Indikation zur Durchführung molekulardiagnostischer Verfahren orientiert sich an den o. g. Kriterien. Die molekulare Tumordiagnostik ist integriert in die anderen Diagnoseschritte und Ziel-orientiert. Abbildung 1 zeigt den Ablauf.

Abbildung 1: Durchführung von Molekulardiagnostik in der Onkologie



Bei soliden Tumoren sichert die Integration der Molekulardiagnostik in den Diagnose-Algorithmus die Auswahl des für die Fragestellung am besten geeigneten, molekularen Nachweisverfahrens. Eine spezifische Herausforderung ist die Mikrodissektion der meist kleinen, formalinfixierten, paraffineingebetteten Biopsiepartikel. Durch die Mikrodissektion wird sichergestellt, dass

histopathologisch eindeutig identifiziertes und charakterisiertes Tumorgewebe angereichert wird und mit Bestimmung des Tumorgehaltes in die molekulardiagnostische Analyse gelangt.

Am Ende der Diagnostik steht die interdisziplinäre Diskussion im Tumorboard (Tumorkonferenz) zur Erstellung einer Therapie-Empfehlung für den Patienten. An vielen Zentren sind in den letzten Jahren zudem molekulare Tumorboards mit besonderer Expertise in der Interpretation molekulardiagnostischer Befunde entstanden, die auch überregional zusammenarbeiten.

4. 2. Qualitätssicherung

Zur Analyse genetischer Aberrationen steht häufig mehr als eine geeignete Methode zur Verfügung. Die Auswahl der Methode zur Durchführung der jeweiligen Analyse, z. B. Einzel-PCR, FISH, Panel-Sequenzierung, Expressionsanalyse, o. a. obliegt dem verantwortlichen Labor. Wir halten es zum jetzigen Zeitpunkt nicht für sinnvoll, die Anwendung einer bestimmten Methodik vorzuschreiben. Entscheidend ist das zeitgerechte Erreichen eines validen Ergebnisses in der jeweiligen Testung, unabhängig von der Methode. Erforderlich sind die regelmäßige Durchführung der spezifischen, molekulardiagnostischen Analysen, die externe Validierung der Analysequalität durch Teilnahme an Qualitätskontrollen in Form von Ringversuchen und eine Akkreditierung bzw. Zertifizierung der Labore [14].

In der Konsequenz führen diese Anforderungen dazu, dass sich die umfassende und innovative Molekulardiagnostik auf geeignete und ausgewiesene Institute für Pathologie bzw. hämatologische Labore konzentrieren sollte. Hier ist der Auf- und Ausbau kooperativer Strukturen erforderlich, die den Arbeitsablauf (siehe Abbildung 1) und die Einhaltung der Qualitätskriterien sichern.

4. 3. Kostenübernahme

Die Kosten für einzelne molekulardiagnostische Analyseverfahren sind in den letzten Jahren gesunken, dennoch sind diese Ausgaben ein relevanter Faktor im Gesamtkontext des solidarisch finanzierten Gesundheitssystems. Nach dem Verständnis der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften müssen die Kosten für molekulardiagnostische Analysen von den Kostenträgern übernommen werden, wenn diese zielgerichtet für Maßnahmen zur Prävention, zum Screening, zur Diagnosesicherung und/oder zur Therapie indiziert sind, in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien. Angesichts des raschen Wissenszuwachses muss der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) für den ambulanten Bereich regelmäßig überprüft werden. Im stationären Bereich ist vor allem eine kurzfristige Anpassung der Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) erforderlich.

4. 4. Rolle unabhängiger kommerzieller Anbieter

Die molekulare Tumordiagnostik entwickelt sich durch die Zunahme gezielter Therapieoptionen und Verbesserung der Nachweisverfahren rasant weiter, wozu auch die Molekularpathologie selbst maßgeblich beiträgt. Diese Entwicklung hat in der letzten Zeit international und national kommerzielle Anbieter motiviert, Elemente und Strukturen der molekularpathologischen Diagnostik in zentralisierter Form zu übernehmen.

Voraussetzung für die Akzeptanz kommerzieller Anbieter ist ihre Integration in den oben skizzierten Arbeitsablauf, siehe Abbildung 1. Dieser beginnt mit der gezielten Indikationsstellung, reicht über die sichere mikroskopische Identifikation von Tumorgewebe, und die zielgerichtete Auswahl des korrekten Untersuchungsverfahrens, über die qualifizierte Analyse einschl. der Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen bis zur umfassenden Diskussion der Ergebnisse im Tumorboard.

Kritisch anzusehen sind kommerzielle Angebote, die nicht die oben aufgeführten Kriterien beachten. Dazu gehören z. B. Angebote zum Whole Genomic Sequencing von Tumorgewebe in der Hoffnung auf die Identifikation von genetischen Aberrationen, für die in anderen Indikationen oder in anderen Ländern

gezielte Arzneimittel zur Verfügung stehen, deren Wirksamkeit und Nutzen in der betreffenden Indikation aber nicht gesichert sind. Hier werden falsche Erwartungen bei vulnerablen Patientenpopulationen und ihren Angehörigen geweckt.

Kritisch anzusehen sind ebenfalls Angebote, bei denen das wesentliche Ziel nicht in der Analyse sondern in der Generierung umfassender Datenbanken besteht. Teilweise lassen sich industrielle Diagnostikdienstleister das Eigentum und Verfügungsrecht am Untersuchungsmaterial und an den bei der Untersuchung erzeugten Daten mit dem Untersuchungsauftrag übereignen. Selbst wenn Vertraulichkeit zugesichert wird, können hierdurch medizinische und persönliche Daten in den Zugriff nicht-medizinischen Personals und außerhalb des europäischen Rechtsbereiches gelangen. Zudem können Krankheitsdaten in Datenbanken gelangen, die für weitere Geschäftsmodelle des Diagnostikunternehmens, z.B. die Datenveräußerung an Dritte, genutzt werden können, ohne dass dies für den Patienten im Detail nachvollziehbar ist. Gleichzeitig werden diese Daten der regionalen und nationalen, wissensgenerierenden Forschung entzogen.

Eine umfassende Auseinandersetzung mit der zentralisierten molekularen Tumordiagnostik durch kommerzielle Anbieter findet sich im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom August 2018 [14].

6. Wissen-generierende Versorgung

Die Fortschritte der Molekulardiagnostik haben die Erkenntnis verstärkt, dass Krebs nicht mehr als eine Krankheit, sondern als Sammelbegriff für eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen verstanden wird. Krebs spaltet sich zunehmend in eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen auf, jede mit definierten, z. T. einzigartigen Merkmalen. Die mikroskopische Charakterisierung bösartiger Erkrankungen wurde ergänzt von einer komplexen biologischen Diagnostik unter Verwendung molekulargenetischer und anderer Verfahren. Das führt vor allem zu einem grundsätzlichen Wandel der Therapie-Algorithmen.

Diese Entwicklung ist nicht abgeschlossen. Die zukünftige Klassifikation von Erkrankungen und die Therapieempfehlungen bauen auf den Erkenntnissen mit den jetzigen Instrumenten auf.

Auch vor Ort in den jeweiligen Zentren ist ein kontinuierlicher Wissensaustausch zwischen den Diagnostikern und den Therapeuten unerlässlich. Das diagnostische Angebot muss ständig den sich rasch ändernden wechselnden Anforderungen angepasst werden, z. B. bei Publikation Therapiestandard-verändernder Studiendaten oder bei Auftreten von Resistenzen unter Therapie mit gezielten Kinase-Inhibitoren.

7. Handlungsfelder / Forderungen

Aus der Analyse des Ist- und des Soll-Zustandes molekularer Diagnostik in der Onkologie sowie angesichts der Fülle diagnostischer und therapeutischer Innovationen ergeben sich gesundheitspolitische Handlungsfelder auf verschiedenen Ebenen:

- Sicherung der flächendeckenden Verfügbarkeit molekularer Diagnostik in der Onkologie auf der Basis aktueller Empfehlungen der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
- Sicherung der zeitnahen, qualitätsgesicherten Durchführung molekularer Diagnostik
- Sicherung kontinuierlicher ärztlicher Fortbildung in der Molekulardiagnostik maligner Erkrankungen
- Kontinuierliche Analyse der Kosten und der Vergütungsstrukturen für molekulare Diagnostik im ambulanten und im stationären Bereich mit bedarfsgerechter Anpassung der Erstattung
- Verbindliche Interpretation des Gendiagnostikgesetzes zur Analyse von genetischen Aberrationen, die gleichzeitig prädiktiv für die individuelle Tumorthherapie sind, aber auch Hinweis auf eine hereditäre Belastung für den betroffenen Patienten und seine Angehörigen geben können.

- Kritische, Patienten-orientierte Abwägung von Angeboten externer, kommerzieller Anbieter (Outsourcing) gegenüber der Durchführung von Analysen im regionalen/nationalen Rahmen und Sicherung gleicher Qualitäts- und Transparenzstandards
- Förderung des Aufbaus und der Vernetzung akademischer Datenbanken mit Zugang zu allen molekulardiagnostischen Ergebnissen der Patienten unter Berücksichtigung der nationalen und internationalen Vorgaben des Datenschutzes.

8. Referenzen

1. Rowley JD: The Philadelphia chromosome translocation. A paradigm for understanding leukemia. *Cancer* 65:2178-2184, 1990. PMID: 2189548
2. Cho KR, Vogelstein B: Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 70:1727-1731, 1992. PMID: 1516027
3. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al.: Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 499:214-218, 2013. DOI: [10.1038/nature12213](https://doi.org/10.1038/nature12213)
4. Deutsches Konsortium für hereditären Brust- und Eierstockkrebs; <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/>
5. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>
6. Deutscher Ethikrat: Die Zukunft der genetischen Diagnostik – von der Forschung in die klinische Anwendung, 2013. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahme-zukunft-der-genetischen-diagnostik.pdf>
7. Röllig C et al.: Akute Myeloische Leukämie – Onkopedia Leitlinien, Stand April 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html>
8. Griesinger F et al.: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Oktober 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>
9. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
10. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al.: Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 378:2093-2104, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801946](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801946)
11. Le DT, Uram JN, Wang H et al.: PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596)
12. Sparano J, Gray RJ, Makower DF et al.: *N Engl J Med* Jun 3, 2018. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. DOI: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710)
13. Lengfelder E et al.: Akute Promyelozytäre Leukämie (APL), Onkopedia Leitlinien, Stand Januar 2018. DOI: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-promyelozyten-leukaemie-apl/@@view/html/index.html>
14. Dietmaier W, Hummel M: Qualitätssicherung in der Molekularpathologie. *Pathologe* 39:178-180, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0423-0>; <https://quip.eu/wp-content/uploads/2018/04/Qualit%C3%A4tssicherung-in-der-Molekularpathologie.pdf>
15. Schirmacher P, Stenzinger A, Kirchner T: Zentralisierte Molekulare Tumordiagnostik durch kommerzielle Anbieter – Konsequenzen für Patienten, Krankenversorgung und Forschung, 2018