



UNIKLINIK
KÖLN

Personalisierte Medizin in Versorgung und Forschung

29.01.2019

GENeALYSE – Standardisierte Dokumentation für
Gentests/ Übermittlung von Biomarker- und
Genomanalysedaten

Janna Siemanowski
Institut für Pathologie, Uniklinik Köln

Was hat personalisierte Medizin mit Pathologie zu tun?

- Tumorzellen werden auf Mutationen untersucht, die ein Ansprechen auf zielgerichtete Therapie charakterisieren
- Beispiel Lungenkrebs: zur Zeit gibt es zugelassene Therapieoptionen für ca. 18-19% der Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs:

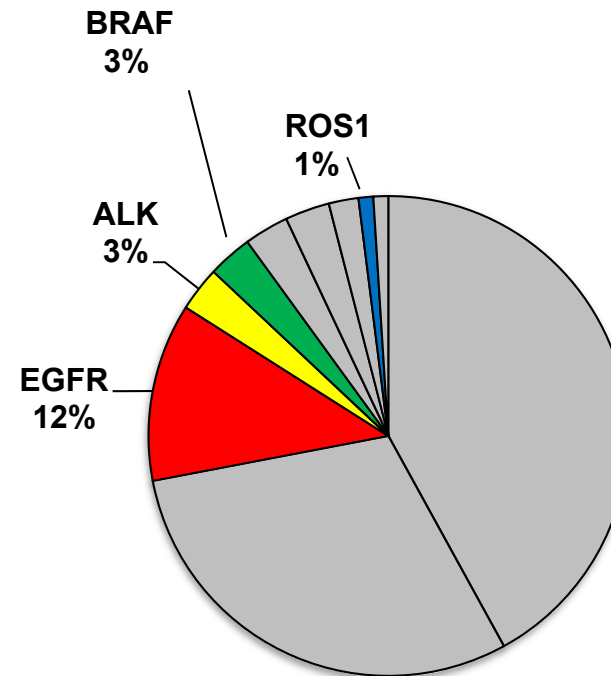
- TKIs für *EGFR* mutierte NSCLC
Gefitinib, Erlotinib, Afatinib; Osimertinib

- TKI für *EGFR* T790M mutiertes NSCLC
Osimertinib (Feb. 2016)

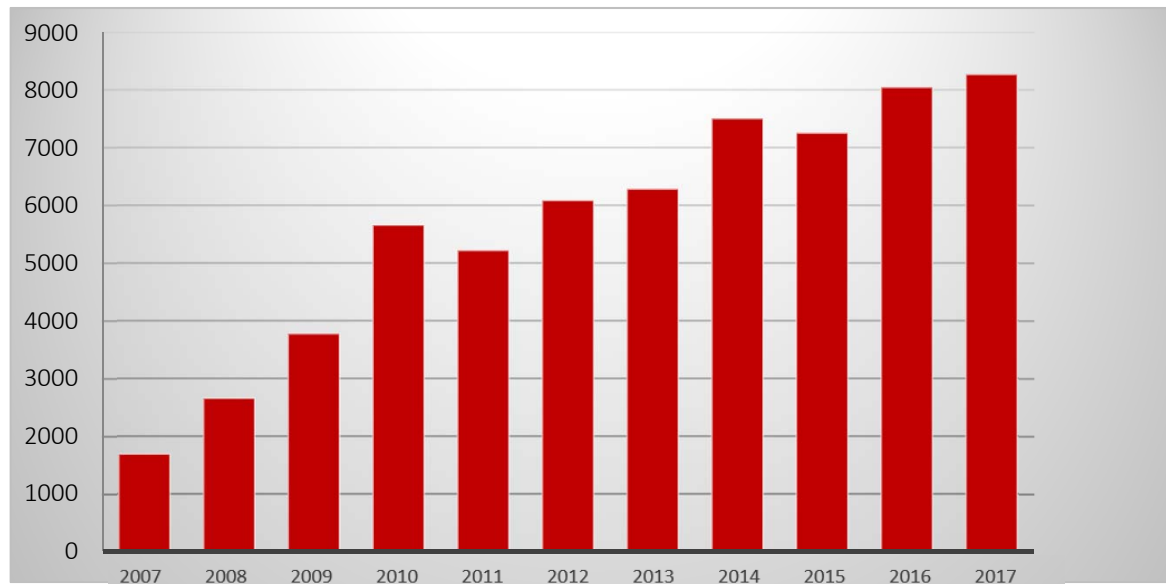
- TKIs für *ALK*-positive NSCLC
Crizotinib, Ceritinib, Alectinib (Feb. 2017)

- TKI für *ROS1*-positive NSCLC
Crizotinib (August 2016)

- TKI für *BRAF* V600 mutiertes NSCLC
Dabrafenib/Trametinib (April 2017)

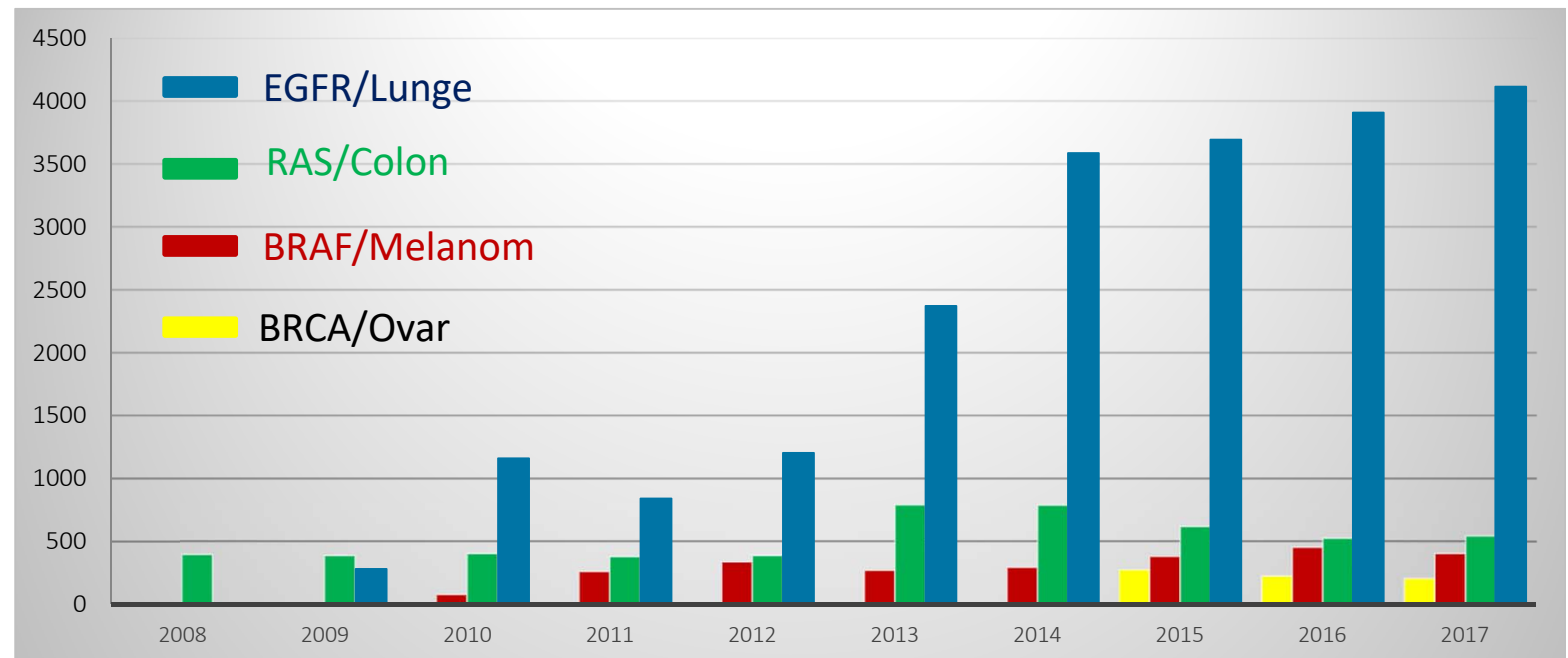


Personalisierte Medizin und Pathologie – Beispiel Lunge



Fallzahlen gesamt 2007-2017
DNA Extraktion ■

Mutationsanalysen für personalisierte Therapie:



Befundung der molekularpathologischen Diagnostik

Befundstruktur: der molekularpathologische Befund wird als Nachtragsbericht in den morphologisch-histologischen Gesamtbefund integriert.


➤ Welche Bausteine müssen im Befund enthalten sein?

- Patientendaten
- Material, Tumorzellgehalt
- Beschreibung des Tests: Verfahren, Kits, Geräte
- Testergebnisse: mutierte Gene
Beschreibung der Mutation
Konsequenz der Mutation
Therapieempfehlung
- evtl. Abbildungen und Anhänge

aber: es gibt keine einheitliche, vorgeschriebene Befundstruktur, die Befunde sind narrativ

➤ Abschluss der Befundung: zusammenfassende Beurteilung durch den Pathologen

02-30501 Köln	Befundnummer:	TT 1/15
	Eingangsdatum:	01.04.2015
	Ausgangsdatum:	/ 05.05.2015
IFMS Testeinsender Sulzbachstr. 39-41	Name:	Susi
	Vorname:	() Sorglos
66111 Saarbrücken	Geb. am:	(87 J.) *12.05.1927
	PIN:	#123456#
	Vorbefunde:	



UNIKLINIK
KÖLN

Befundung der molekularpathologischen Diagnostik

1. Nachtragsbericht vom

Molekularpathologische Untersuchung:

Mutationsanalyse mittels Parallelsequenzierung (Next Generation Sequencing) von

Multiplex PCR Amplikons des **Lungen-Panels**. Das **ng/µl** ist, erfolgte die Generierung der Multiplex DNAseq Custom Panel V2 (Qiagen). Für die anschließende GeneRead DNA Library I Core und GeneRead DNA NEXTflex-96 DNA Barcode Adapter (BIOO Scientific) wurde auf dem MiSeq (Illumina) durchgeführt.

Ergebnis für Block B

Tumorzellgehalt: 50%

Gen	NM_Nummer	Exon	Mutationsstatus	Freq.
ALK	NM_004304	22 - 25	Wildtyp	
BRAF	NM_004333	11, 15	Wildtyp	
CTNNB1	NM_001904	3	Wildtyp	
EGFR	NM_005228	18 - 21	Wildtyp	
ERBB2	NM_004448	8, 19, 20	Wildtyp	
FGFR1	NM_023110	4 - 7, 10, 12 - 15	Wildtyp	
FGFR2	NM_000141	6 - 15, 18	Wildtyp	
FGFR2	NM_022970	8	Wildtyp	
FGFR3	NM_000142	3, 7, 9, 10 (Codon 429 - 471), 12 (Codon 512-529), 14, 16, 18 (Codon 769-807)	Wildtyp	
FGFR4	NM_213647	3, 6, 9, 12, 13 (Codon 556-607), 15, 16	Wildtyp	
IDH1	NM_005896	4	Wildtyp	
IDH2	NM_002168	4	Wildtyp	
KRAS	NM_033360	2 - 4	EX2: c.35G>T p.G12V	23

TP53	5 - 8	EX7: c.747G>T p.R249S	7,4	nicht funktionelles Protein, (http://p53.iarc.fr/TP53GeneVariations.aspx)
------	-------	--------------------------	-----	---

/siem

Bei der hier vorliegenden Wildtyp-Sequenz für das *EGFR*-Gen ergibt sich keine Indikation für eine Therapie mit mutationsassoziierten Tyrosinkinaseinhibitoren.

Bei der hier vorliegenden Wildtyp-Sequenz für das *BRAF*-Gen im Codon V600 ergibt sich keine Indikation für eine Therapie mit einer Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitor.

Für Patienten mit der hier vorliegenden *KRAS*-Mutation ist ein Studieneinschluss zu prüfen (CLXH254X2102). Bei Rückfragen hierzu nehmen Sie bitte Kontakt zur LCGC Studiengruppe auf (lungenkrebs@uk-koeln.de oder 0221-478-87008).

Da sich *KRAS*-Mutation und *ROS1*- bzw. *RET*-Translokation gegenseitig ausschließen, wird im vorliegenden Fall auf die Durchführung dieser FISH-Analysen verzichtet.

Beurteilung:

Somit bleibt es bei einem PD-L1-negativen **pulmonalen Adenokarzinom** (Cologne-Score: TC = 0) mit aktivierender Mutation in *KRAS* und *P53*-Mutation. Keine *MET*-Amplifikation.

Damit empfehlen wir klinischerseits zu prüfen, ob ein Einschluss in eine unserer Studien für *KRAS*-mutierte Adenokarzinome möglich ist. /bütt/zan8

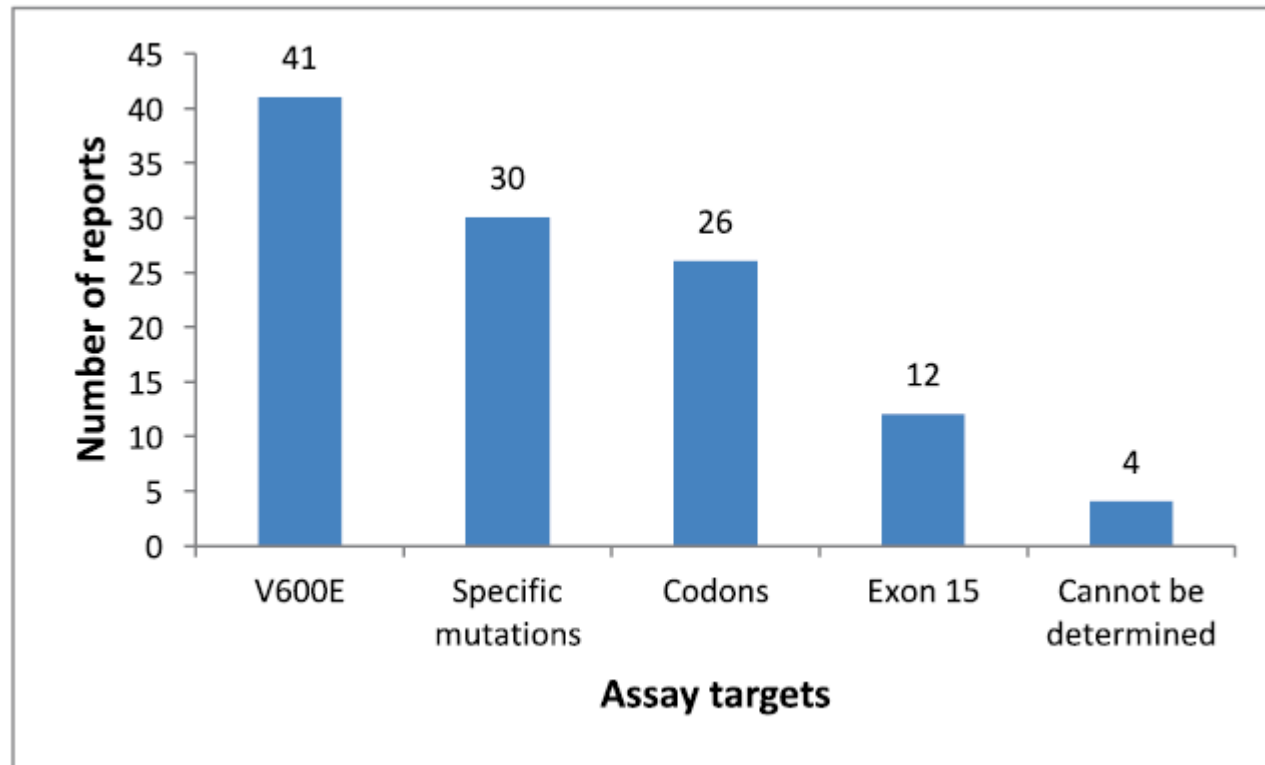
(Prof. Dr. R. Büttner)

Anlage:

Ein Paraffinblock mit Dank zurück

Befundung der molekularpathologischen Diagnostik

- Beschreibung molekularer Tests: keine Standards der Nomenklatur

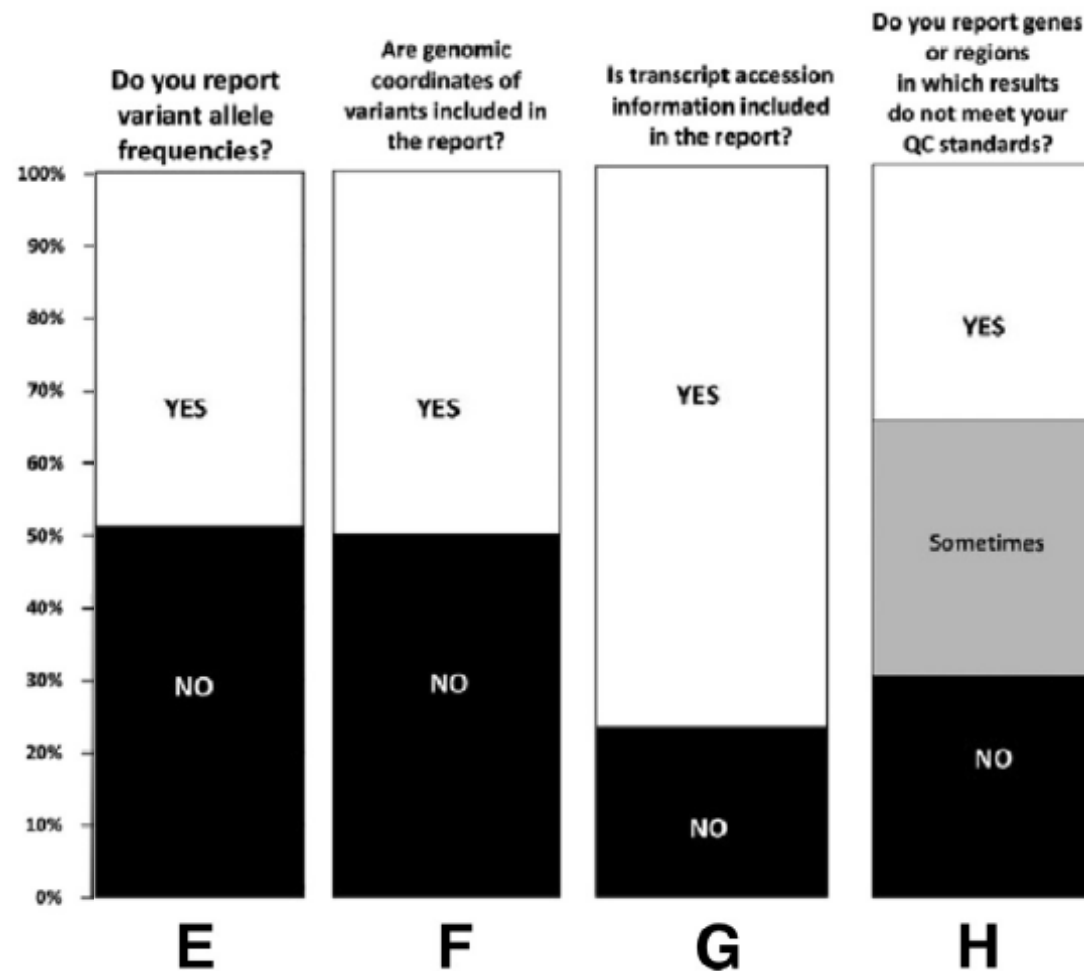


Treece et al., Arch Pathol Lab Med 2017

- unterschiedliche Bezeichnungen für das Verfahren der Mutationsanalyse von Codon V600 des *BRAF* Gens beim Melanom
 - erschwert die Vergleichbarkeit von Befunden
 - erschwert die Datenerfassung (⇒ gemeinsame Datenbanken zu Forschungszwecken!)

Befundung der molekularpathologischen Diagnostik

- Beschreibung der Testergebnisse: es werden unterschiedliche Merkmale von Varianten beschrieben



modified from Li et al., J Mol Diagn 2017

Befundung der molekularpathologischen Diagnostik – IST und SOLL?

Narrative	<p>Hormone receptor and HER2 testing was done on formalin-fixed paraffin embedded sections.</p> <p>The tumor is strongly positive for estrogen receptor (80% of tumor cells are immunoreactive) but negative for progesterone receptor.</p> <p>HER2 immunohistochemistry shows 3+ staining with complete, intense, circumferential membrane staining in 100% of invasive tumor cells.</p>
Synoptic	<p>Estrogen Receptor: Positive (80% of cells with nuclear positivity)</p> <p>Average intensity of staining: Strong</p> <p>Progesterone Receptor: Negative (internal controls present and positive as expected)</p> <p>HER2 (by immunohistochemistry): Positive (Score 3+)</p> <p>Percentage of Cells with Uniform Intense Complete Membrane Staining: 100%</p>
Structured Data (XML Report Format)	<pre><?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?> <sr-data template-id="169.1000043" template-xml-version="1.000.000.1000043" display-name="BREAST: Biomarker Reporting Template"> <question ckey="31159.1000043" display-name="Test(s) Performed"> <answer ckey="31160.1000043" display-name="Estrogen Receptor (ER)"> <question ckey="26435.1000043" display-name="Results"> <answer ckey="29604.1000043" display-name="Positive"/> </question> </answer> </question> <question ckey="29748.1000043" display-name="Percentage of Tumor Cells with Nuclear Positivity"> <answer value="80"/> </question> </sr-data></pre>

Simpson et al., Arch Pathol Lab Med 2015



UNIKLINIK
KÖLN

Fazit, Ziele und Projektplan

- es gibt derzeit in Deutschland keine einheitliche Befundstruktur innerhalb der genetischen Diagnostik bei onkologischen Erkrankungen
- im Projekt GENeALYSE soll eine standardisierte und interoperable Grundlage für die Befundung erarbeitet werden
- Ziel ist die Bereitstellung eines Implementierungsleitfadens zur Standardisierung der Ergebnisübermittlung

Vorgehen

- Analyse der IST Situation bei Expertentreffen
 - Klinische Fragestellung und Anforderung
 - Übermittlung von Anforderung und Probenmaterial
 - Probeneingang
 - Befunderhebung
 - Befunderstellung und -Übermittlung
- Erstellung einer SOLL-Konzeption
 - Diskussion und Finalisierung in gemeinsamen Expertentreffen