

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

Dieses Dokument ist Bestandteil des QM-Handbuchs und wird als gelenkte Kopie im Netz zur Verfügung gestellt. Die Originalversion auf Papier findet sich beim QMB. Anderweitige Ausdrucke sind nur mit QMB-Unterschrift gültig und gelenkt. Ansonsten hat der Ausdruck rein informellen Charakter. Gelenkte Kopien können beim QMB angefordert werden. Änderungen gegenüber der Vorversion sind durch Markierungen am Rand und/oder ggf. farbige Hervorhebungen gekennzeichnet.

Geltungsbereich

Tumorboard (CCC); Zweitmeinung (CCC); Pathologie (PH)

Mitgeltende Unterlagen

k.A.

Zuständigkeiten

Anmeldungsprüfung:	Organtumorboard
Anmeldung:	behandelnde Klinik
Durchführung der Untersuchung:	MA molekulare Diagnostik
Leitung molekulares Tumorboard:	Molekularpathologischer Leiter, Pathologie Onkologischer Leiter, MED5

Zweck/Kurzbeschreibung

Dies ist eine Verfahrensanweisung, die entweder einzelne Arbeitsanweisungen übersichtlich zusammenfasst oder bestimmte Vorgänge und Verfahrensweisen beschreibt.

Diese Verfahrensanweisung beschreibt den standardisierten Ablauf des Molekularen Tumorboards (MTB). Hierzu zählen sowohl Anmeldung und Einschlusskriterien der Patientinnen und Patienten zur Teilnahme am MTB als auch die Untersuchung des Materials, die Befunderstellung und Ergebnismitteilung.

Begriffe/Abkürzungen

CCC EMN:	Comprehensive Cancer Center Europäische Metropolregion Nürnberg
DNA:	Desoxyribonucleic acid
RNA:	Ribonucleic acid
ICD:	Classification of Diseases

Geräte

Siehe QM-Handbuch Teil 2.2 DokNr. 15 Molekulare Diagnostik

Reagenzien/Materialien

Siehe QM-Handbuch Teil 2.2 DokNr. 15 Molekulare Diagnostik

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 1 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

Vorgehensweise

Zielsetzung:

Das Ziel ist die umfangreiche molekular-pathologische Charakterisierung des Tumorgewebes von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung und nahezu ausgeschöpfter Standardtherapie zur Identifizierung potentieller neuer therapeutischer „targets“, die eine Grundlage für eine systemische zielgerichtete Therapie darstellen können. Hierzu erfolgt eine umfassende molekularpathologische Analyse mit Interpretation der gefundenen genetischen Veränderungen, sowie eine kritische Bewertung potentieller systemischer zielgerichteter Therapiemöglichkeiten im Kontext der Tumorerkrankung. Des Weiteren ist das Ziel bei ungewöhnlicher Präsentation von Krebserkrankungen oder unbekannter Entität eine möglichst genaue Diagnose zu ermöglichen („Deep Pathology“). Alle Ergebnisse werden im MTB vorgestellt und diskutiert, und es erfolgt eine Behandlungsempfehlung basierend auf den molekularen Ergebnissen.

Einschlusskriterien des Patienten

Es können alle erwachsenen Patientinnen und Patienten angemeldet werden, die eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen. Bei Kindern unter 18 Jahren ist das Einverständnis der Eltern notwendig.

- Vorliegen einer fortgeschrittenen Krebserkrankung und eine innerhalb der nächsten 6 Monate zu erwartende Ausschöpfung der Standardtherapiemöglichkeiten
- Vorliegen einer Krebserkrankung, die mit den bereits erhobenen diagnostischen Verfahren keiner Entität eindeutig zugeordnet werden kann („CUP-Syndrom“)
- Vorliegen einer Krebserkrankung mit sehr ungewöhnlicher Präsentation (z.B. untypische Präsentation oder Verlauf, Kombination mehrerer Krebsarten)

Für eine Anmeldung ist ein Beschluss eines interdisziplinären Organtumorboards notwendig. Die Anmeldung erfolgt durch die behandelnde Klinik am Universitätsklinikum Erlangen bzw. durch die onkologische Leitung des MTB bei externen Patientinnen und Patienten.

Anmeldung des Patienten

Die behandelnde Klinik ist verantwortlich für die Zusammenstellung der Unterlagen und für die ordnungsgemäße Aufklärung des Patienten. Es werden die folgenden Unterlagen benötigt:

- Antrag auf molekularpathologische Analyse (Anforderungsbogen Molekularpathologie Erlangen)
- Patienteneinwilligung
- aktueller Arztbrief mit Diagnosen, Krankheitsverlauf und erfolgten Therapien
- Dokumentation der Empfehlung eines Organtumorboards für die molekulare Analyse im MTB
- bei Patientinnen und Patienten die an externen Kliniken behandelt werden: ausgefülltes Anmeldeformular
- bei Patientinnen und Patienten die am Universitätsklinikum Erlangen behandelt werden: ausgefüllte Soarian-Anforderung

Untersuchungsmaterial

Es wird in der Regel auf vorhandenes, bei diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen gewonnenes und nicht mehr benötigtes Tumorgewebe zurückgegriffen. Es sollte, wenn möglich, das zuletzt entnommene Material verwendet werden. Falls kein geeignetes Material am Institut für Pathologie Erlangen vorhanden ist, beauftragt die behandelnde Klinik ein externes Pathologisches Institut zur Übersendung von dort vorhandenem Material. Das Institut für Pathologie Erlangen prüft, ob das vorhandene

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 2 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

oder übersandte Material geeignet ist. Es werden mindestens 10.000 Zellen (ca. 5 mm² Tumorgewebe) benötigt. Falls das Material zu wenig Tumorzellen enthält, oder die gewonnene DNA/RNA nicht die erforderlichen Qualitätskriterien erfüllt, wird ein anderes Material verwendet. Falls kein geeignetes Material vorhanden ist, oder nur ein lokaler Tumorprogress besteht, kann eine diagnostische Punktion zur Gewinnung von aktuellem Tumorgewebe durch die behandelnde Klinik durchgeführt bzw. beauftragt werden. Die Aufklärung über mögliche Risiken einer solchen Punktion obliegt der behandelnden Klinik.

Untersuchung

Die Untersuchung des Tumormaterials wird in der Molekularen Diagnostik des Instituts für Pathologie Erlangen durchgeführt. Das Institut für Pathologie ist für die ordnungsgemäße Etablierung und Validierung des verwendeten Genpanels sowie für die ordnungsgemäße Analyse der Patientenproben verantwortlich. Hierfür erfolgt die regelmäßige Teilnahme an externen Ringversuchen, eine interne Validierung des verwendeten Genpanels, sowie die Aufstellung und Einhaltung von Qualitätskriterien für die extrahierten DNA/RNAs und für die Sequenziererergebnisse. Die molekular-pathologischen Untersuchungen sind Teil der Akkreditierung des Pathologischen Instituts nach DIN ISO 17020.

Die genaue Vorgehensweise zur Durchführung der Untersuchung ist im QM-Handbuch Teil 2.2 DokNr. 15 Molekulare Diagnostik hinterlegt.

Befunderstellung

Die Auswertung der Sequenziererergebnisse erfolgt im Institut für Pathologie durch eine/n fachlich entsprechend qualifizierte/n Biologin/en (PhD) und eine/n Facharzt/ärztin für Pathologie. Es wird ein Befund erstellt, in dem alle gefundenen genetischen Veränderungen berichtet und bezüglich ihrer Pathogenität bewertet werden, die in den Populationsdatenbanken in weniger als 0,1% der entsprechenden Ethnie des Patienten gefunden werden und die mit einer Allelfrequenz von >5% im Tumorgewebe vorliegen. Zusätzlich werden alle wahrscheinlich pathogenen oder pathogenen genetischen Veränderungen bezüglich ihrer diagnostischen und therapeutischen Relevanz geprüft und bewertet. Der Bericht geht an den überweisenden Arzt/Ärztin sowie an die behandelnde Klinik, welche den Patienten im Klinikdokumentationssystem für das nächstfolgende MTB anmeldet, und in Kopie an die Onkologische Leitung des MTBs.

Molekulares Tumorboard

Das molekulare Tumorboard ist ein reguläres, wöchentlich stattfindendes Tumorboard am CCC EMN Erlangen.

Zusammensetzung des Molekularen Tumorboards

Es besteht Anwesenheitspflicht für mindestens eine/n Vertreter/in (Facharzt/Fachärztin für das jeweilige Fach) der folgenden Kliniken/Fachrichtungen:

- Onkologie MED5 (Facharzt/-ärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie)
- Pathologie (Facharzt/-ärztin für Pathologie inkl. Molekularpathologie)
- Bioinformatiker/in
- Molekularbiologe/in
- Humangenetik (Facharzt/-ärztin für Humangenetik)
- Anmeldende Klinik
- externer Behandler/in wenn möglich

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 3 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

Zusätzlich besteht Anwesenheitspflicht für mindestens eine/n Vertreter/in (Facharzt/Fachärztin für das jeweilige Fach) der folgenden Kliniken/Fachrichtungen, wenn ein/e Patient/in mit einer Tumorerkrankung aus dem jeweiligen Fachgebiet vorgestellt wird. Die Onkologische Leitung informiert die benannten Vertreter/innen nach Bedarf und dokumentiert die Anwesenheit.

- MED1 – Gastroenterologie (Facharzt/-ärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie)
- MED1- Pneumologie (Facharzt/-ärztin für Innere Medizin und Pneumologie)
- HNO (Facharzt/-ärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde)
- Chirurgie (Facharzt/-ärztin für Chirurgie)
- Frauenklinik (Facharzt/-ärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Schwerpunkt Gynäkologische Onkologie)
- Urologie (Facharzt/-ärztin für Urologie)
- Hautklinik (Facharzt/-ärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten)
- Strahlenklinik (Facharzt/-ärztin für Strahlentherapie)

Die Leitung erfolgt gemeinsam durch die Onkologie (Onkologische Leitung) und das Institut für Pathologie (Molekularpathologische Leitung). Die Vorstellung der Sequenzierergebnisse erfolgt durch die Befundersteller/innen (Bioinformatiker/in, Molekularbiologe/in, Pathologe/in). Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit Vertretern/innen der ECTU des CCC-Erlangen EMN, die die Befunde einsehen und bezüglich Studieneinschlüssen prüfen können.

Zusätzlich ist eine freiwillige Teilnahme möglich für alle Ärztinnen/ Ärzte sowie medizinisches und wissenschaftliches Personal der Kliniken des CCC EMN Erlangen, Studentinnen und Studenten der medizinischen Fakultät der FAU sowie geladene Gäste auswärtiger molekularer Tumorboards. Es werden jeweils Fortbildungspunkte bei der Bayerischen Landesärztekammer durch die Pathologie beantragt und Fortbildungsbescheinigungen ausgegeben. Das MTB findet wöchentlich statt. Es erfolgt jeweils per email eine gesonderte Einladung 1 Tag vorher durch das Institut für Pathologie.

Anmeldung für das Molekulare Tumorboard

Die Anmeldung der Patientinnen und Patienten in der Fallliste „Molekulares Tumorboard“ erfolgt durch die behandelnde Klinik bei Anforderung der Analyse. Die Vorstellung der Patientinnen und Patienten erfolgt jeweils im darauffolgenden MTB nach Abschluss des Pathologischen Befundberichtes. Bei externen Patientinnen und Patienten erfolgt die Anmeldung über die Onkologische Leitung. Die Anmeldung enthält folgende Felder:

- 1) Diagnose und aktuelle Krankheitsausbreitung
- 2) Verlauf und Therapie
- 3) Ergebnis molekularpathologische Analyse CCC Erlangen Genpanel
- 4) Potentielle Therapien
- 5) Konferenzbeschluss

1) Von der anmeldenden Klinik auszufüllen:

- Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum)
- Anmeldende(r) Arzt/Ärztin (Name, Vorname, Klinik)
- Diagnose und aktuelle Krankheitsausbreitung (Freitext)
- Verlauf und Therapie (Freitext)
 - bisherige Therapien mit Ansprechen und Dauer des Ansprechens
 - wichtige Begleiterkrankungen
 - Tumor- und Familienanamnese

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 4 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

- 2) Von der Molekularpathologischen Leitung auszufüllen:
 - Ergebnis molekularpathologische Analyse CCC Erlangen-EMN MTB-Genpanel (Freitext)
 - Potentielle Therapien (Freitext)
- 3) Von der Onkologischen Leitung auszufüllen:
 - Konferenzbeschluss

Die Anmeldung soll durch die anmeldende Klinik bereits bei Beauftragung ausgefüllt werden. Die vollständige Anmelde-Liste für das jeweilige MTB wird von der Molekularpathologischen Leitung an die gemeldete Druckerliste am Tag des MTBs um 10:00 Uhr ausgegeben.

Ablauf des molekularen Tumorboards

Die anmeldende Klinik stellt den klinischen Verlauf im MTB vor. Die Molekulare Diagnostik des Instituts für Pathologie stellt die gefundenen genetischen Veränderungen vor, und stellt zusammen mit der Onkologischen Leitung Therapieempfehlungen zur Diskussion. Die finale Bewertung der Evidenz für einen Therapieempfehlung trifft das MTB im Konsens. Die abschließende Dokumentation des Therapieempfehlungen erfolgt durch die Onkologische Leitung unter Angabe der Evidenzbewertung der Therapieempfehlungen nach der NCT Evidenzklassifikation (Tabelle 1, übernommen aus Horak P et al., Varianteninterpretation in der molekularen Pathologie und Onkologie. Pathologie 2021 · 42:369–379.)

Patientinnen und Patienten, bei denen die Testung keinerlei therapeutisch angehbare Veränderungen ergeben hat, werden als Kurzzusammenfassung angemeldet.

Beschlussmitteilung

Für jede/n Patientinnen/Patienten wird ein Bericht erstellt und spätestens nach drei Werktagen von der Onkologischen Leitung freigegeben. Es wird automatisch eine PDF-Datei mit dem Beschluss erstellt, welcher in der elektronischen Patientenakte verfügbar ist. Bei auswärtigen Patientinnen und Patienten wird ein Tumorboardbrief erstellt und von der Onkologischen Leitung an die anmeldende Klinik versandt.

Der Beschluss des MTBs muss folgende Parameter enthalten:

- Einordnung der gefundenen Veränderungen mit Evidenzlevel nach NCT-Evidenzklassifikation
- Gewichtete Therapieempfehlung (abhängig von folgenden Parametern)
 - Levels of Evidence
 - Verfügbarkeit von Studien
 - Verfügbarkeit der Medikamente
 - Klinische Parameter (z.B. Zusatzerkrankungen, bisherige Therapien)
- Empfehlung zur Testung auf Keimbahnmutationen, falls vom Patienten gewünscht (s.u.)

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 5 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

Umgang mit potentiellen Keimbahnmutationen

Das Institut für Pathologie definiert in Abstimmung mit der Humangenetik eine Liste der Gene im Panel, für die klinisch relevante Keimbahnmutationen beschrieben sind. Diese Genliste wird in der Patientenaufklärung in vereinfachter und für Laien verständlicher Form beschrieben. Während der Aufklärung durch die anmeldende Klinik wird die/der Patientin/Patient gezielt auf das Risiko hingewiesen, dass bei der Sequenzierung des Tumors auch potentielle Keimbahnveränderungen detektiert werden können. Da nur Tumorgewebe ohne Abgleich mit gesundem Gewebe sequenziert wird, sind diese aber nicht eindeutig als solche zu identifizieren. Die/der Patientin/Patient entscheidet darüber, ob das Vorliegen potentieller Keimbahnveränderungen im Molekularpathologischen Befund erwähnt werden soll oder nicht. Falls nicht, werden alle pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Mutationen in der o.g. Genliste ohne weiteren Kommentar berichtet. Falls ja, werden Mutationen in Genen der o.g. Genliste anhand der Kriterien Allelfrequenz, Häufigkeit von Keimbahnmutationen des betreffenden Gens in der jeweiligen Tumorentität sowie Alter der/s Patientin/en im Molekularpathologischen Bericht bezüglich des potentiellen Vorliegens einer Keimbahnmutation geprüft und bei Auffälligkeit diesbezüglich kommentiert. Im Falle auffälliger Veränderungen werden diese im Rahmen des molekularen Tumorboards diskutiert, und es erfolgt ein Konsens, ob unabhängig von therapeutischen Empfehlungen eine Empfehlung für eine humangenetische Beratung und gegebenenfalls Keimbahntestung ausgesprochen und im Befund des molekularen Tumorboards dokumentiert werden soll.

Nachverfolgung der Entscheidungen

Da es bisher kaum Daten über die Umsetzbarkeit und Effektivität der Therapieempfehlungen gibt, wird erstmalig 6 Monate nach dem MTB die behandelnde Klinik kontaktiert. Mit Hilfe eines Formblattes (s. Anlage) werden die Daten erhoben und mindestens 1 x jährlich ausgewertet und im MTB vorgestellt.

Dokumentation

Alle Dokumente sind im Bereich QM mindestens 10 Jahre aufzubewahren; für Dokumente, die Patientendaten enthalten, gelten die gesetzlichen Aufbewahrungsfristen.

Bemerkung

—

Anlagen

NCT Evidenzklassifikation

Standardisiertes Formblatt klinisches Follow-Up

Liste der Gene mit bekannten klinisch relevanten Keimbahnmutationen

Mitgeltende Unterlagen

Teil 2.2 DokNr.15 Molekulare Diagnostik

Leitfaden des Sektorkomitees Pathologie/Neuropathologie für die Validierung von Untersuchungsverfahren in der Molekularpathologie

Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17020:2012 und deren technische Kriterien für deren Anwendung in der Pathologie/Neuropathologie

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 6 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

Erfassung des Krankheitsverlaufs nach Therapieempfehlung durch das Molekulare Tumorboard des Universitätsklinikums Erlangen

1. Zeitpunkt des molekularen Tumorboards _____/_____/_____
2. Patient/in
Name:
Geburtsdatum:
3. Der letzte Kontakt mit der/m Patientin/en war am: ____ / ____ / ____
4. Wurde eine Behandlung entsprechend der Behandlungsempfehlung des molekularen Tumorboards durchgeführt?
ja nein (weiter zu 8.)
5. Mit welchem Medikament/Dosis bzw. in welcher Studie?

6. Therapiebeginn am ____ / ____ / ____ Therapieende am ____ / ____ / ____
7. Bestes Ansprechen
 - a. Komplette Remission
 - b. Partielle Remission
 - c. Stabile Erkrankung:
 - d. Progress
8. Grund für Therapieende
 - a. Progress
 - b. Unverträglichkeit
 - c. andere: _____
9. Eine Behandlung entsprechend der Behandlungsempfehlung erfolgte aus folgenden Gründen **nicht** (4. mit NEIN beantwortet):
 - a. Von Patient/in abgelehnt
 - b. Patient/in verstorben
 - c. Schlechter Allgemeinzustand
 - d. Substanz nicht verfügbar
 - e. keine Kostenübernahme
 - f. alternative Therapie: _____
Begründung: _____
 - g. andere Gründe: _____

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 7 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------

CCC_SOP_Molekulares Tumorboard

10. Wie ist der aktuelle Allgemeinzustand der/s Patientin/en?

- a. Patient/in lebt ECOG Score: _____
- b. Patient/in verstorben am ____ / ____ / ____

11. Sollten sich der/die Ansprechpartner/-in für das Follow - Up oder der/die behandelnde Onkologe/-in geändert haben, teilen Sie uns dies bitte hier mit:

12. Fragebogen ausgefüllt am ____ / ____ / ____ durch _____

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Bitte senden Sie den ausgefüllten Bogen per Fax an die Nr. 09131-85-24745.

Version: 2	Ersteller: Haller, Florian, 10.01.2022	Prüfer: Meidenbauer, Norbert, 13.01.2022	Freigeber: Beckmann, Matthias (i.A. Wahlbuhl-Becker, Mandy), 13.01.2022	Kenn-Nr.: UKER-8-27049	Seite 8 von 8
---------------	---	---	--	---------------------------	------------------