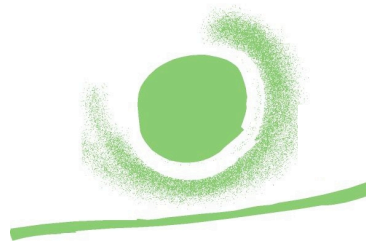


VISION - Ovarialkarzinom

Verbesserte Ressourcennutzung und Optimierung der
Versorgungsqualität durch Internetbasierte
pathologische Zweitbegutachtung – Standardisiert In
einem Optimierten Netzwerk Ovarialkarzinom

AGO VISION-1

Spezialisierte Zweitbegutachtung
von Ovarialkarzinomen



www.vision-ovar.de

Manual Version 1.0 vom 17.10.2011

Projektleitung AGO VISION-1

Dr. med. Stefan Kommoss

Leitung spezialisierte Zweitbegutachtung AGO VISION-1

Prof. Dr. med. Friedrich Kommoss, Mannheim

Mitglieder Expertennetzwerk Zweitbegutachtung AGO VISION-1

Prof. Dr. med. J. Diebold, Luzern

Prof. Dr. med. F. Kommoss, Mannheim

Prof. Dr. med. S. Lax, Graz

Prof. Dr. med. Dietmar Schmidt, Mannheim

PD Dr. med. A. Staebler, Tübingen

Klinisches Expertenkomitee der AGO Studiengruppe

Prof. Dr. med. J. Pfisterer, Solingen

Prof. Dr. med. A. du Bois, Essen

Biometrie

KKS Marburg

Monitoring

kein externes Monitoring

Vollständigkeits- und Plausibilitätskontrollen im Sekretariat

Rechtliche Abwicklung

AGO Research GmbH

Projektleitung AGO VISION-1

Dr. med. S. Kommoss

Datum

Leitung spezialisierte Zweitbegutachtung AGO VISION-1

Prof. Dr. med. F. Kommoss

Datum

Mitglieder Expertennetzwerk Zweitbegutachtung AGO VISION-1

Prof. Dr. med. J. Diebold

Datum

Prof. Dr. med. S. Lax

Datum

Prof. Dr. med. Dietmar Schmidt

Datum

PD Dr. med. A. Staebler

Datum

Klinisches Expertenkomitee der AGO Studiengruppe

Prof. Dr. med. J. Pfisterer

Datum

Prof. Dr. med. A. du Bois

Datum

Biometrie

Jörn Rau

Datum

Rechtliche Abwicklung, AGO Research GmbH

Stefanie Barth

Datum

Inhaltsverzeichnis

1. Rationale.....	6
2. Hypothese.....	7
3. Patientinnenkollektiv.....	7
4. Einschlusskriterien.....	7
5. Ausschlusskriterien.....	7
6. Durchführung des Projektes.....	7
7. Vorgehen bei Differenzen zwischen Original- und Zweitdiagnose.....	8
8. Tumorbank.....	10
9. Abschlussbericht und Publikation.....	10

Rationale

Eine histopathologische Zweitbegutachtung im Rahmen klinischer Studien an Ovarialkarzinomen ist im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten bislang nicht etabliert.

In eigenen retrospektiven Analysen an 321 Ovarialkarzinomen mussten 19 Fälle als Borderlinetumoren (BOT) re-klassifiziert werden. Von den 19 Patientinnen starben nur 3 (15,7%) Patientinnen an ihrem Tumorleiden im Vergleich zu 65,3% der Patientinnen mit referenzpathologisch bestätigter Karzinomdiagnose [Kommos et al., nicht veröffentlichte Ergebnisse].

In der Literatur finden sich hierzu weitere, ausschließlich retrospektiv generierte Daten, die auf signifikante Diskrepanzen zwischen Primär Diagnosen und Zweitbegutachtung bei Ovarialkarzinomen hindeuten.

Von 477 in den Jahren 1980 bis 1982 beschriebenen Ovarialkarzinomen aus einer Fallkontrollstudie wurden nach einer spezialisierten Zweitbegutachtung 57 (15%) der Fälle als BOT re-klassifiziert [Tyler 1991]. Unterschiede zwischen dezentraler Pathologie und Expertenpanel ergaben sich zudem bei der Abgrenzung epithelialer vs. nichtepithelialer Tumoren und in der Erkennung von Ovarialmetastasen. Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine Untersuchung aus England, bei der nach erneuter Begutachtung durch spezialisierte Gynäko-Pathologen in 27/64 (42%) aller Fälle BOT des Ovars ursprünglich als Karzinom eingestuft worden waren [Sengupta 2000]. Schließlich wurden 41/140 (29%) Ovarialkarzinome nach histologischer Zweitbegutachtung als BOT re-klassifiziert. Nur 4,5% der Patientinnen mit korrigierter BOT-Diagnose verstarben an ihrer Krankheit, im Vergleich zu 25,6% aller Patientinnen mit bestätigter Karzinomdiagnose [Leitao 2004].

Zusammenfassend muss man annehmen, dass in den zurückliegenden Jahren einige Patientinnen mit (klinisch meist benignen) ovariellen Borderlinetumoren fälschlicherweise als Patientinnen mit einem Karzinomleiden eingestuft wurden. Eine bei Borderlinetumoren nicht notwendige, gesundheitlich belastende Chemotherapie hätte diesen Patientinnen bei korrekt gestellter Diagnose möglicherweise erspart werden können, der Einschluss in Studienprotokolle zur Therapie des Ovarialkarzinoms hätte in diesen Fällen nicht erfolgen dürfen. Dies kann ebenso wie die Verkennung von Ovarmetastasen zur Verfälschung von Ergebnissen klinischer Studien an Ovarialkarzinomen führen. Weiterhin könnten manchen Patientinnen andere/bessere Therapiemodalitäten vorenthalten werden.

Die vorstehend genannten Daten führten im Jahre 2007 zur Initiierung der Studie AGO-OVAR 11t-HISTO, eines translationalen Studienprotokolls zur Studie AGO-OVAR 11 (ICON7). Das Protokoll „AGO-OVAR 11t-HISTO“ diente zur prospektiven Überprüfung der Hypothese, dass 5% der Primär Diagnosen „Ovarialkarzinom“ falsch seien und es sich nicht um Ovarialkarzinome, sondern um Borderlinetumoren, Metastasen oder nicht-epitheliale Tumoren handle. Seit 10/2010 liegen hierzu nun bislang unveröffentlichte Ergebnisse vor. Die Studie AGO-OVAR 11t-HISTO konnte die aus retrospektiven Daten generierte Hypothese bestätigen und unterstreicht somit den dringenden Handlungsbedarf weiterer Schritte zur Optimierung / Verbesserung der Diagnose- und Datenqualität in klinischen Studien von Ovarialkarzinomen.

Eine spezialisierte referenzpathologische Zweitbegutachtung von Ovarialkarzinomen könnte als Bestandteil klinischer Chemotherapiestudien zukünftig dazu beitragen, die Indikation zur Chemotherapie zu schärfen, in einigen Fällen therapieassoziierte Morbidität zu vermeiden, und die wissenschaftliche Aussagekraft der Untersuchung zu verbessern. Patientinnen mit andersartiger Diagnose könnten ggf. einem

adäquaten, der jeweiligen Erkrankung angepassten Therapieregime zugeführt werden.

Um eine spezialisierte pathologische Zweitbegutachtung zukünftig in Protokolle klinischer Studien integrieren zu können, ist eine rasche Durchführung der Zweitbegutachtung für alle beteiligten Institutionen von größter Bedeutung. Im Rahmen der Studie AGO-OVAR 11t-HISTO war für einige Fälle ein Zeitbedarf >1 Jahr erforderlich, um die Zweitbegutachtung abzuschließen. Die sich hieraus klar ergebende Erkenntnis der Notwendigkeit neuartiger Infrastrukturen und Abläufe sind Grundlage des aktuellen Projektes.

Hypothese

Mit dem vorliegenden Ablaufplan ist die Durchführung einer spezialisierten Zweitbegutachtung für Ovarialkarzinome innerhalb von 10 Werktagen möglich.

Ziel des Projektes AGO VISION-1 ist die Überprüfung dieser Hypothese.

Patientinnenkollektiv

Alle Patientinnen, die in die AGO-OVAR 17 Studie eingebracht werden sollen.

Einschlusskriterien

Vorgesehene Teilnahme an AGO-OVAR 17

Ausschlusskriterien

Fehlende Einverständniserklärung der Patientin

Durchführung des Projektes

Zentraler Punkt dieses Projektes ist die Etablierung eines zu den üblichen Geschäftszeiten ständig erreichbaren Sekretariats („Zentrale“), welches für die komplette technische Abwicklung der Zweitbegutachtung zuständig ist. Des Weiteren erfolgt der Aufbau eines Netzwerkes spezialisierter Gynäko-Pathologen, die abwechselnd für die Zweitbegutachtungen zuständig sind. Die Zweitbegutachtung erfolgt internetbasiert.

1. Nach Aufklärung und Einverständnis der Patientin (beides als fester Bestandteil der OVAR17 Studie) erfolgt die Anmeldung der Patientin und die Erfassung der benötigten Daten per Internet, Telefon oder Fax.
2. Im weiteren Verlauf wird die erstbegutachtende Pathologie über die Teilnahme der Patientin an AGO VISION-1 telefonisch informiert und das benötigte Material (Originalschnitte, KEINE Blöcke) angefordert. Die Einverständniserklärung der Patientin wird der erstbegutachtenden Pathologie im Rahmen der Materialanforderung vorgelegt.

3. Anschließend erfolgt die Beauftragung einer Abholung mittels 24h Expressservice.
4. Nach Ankunft der histologischen Schnitte in der Zentrale erfolgt deren Digitalisierung mittels Scanner und Ablage auf einem Internetserver.
5. Der jeweilige Fall wird dann einem der angeschlossenen Referenzpathologen des Expertennetzwerkes zugewiesen.
6. Die Zweitbegutachtung erfolgt an hochwertigen Monitoren, sämtliche im Expertennetzwerk tätigen Referenzpathologen werden mit identischen Monitoren ausgestattet. Der jeweilige Zweitbegutachter kann auf die eingescannten Objektträger per Internet zugreifen.
7. Sollten im Rahmen der Zweitbegutachtung zusätzliche Untersuchungen erforderlich sein (z.B. Immunhistochemie) kann der Referenzpathologe dies per Internet beauftragen. Die Zentrale wird in diesem Fall den hierfür benötigten Paraffinblock bei der erstbegutachtenden Pathologie anfordern sowie erforderliche Nachschnitte und immunhistochemische Färbungen in Auftrag geben. Diese werden dem zuständigen Referenzpathologen dann erneut per Internet zur Verfügung gestellt.
8. Sobald die Zweitbegutachtung abgeschlossen ist wird das Ergebnis elektronisch an das Studienzentrum übermittelt, die Zentrale kümmert sich um die Rücksendung der Originalschnitte und ggf. Blöcke. Der Fall ist somit abgeschlossen.

Vorgehen bei Differenzen zwischen Original- und Zweitdiagnose

Differenzen zwischen Erst- und Zweitbefunder werden hinsichtlich ihrer klinisch/therapeutischen Relevanz grundsätzlich in 2 Hauptgruppen eingeteilt.

a) Diskrepanzen OHNE klinisch-therapeutische Konsequenzen, „minor Diskrepanz“

Hierbei handelt es sich um Abweichungen, die sich lediglich auf den histologischen Typ des Tumors beschränken und nach heutigem Kenntnisstand klinisch bedeutungslos sind. Eine Randomisierung im Rahmen der Studie AGO OVAR-17 ist hierbei weiterhin möglich.

Die behandelnde Klinik wird über die aufgetretene Diskrepanz, ebenso wie das erstbegutachtende Institut, schriftlich informiert. Eine Möglichkeit zur Kontaktaufnahme mit dem jeweils zuständigen Zweitbegutachter wird angeboten, ist jedoch nicht zwingend erforderlich.

b) Diskrepanzen MIT klinisch-therapeutische Konsequenzen, „major Diskrepanz“

Hierbei handelt es sich um Abweichungen, die zum einen im Widerspruch zu den Einschlusskriterien der Studie AGO OVAR-17 stehen, zum anderen ggf. klinisch/therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen könnten.

Hierzu zählen insbesondere:

- Borderlinetumoren des Ovars
- nicht-epitheliale Malignome des Ovars
- metastatische Absiedlungen anderer Primärtumoren

(die Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit)

Eine Teilnahme an der Studie AGO OVAR-17 ist bei Vorliegen dieser Konstellation nicht möglich. Die Umsetzung sich ggf. ergebender therapeutischer Konsequenzen liegt jeweils in der Verantwortung des behandelnden Arztes.

Zur Klärung einer „major Diskrepanz“ ist folgendes Procedere festgelegt.

1. Nach Feststellung einer major Diskrepanz erfolgt zunächst die Rücksendung sämtlicher Schnitte an das erstbegutachtende Institut. Im Rahmen des beigefügten Rücksendeschreibens wird eine telefonische Kontaktaufnahme angekündigt.
2. Sobald die Schnitte beim Erstbegutachter eingetroffen sind, wird sich der Zweitbegutachter zur Diskussion des Falles telefonisch im erstbegutachtenden Institut melden. Kommt es im Rahmen dieser Diskussion zu einer einvernehmlichen Änderung der Originaldiagnose wird die behandelnde Klinik hierüber abschließend schriftlich informiert.
3. Sollte zwischen erst- und zweitbegutachtendem Pathologen kein diagnostischer Konsens erreicht werden können, erfolgt zunächst die Hinzuziehung eines weiteren, ebenfalls im Rahmen des VISION Projektes tätigen Experten. Stimmt die Begutachtung durch den hinzugezogenen Experten mit der diskrepanten Zweitbegutachtung überein, gilt die abweichende Diagnose als bestätigt und wird der behandelnden Klinik, und ebenso dem erstbegutachtenden Institut mitgeteilt.
4. Kann die abweichende Diagnose des ersten zweitbegutachtenden Experten vom hinzugezogenen zweiten Experten hingegen nicht bestätigt werden, kommt es zur abschließenden Hinzuziehung eines dritten, ebenfalls im Rahmen des VISION Projektes tätigen Experten. Im Rahmen einer Konferenz zwischen den nun 3 beteiligten Experten kommt es, entsprechend der sich ergebenden Mehrheitsverhältnisse, nun entweder zur Bestätigung der Originaldiagnose oder zur Benennung einer hiervon abweichenden Zweitbegutachtung. Das erstbegutachtende Institut wird über den Ausgang dieser Konferenz, ebenso wie die behandelnde Klinik schriftlich informiert.
5. Sollte das erstbegutachtende Institut trotz dreimaliger Kontaktaufnahme nicht zur Diskussion eines diskrepanten Falles bereitstehen, erfolgt die Festlegung der endgültigen Diagnose wie unter 4. geschildert durch die Hinzuziehung weiterer Experten.

Tumorbank

Das Projekt AGO VISION-1 wird vom Aufbau einer Tumorbank begleitet. Die Zweitbegutachtung kann hierbei unabhängig von der Zustimmung zur Archivierung von Paraffinblöcken erfolgen und bedarf einer separaten Aufklärung / Einverständniserklärung.

Falls sich eine Patientin mit der Archivierung von Gewebeproben einverstanden erklärt hat werden vom zuständigen Pathologen während der Zweitbegutachtung einzelne, für spätere translationale Forschungsprojekte geeignete Tumorblöcke ausgewählt. Diese werden nach Rückgabe der Originalschnitte separat angefordert.

Abschlussbericht und Publikation

Nach Abschluss der biometrischen Auswertung wird ein integrierter Bericht von den Projektleitern erstellt, der von den Projektleitern und dem Biometriker unterschrieben wird. Die Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt unabhängig davon, wie die Ergebnisse ausfallen.