

Implementierung Multigenomischer Tests in die klinische Routine (interdisz.)

CCC-BGZ-SOP

gültig ab: 30.07.2018

Version: 02

Seite **1** von **4**

## 1. ANWENDUNGSBEREICH UND ZIEL

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

## 2. MITGELTENDE INFORMATION

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
MGT	Multigenomischer Test
MedUni Wien	Medizinische Universität Wien
OEL	Organisationseinheitsleiter
QB	Qualitätsbeauftragte/r
SOP	Standard Operating Procedure

	<b>Funktion</b>	<b>Name oT</b>	<b>Datum</b>	<b>Unterschrift</b>
<b>erstellt</b>	MA	Lt. Pkt. 4 i.V. Singer	30.07.2018	e.h.
<b>geprüft Inhalt</b>	SOP Koord	Auerbach	16.08.2018	e.h.
<b>geprüft QM-konform</b>	QB	Ujfalusi	20.08.2018	e.h.
<b>freigegeben CCC</b>	OEL	Zielinski	20.08.2018	e.h.
<b>zur Kenntnis</b>	Direktorin AKH	Kornek	23.08.2018	e.h.
<b>zur Kenntnis</b>	Rektor MedUni Wien	Müller	30.08.2018	e.h.

## 4. VERANTWORTLICH FÜR DAS QM-DOKUMENT

Für den Inhalt verantwortliche Autoren (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)

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

## 5. ABLAUFDARSTELLUNG (FLOW-CHART)

### 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.

- 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 maßgeblich beteiligt war.

### 5.2. 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 klinisch unklaren/grenzwertigen/nicht eindeutig bestimmbareren Risikoprofilen, um 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 in solchen Fällen aufgrund der ohnehin ausgezeichneten Prognose daher nicht sinnvoll.

### 5.3. 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 sinnvoll.

Patientinnen ohne klinisch/pathologischer Evidenz für eine erhöhtes Rezidivrisiko 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. HER2 Positivität ist ebenfalls eine Kontraindikation für den Einsatz eines MGT.

#### 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.

- G1 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.

- \*-Für KI67 hohes Risiko: 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,..)

Gilt sowohl für den prä- als auch postmenopausalen Einsatz.

## 6. ERLÄUTERUNGEN

keine

## 7. LITERATUR

<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
30.07.2018	02	Pkt 5 neu überarbeitet