

Labordiagnostik in der Onkologie: verlockend und irritierend

Historisch gesehen kennen wir über 200 verschiedene Malignome, welche mit konventioneller Histologie und Zytologie unterscheidbar sind. Heute werden in atemberaubendem Tempo neue molekular definiert Subtypen von hämatologischen, lymphatischen und soliden Malignomen unterschieden. Die Zahl der klinisch differenten Malignome steuert auf eine 4-stellige Zahl zu oder hat sie bereits überschritten. Mit den neuen Technologien der kommerziellen Gen- und Proteinexpression durch microarrays, SNP's, Next Generation- und Deep Sequencing etc. wird die Auffächerung der Krankheiten in individuelle einzigartige Krankheits-Muster nicht mehr aufzuhalten sein.

Dabei sind wir erst am Anfang dieser Entwicklung der sog. «high precision oncology» als Teil der personalisierten Medizin. Wir wissen um die Heterogenität im individuellen Tumor und den einzelnen Metastasen. Auch das «Microenvironment» wird von den malignen Zellen entscheidend modifiziert und ist von grosser diagnostisch-therapeutischer Relevanz. Dem aufgepropft ist die noch wenig verstandene Dynamik der volatilen epigenetischen Veränderungen. Wenn wir die individuelle Ausprägung der Pharmakogenetik und Pharmakodynamik etc. in eine solche Betrachtung einbeziehen wollen, müssen wir kapitulieren. Wir haben es hier mit einem scheinbar nicht beherrschbaren Grad von Diversität, Instabilität und Individualität zu tun. Somit ist es die grosse Herausforderung an uns alle, diese explosionsartige Zunahme des diagnostischen Wissens in einen Nutzen für den einzelnen Patienten zu übertragen. Damit wir dies im klinischen Alltag sinnvoll, effektiv und effizient machen können, gilt es einige Grundregeln zu beachten. Wir müssen uns in der Plethora der Testoptionen immer fragen:

1. Ob der Test diagnostisch, prognostisch oder prädiktiv ist und ob er dafür essentiell ist oder rein bestätigend und damit nicht zwingend.
2. Ob der Test eine Konsequenz haben wird und ob diese Konsequenz dem einzelnen Patienten zumutbar und nützlich ist.
3. Wir müssen die Sensitivität/Spezifität und den prädiktiven Wert (positiv und negativ) eines Test kennen und wissen, unter welchen Bedingungen falsch posi-

tive oder negative Resultate zu erwarten sind.

4. Wir müssen beachten, dass viele Daten von Laboruntersuchungen aus retrospektiven Untersuchungen gewonnen wurden und in prospektiven gutgemachten Studien validiert werden müssen. Wo dies nicht der Fall ist, kann der Test grundsätzlich nicht empfohlen werden.
5. Wir sollten auch die Kosten des Tests kennen und diese sollten in einem günstigen Verhältnis zum damit gewonnenen Wissen stehen und dem Patienten zumutbar sein. Auf unnötige Tests, auch aus defensiver Absicherung und rein akademischer Neugier, ist zu verzichten.

Es gilt auch hier: Choosing wisely

Prof. Dr. med. Thomas Cerny

Diagnostic de laboratoire en oncologie: tentant et irritant

Historiquement parlant, nous connaissons plus de 200 tumeurs malignes, toutes différenciables par histologie conventionnelle et cytologie. Aujourd'hui, des nouveaux sous-types de tumeurs malignes hématologiques, lymphatiques et solides, définis moléculairement, sont distingués à un rythme incroyable. Le nombre de tumeurs malignes différentes sur le plan clinique sera bientôt composé de 4 chiffres, si ce n'est pas déjà le cas. Grâce aux nouvelles technologies en matière d'expression génétique et protéique disponibles sur le marché, représentées par les micro-arrays, les SNP (single nucleotide polymorphisms, ou polymorphismes nucléotidiques simples), les séquençages nouvelle génération et les séquençages en profondeur, etc., il ne sera plus possible de stopper la répartition des maladies en différents types d'affections individuelles uniques.

Nous sommes ici seulement au début du développement de cette «high precision oncology» en tant que partie intégrante de la médecine personnalisée. Nous connaissons l'hétérogénéité des tumeurs individuelles et des métastases isolées. Même le «microenvironnement» est modifié de manière décisive par les

cellules malignes et revêt une grande importance diagnostique et thérapeutique. Greffée à lui, la dynamique des modifications épigénétiques volatiles est encore peu comprise. Si nous voulons inclure la manifestation individuelle de la pharmacogénétique et de la pharmacodynamique (etc.) dans une telle considération, il nous faut capituler. Nous avons ici à faire à un degré apparemment non maîtrisable de diversité, d'instabilité et d'individualité.

Ainsi, c'est notre grand défi à tous: transcrire cette hausse fulgurante de connaissances diagnostiques de manière à ce qu'elle profite à tout patient. Afin de pouvoir le faire dans le quotidien clinique avec sens, effectivité et efficacité, il convient de respecter un certain nombre de règles de base. Devant la pléthore d'options de test, nous devons toujours nous poser les questions suivantes:

1. Si le test est diagnostique, pronostique ou prédictif et s'il est essentiel ou simplement réalisé pour confirmation et donc pas impératif.
2. Si le test aura une conséquence et si cette conséquence est supportable et bénéfique pour le patient.
3. Nous devons connaître la sensibilité/spécificité et la valeur prédictive (positive et négative) d'un test et savoir dans quelles conditions on peut s'attendre à des faux positifs ou faux négatifs.
4. Nous devons prendre en compte que de nombreuses données portant sur des analyses de laboratoires ont été collectées sur la base d'études rétrospectives et qu'elles doivent donc être validées dans des études prospectives sérieuses. Lorsque ce n'est pas les cas, le test ne peut en principe pas être recommandé.
5. Nous devons également connaître les coûts du test et ceux-ci doivent être favorables, au regard de la connaissance apportée par le test, et supportables par le patient. Il est nécessaire de renoncer aux tests inutiles, même ceux visant la désresponsabilisation et la curiosité purement académique.

Là aussi, il convient de faire des choix avisés.

Prof. Dr. med. Thomas Cerny



Prof. Dr. med. Thomas Cerny