

Qualitätskriterien zur Förderung von Studien zur Verbesserung der Früherkennung von Tumorerkrankungen durch die Deutsche Krebshilfe

Methodische und konzeptionelle Anforderungen

Hervorgegangen aus dem Symposium "Novel Tools for Risk Assessment and Early Detection of Premalignant Lesions and Cancer", 6.-7.5.2009 in Bonn und der Nachbereitung durch ein Expertenkomitee

Hintergrund

Obwohl in den letzten Jahren eine Fülle von Studien zu potentiellen neuen Biomarkern und bildgebenden Verfahren publiziert wurde, bleibt die Umsetzung in klinisch relevante diagnostische Tests hinter den Erwartungen zurück. Zwar sind initiale Studien zu neuen Markern oft vielversprechend - sie können in Folgeuntersuchungen jedoch häufig nicht bestätigt werden. Darüber hinaus wird die analytische und klinische Validierung dieser Marker durch infrastrukturelle Hindernisse, mangelnde interdisziplinäre Vernetzung und den mangelnden Zugriff auf geeignete klinische Kollektive erschwert bzw. verhindert.

Der Fachausschuss 'Krebs-Früherkennung' der Deutschen Krebshilfe möchte daher verstärkt Hypothesen-getriebene Studien zur Validierung und Etablierung neuer Früherkennungsverfahren fördern. Dazu hat im Mai 2009 ein erstes wissenschaftliches Symposium stattgefunden, welches sich primär auf aktuelle Methoden der genomweiten Biomarkerfindung und molekularen Bildgebung konzentrierte. In der Folge sind organbezogene, interdisziplinär ausgerichtete Symposien geplant, die auf dem Gebiet der Früherkennung tätigen Wissenschaftlern eine Plattform zur Diskussion, Vernetzung und Planung interdisziplinär angelegter Forschungsvorhaben bieten sollen.

Darüber hinaus hat ein Expertengremium Qualitätskriterien zusammengestellt, die interessierten Antragstellern als Checkliste für die Planung und Antragstellung von Früherkennungsstudien und den Gutachtern als Grundlage für die Begutachtung solcher Anträge dienen soll. Förderungswürdige Studien können sich als Einzelantrag auf einen Teilaspekt oder als Verbundantrag auf mehrere Aspekte beziehen.

Qualitätskriterien

(Für Gutachter: Bitte bewerten Sie die folgenden Kriterien nach einem Score von 0-2, 2 = trifft voll zu, 1= trifft teilweise zu, 0 = trifft nicht zu)

Grundlegende Aspekte des Projektes bzw. Teilprojektes

1. Die Früherkennung der Erkrankung ist wissenschaftlich und klinisch relevant.
2. Die Erkrankung ist prinzipiell einer Früherkennung zugänglich, d.h. es ist möglich die Erkrankung in einem frühen Stadium zu erkennen und eine frühe Behandlung führt zu besseren Ergebnissen als eine spätere.
3. Die Ziele und die Rationale der Studie sind klar definiert und Hypothesen-getrieben.
4. Die Antragsteller präsentieren ein Konzept zum Daten- und Probenmanagement nach Beendigung der Studie.
5. Die erforderlichen Ethikvoten liegen spätestens bei Projektbeginn vor.

Notwendige Vorarbeiten zu Validierungsstudien von Biomarkern bzw. molekularen bildgebenden Markern (Präklinische explorative Studien)

1. Es liegen präklinische explorative Studien mit Identifikation des/der zu validierenden Marker vor.
2. Das biologische Material und die Aufarbeitung des Materials sind ausreichend beschrieben und die Durchführung des Markertests nach standard operation procedures (SOP) validiert.
3. Sofern die Marker im Rahmen von genomweiten Expressionsanalysen identifiziert wurden, wurden diese Untersuchungen entsprechend international empfohlener Standards (MIAME, minimum information about a microarray experiment, siehe Anhang) durchgeführt, ausgewertet und die Metadaten zur Verfügung gestellt bzw. publiziert.
4. Sofern die Marker im Rahmen von Proteomanalysen identifiziert wurden, wurden diese Untersuchungen entsprechend international empfohlener Standards (MIAPE, minimum information about a proteomics experiment, siehe Anhang) durchgeführt, ausgewertet und die Metadaten zur Verfügung gestellt bzw. publiziert.
5. Sofern es sich um molekulare Marker handelt, wurden diese in geeigneten und etablierten Tiermodellen überprüft.
6. Es liegen Daten zur Testgüte vor: Der Test ist reproduzierbar und reliabel. Erste Ergebnisse zur Trennschärfe liegen vor.
7. Es liegen Daten zur biologischen Plausibilität vor.

Erstellung einer prospektiven Biomaterialbank in einem Risikokollektiv

1. Das Risikokollektiv ist bereits vorhanden und klinisch / anamnestisch umfassend definiert und dokumentiert.
2. Das Risikokollektiv wurde durch einen Risikoindikator identifiziert, der mit hoher Zuverlässigkeit und geringer Belastung bestimmbar ist.
3. Die prospektive Tumorinzidenzrate ist bei Nachweis des Risikoindikators deutlich höher als in einem Normalkollektiv.
4. Die biologische Beziehung des Risikofaktors zum Krankheitsprozess ist bekannt.
5. Die Tumorcharakteristika im Risikokollektiv sind bekannt.
6. Ein möglicher Spektrumbias ist berücksichtigt.
7. Das zu asservierende biologische Material und die Aufarbeitung sind detailliert und unter Verwendung etablierter SOPs beschrieben.

Konfirmatorische Studien zur diagnostischen Validität von Biomarkern

1. Zu dem zu untersuchenden Biomarker liegen gut belegte Daten aus exploratorischen Studien vor.
2. Die analytische Validität ist belegt und die entsprechenden SOPs etabliert.
3. Es liegt ein umfassend definiertes Kollektiv an Tumor- und Normalgewebe vor.
4. Es werden zusätzliche Ergebnis-Parameter untersucht (z.B. Proteinexpression nach Identifikation eines Markers auf RNA-Ebene).
5. Es liegt eine begründete Fallzahlberechnung vor.
6. Primäre Zielgrößen sind der positive (PPW) und der negative prädikative Wert (NPW) und ggf. Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven.

Entwicklung eines nicht-invasiven klinischen Testsystems für einen Biomarker

1. Es soll der Nachweis eines bereits identifizierten Biomarkers in zugänglichen Bioproben belegt werden.
2. Dazu liegt ein ausreichendes Kollektiv zur Querschnittsuntersuchung an Krebspatienten versus Kontrollpatienten vor.
3. Die Rekrutierung des Untersuchungskollektivs ist detailliert beschrieben.
4. Das Patientenkollektiv ist durch Charakteristika wie Tumorstadium, Histologie, Grading, Alter, Geschlecht etc. umfassend definiert.
5. Das zu untersuchende Patientenkollektiv ist repräsentativ für die zu screenende Gruppe.
6. Primäre Zielgrößen sind PPW und NPW und ggf. ROC-Kurven.

Prüfung eines Biomarkers in retrospektiven longitudinalen Biobank-Studien

1. Es liegen Biomaterialien vor, die im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie nach etablierten SOPs asserviert wurden.
2. Das Kollektiv ist durch umfangreiche anamnestische Daten definiert.
3. Der zu untersuchende Biomarker wurde zuvor durch Fall-Kontrollstudien validiert.

4. Es liegt eine Fallzahlberechnung auf der Basis der prospektiven Inzidenzraten und der Testgüte des Biomarkers vor.

Ermittlung der diagnostischen Validität eines bildgebenden diagnostischen Verfahrens (Indextest) in einer prospektiven Beobachtungsstudie

1. Die Teilnehmer sind repräsentativ für die zu screenende Gruppe der Allgemeinbevölkerung.
2. Bei Präselektion sind die Selektionskriterien beschrieben.
3. Der Indextest wird gegen einen Referenzstandard geprüft.
4. Der Referenzstandard ist zuverlässig und reliabel.
5. Alle Teilnehmer werden mit Referenzstandard und Indextest untersucht.
6. Der Indextest ist unabhängig vom Referenztest.
7. Index- und Referenztest werden verblindet ausgewertet.
8. Nicht interpretierbare Ergebnisse und Abbrecher werden dokumentiert.
9. Ein ausreichendes Follow-up zur Beurteilung der Sensitivität ist gewährleistet.
10. Primäre Zielgrößen sind PPW und NPW und ggf. ROC-Kurven (für detailliertere Informationen siehe QUADAS tool, siehe Anhang).

Prüfung des Nutzen (z.B. Mortalitätsreduktion) eines Biomarkers oder eines bildgebenden Verfahrens

1. Es gibt eine ausreichende Evidenz für den Nutzen des Markers bzw. des bildgebenden Verfahren durch präklinische und klinische Studien.
2. Es liegt ein prospektiv randomisiertes Studiendesign vor.
3. Es wird eine klinisch relevante, primäre Zielgröße verwendet.
4. Es liegt eine begründete Fallzahlplanung vor.
5. Sekundäre Zielgrößen sind die Akzeptanzrate und Kostenanalyse (i. d. R. handelt es sich um große, populationsbasierte Studien, die durch andere Institutionen geplant und durchgeführt werden).

Programmbegleitende Forschung im Rahmen einer Mortalitätsstudie

1. Es werden Nebeneffekte insbesondere NPW und Überdiagnostik erfasst.
2. Es werden Surrogatparameter zur zeitnahen Qualitätssicherung entwickelt.
3. Es werden Instrumentarien zur Risikokommunikation entwickelt.

Further Reading

Brazma A. et al., 'Minimum information about a microarray experiment (MIAME) - toward standards for microarray data'. Nat. Genet. 29, 365-371 (2001)

Taylor C. F. et al., 'The minimum information about a proteomics experiment (MIAPE)'. Nat. Biotech. 25, 887-893 (2007)

Meads C. A. et al., 'Quality assessment of diagnostic before-after studies: development of methodology in the context of a systematic review'. BMC Med. Res. Meth. 9:3 (2009)

Pepe M. S. et al., 'Phases of Biomarker Development for Early Detection of Cancer'. J. Nat. Cancer Inst. 93, 1054-1061 (2001)

Expertenkomitee

Schmutzler R., Klinikum der Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde

Büttner R., Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie

Hahn S., Ruhr-Universität Bochum, Molekulare gastroenterologische Onkologie

Hohenfellner M., Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Urologie

Kalthoff H., Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für experimentelle Tumorforschung

Nordheim A., Universität Tübingen, Interfakultäres Institut für Zellbiologie

Schmid R., Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar, II. Medizinische Klinik

Schreer I., Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Gynäkologie

Kaaks R., Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen

Becker N., Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abteilung Epidemiologie von Krebserkrankungen