

Implementierung Multigenomischer Tests in die klinische Routine (interdisz.)

AKH-CCC-BGZ-SOP

Gemäß AKH PB „Dokumente u. Aufzeichnungen erstellen und lenken“ Pkt.6

gültig ab:30.01.2014

Version 01

Seite 1 von 5

1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

Diese SOP beschreibt den Ablauf Implementierung Multigenomischer Tests in die klinische Routine und gilt im Bereich des BGZ/AKH.

2 MITGELTENDE DOKUMENTE

alle geltenden SOP zur adjuvanten Therapie von Brustkrebs

3 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

AKH	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
CCC	Comprehensive Cancer Center
GCU	Gynecologic Cancer Unit
HRS	Hormonrezeptorstatus
HTA	Health Technology Assessment
KOKO	Koordinationskomitee
MGT	Multigenomischer Test
MedUni Wien	Medizinische Universität Wien
OEL	Organisationseinheitsleiter
QB	Qualitätsbeauftragte/r
SOP	Standard Operating Procedure

4 VERANTWORTL. MITARBEITERIN DES QM-DOKUMENTS

Für den Inhalt verantwortlicher Autor (ohne Titel):P. Dubsy (UFK), Rupert Bartsch (KIM I), Dr. Maria Bernathova (Rad.), Dr. Yelena Devyatko (Chir), Dr Ruth Exner (Chir), Prof. Dr. Florian Fitzal (Chir), Natalija Frank (CCC), MPH, Prof. Dr. Leonore Handl-Zeller (Strahl.), Prof. Dr. Werner Haslik (Chir), Prof. Dr. Raimund Jakesz (Chir) , Dr. Panagiotis Kapetas (Rad.), Prof. Dr. Wolfgang Michlits (Chir), Dr. Peter Panhofer (Chir), Prof. Dr. Katja Pinker-Domenig (Rad.), Dr. Regina Promberger-Ott (Chir), Dr. Dominik Roth (Notf), Prof. Dr. Margaretha Rudas(Patho), Michael Schütz, Dr. Cornelia Sparber (KIM I)

	Funktion	Name	Datum	Unterschrift
Erstellt	MA	Lt. Pkt. 4 i.V Dubsy	20.01.2014	e.h.
Geprüft Inhalt	SOP Koord.	Kornek	25.01.2014	e.h.
Geprüft QM-Konformität	QB	Ujfalusi	25.01.2014	e.h.
Freigegeben CCC	OEL	Zielinski	30.01.2014	e.h.
Zur Kenntnis	Direktor AKH	Krepler	26.02.2014	e.h.
Zur Kenntnis	Rektor MUW	Schütz	26.02.2014	e.h.

Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

5 TÄTIGKEITSBESCHREIBUNG

5.1 Hintergründe

Insgesamt sind eine Reihe multigenomischer Tests (MGT) für die klinische Anwendung verfügbar. Vier MGT sind in Österreich kommerziell erhältlich. Es handelt sich hierbei um Testverfahren der Firmen Agendia (©Mammaprint), Sividon (©Endopredict), Genomic Health (©Oncotype Dx) und Nanostring Technologies Inc. (©Prosigna). Diese prognostischen Tests haben folgende Gemeinsamkeiten:

-Die prognostische Wertigkeit wurden an großen Kollektiven validiert. Die genannten Tests können mit einem Evidenzlevel nach Simon et al. zwischen I und II als klinisch valide bezeichnet werden. Sie haben bewiesen dass sie eine zusätzliche prognostische Information zu herkömmlichen klinischen/pathologischen Parametern liefern können.

-Diese Tests zeigen eine sehr gute analytische Reproduzierbarkeit bzw. Robustheit. Diese Aussage ist v.a. dann korrekt wenn ein Vergleich mit der analytischen Validität der Immunhistochemie der Hormonrezeptoren durchgeführt wird.

- Mit unterschiedlich starker Evidenz zeigen die Tests Hinweise auf einen klinischen Nutzen: In Anwesenheit der MGT gelingt es eine größere Gruppe an Patientinnen zu definieren, welche eine exzellente Prognose aufweisen. Daher werden etwa weniger häufig adjuvante Chemotherapien empfohlen. Für alle Tests liegen health technology assessments (HTA) vor. Diese belegen, in unterschiedlichem Ausmaß eine Kostenersparnis- diese ergibt sich aus den Einsparungen an Chemotherapien bzw. der Behandlung chemotherapeutischer Nebenwirkungen. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass derzeit noch keine Evidenz vorliegt, die einen klinischen Nutzen hinsichtlich des Überlebens belegt.

Seit 2009 hat sich der St. Gallen Konsens bereits für den Einsatz von Multi-genomischen Tests in der Klinik mehrheitlich ausgesprochen. Diese Empfehlung ist im Einklang mit der klinischen Erfahrung des Brustgesundheitszentrums der Medizinischen Universität Wien sowie der Erfahrung der ABCSG, welche an der Validierung der Tests ©Endopredict und ©Prosigna beteiligt war.

5.1 Ziele

Dieser SOP soll eine sinnvolle Grundlage zum Einsatz der MGT in der klinischen Routine darstellen. Letztlich soll der SOP eine Empfehlung darstellen in welchen klinischen Konstellationen des

ER+/Her2 neg. Mamma Karzinoms ein Einsatz von MGT auch tatsächlich zu einer klinisch sinnvollen prognostischen Einschätzung führt. Diese Einschätzung dient entsprechend der vorliegenden Evidenz dazu, möglichst genau die individuelle Prognose zu bestimmen. Dieser SOP berücksichtigt jedoch auch ein Umfeld limitierter finanzieller Ressourcen und versucht die derzeit noch sehr teuren MGT möglichst nur dort einzusetzen, wo ein Mehrwert für die Patientin auch wahrscheinlich ist.

Der derzeit am besten belegte Benefit der MGT liegt in der Möglichkeit bei klinischen unsicheren oder intermediären Risikoprofilen eine Verbesserung der Prognoseabschätzung zu ermöglichen. In einem relevanten Anteil der Fälle kann hier eine Zuordnung zu einer Gruppe mit niedrigem Rückfallsrisiko erfolgen. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie erscheint dann nicht sinnvoll.

5.2 Definition der PatientInnen

1. Welche Patientinnen sollten eher nicht durch MGT evaluiert werden.

Eindeutige klinische Risikofaktoren (gemeint sind jene klinischen Faktoren, welche üblicherweise eine Chemotherapie Indikation darstellen) sollten nicht durch Genexpression „überprüft“ werden. Wissenschaftlich gesehen können prinzipiell Patientinnen mit einem klinisch „high-risk“ Profil ein molekulares „low-risk“ Muster aufweisen. Dieser Fall ist jedoch in der Klinik auf wenige Patientinnen beschränkt. Aufgrund der beträchtlichen Kosten eines MGT erscheint daher der Einsatz bei diesen Patientinnen wenig erfolgversprechend.

Patientinnen ohne klinisch/pathologische Risikofaktoren können (ca. 5-10%) ein „high-risk“ molekulares Muster haben. In diesem Fall fehlt jedoch die prospektive Evidenz, dass Chemotherapie hier auch einen klinischen Vorteil bringt. Daher sollten Patientinnen mit a priori klinisch „low-risk“ Profilen ebenfalls keinen MGT erhalten.

Folgende Beispiele (alle Fälle nodal negativ!) entsprechen Fällen in denen ein MGT derzeit **nicht** sinnvoll erscheint:

a) klinisch high-risk:

G3, Ki-67* hoch, HRS niedrig

G2, Ki-67 hoch, HRS niedrig

b) klinisch low-risk:

G1, Ki-67 niedrig, HRS hoch

G2, Ki-67 niedrig, HRS hoch

2. Welche Patientinnen kommen prinzipiell für MGT in Frage?

Nur ER+/Her neg. Patientinnen mit Befall von maximal drei axillären Lymphknoten kommen prinzipiell für eine MGT in Frage.

Insgesamt zielt dieser SOP immer darauf ab jene Patientinnen zu identifizieren, deren klinisch/pathologische Einschätzung eine Diskordanz und damit eine unsichere prognostische Einschätzung mit sich bringt.

Folgende Beispielfälle seien aufgeführt (alle Beispielfälle nodal negativ !):

- G 1 aber hohes Ki-67 oder niedriger Hormonrezeptorstatus
- G2 und niedriges Ki-67 bei niedrigem Hormonrezeptorstatus
- G2 und intermediäres Ki67 ($\geq 20\%$ < 40)
- G2 und hohes Ki-67 bei hohem Hormonrezeptorstatus
- G3 aber niedriges Ki-67 oder hoher Hormonrezeptorstatus

Patientinnen mit bis zu drei positiven Lymphknoten sollten nicht prinzipiell ausgeschlossen werden. Entsprechend den St. Gallen Empfehlungen stellt dieser Faktor nur eine relative Indikation zur Chemotherapie dar. Weiters finden sich in einigen Validierungskohorten der genannten Tests nodal positive Patientinnen. Allerdings muss natürlich hier wieder der Einsatz des MGT mit Grading, Ki-67 und den Hormonrezeptoren abgewogen werden. Bei nodal positiven Patientinnen ergeben sich sehr schnell klinische high-risk Profile die wiederum nicht durch MGT überprüft werden sollten.

***Ki-67:** Bezüglich des Schwellenwertes wird auf die Daten von Denkert et al. (s. Beilage Extracurr. TB vom 16.4.2013) verwiesen. Sinnvolle Cut-offs für Ki67 richten sich immer nach Endpunkt und nach klinischer Situation. Entsprechend sollten auch Schwellenwerte in der adjuvanten Therapieentscheidung je nach klinischer Konstellation unterschiedlich verwendet werden. Folgende Schwellenwerte wurden im Rahmen des extracurricularen Tumorboardes vom 16.4. interdisziplinär festgelegt:

- Wenn Ki67 einziger Risikofaktor: dann muss Ki67 $\geq 40\%$
(z.B. eher kleiner Tumor, G2, N(0/3), ER+++ ...)
- Wenn zusätzliche RF vorhanden dann: $\geq 30\%$ (z.B. T>2cm, N1/3,..)

6 ERLÄUTERUNGEN

keine

7 LITERATUR, LINKS

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Suchwörter: early breasts cancer, gene expression profiling, multigenomic tests

8 ÄNDERUNGEN

Datum	Version	Änderung
30.01.2014	01	Erstellung, erste Freigabe