

Prädiktive Biomarker für die adjuvante Therapie beim Hormonrezeptor-positiven, nodal negativem Mammakarzinom

Zusammenfassung

Adjuvante systemische Therapie senkt das Rezidivrisiko und die krebsspezifische Mortalität bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom. Beim Hormonrezeptor (HR)-positiven Mammakarzinom werden endokrine Therapie und Chemotherapie eingesetzt. Bei der individuellen Patienten sind der relative und absolute Gewinn der Systemtherapie gegen die Nebenwirkungen abzuwägen. Genexpressionstests am Tumormaterial erlauben eine präzisere Abschätzung der individuellen Prognose. Zahlreiche retrospektive und prospektiv-retrospektive Analysen mit kommerziell erhältlichen Assays sowie die beiden prospektiven Studien MINDACT und PlanB weisen übereinstimmend darauf hin, dass Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom und hohem klinischem, aber niedrigem genomischem Risiko nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren. In Deutschland gehört die Kostenübernahme nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wird im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden.

Mit der aktuellen Publikation von Ergebnissen der TAILORx-Studie liegen jetzt Daten einer großen, prospektiv randomisierten Studie zum prädiktiven Wert einer Genexpressionsanalyse bei Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Patientinnen mit erhöhtem klinischem Rezidivrisiko, aber niedrigem oder intermediärem genomischen Risiko eine endokrine Therapie der Kombination von endokriner und Chemotherapie nicht unterlegen ist.

Auf der Basis der TAILORx-Studie kann bei einer definierten Gruppe von Patientinnen mit HR-positivem, nodal negativem Mammakarzinom auf die Chemotherapie verzichtet werden.

Einleitung

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 65.500 geschätzt. Das Mammakarzinom macht mehr als 30% aller Krebserkrankungen bei Frauen aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 64 Jahren [1]. Die krebsspezifische Mortalität ist in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken, vor allem aufgrund des Mammographie-Screening mit der Entdeckung von Karzinomen in früheren Erkrankungsstadien und aufgrund des flächendeckenden Einsatzes der adjuvanten, systemischen Therapie. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate aller Patientinnen liegt bei etwa 87%, bei Patientinnen mit lokal begrenzten Stadien deutlich höher [1]. Die Prognose und die Therapiestrategien werden vor allem vom Stadium und von der Biologie der Erkrankung bestimmt [2, 3, 4].

Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom reduziert eine adjuvante endokrine Therapie das Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen und die Mortalität um etwa die Hälfte. Die Kriterien für die adjuvante endokrine Therapie haben sich in den letzten 30 Jahren wenig verändert. Definiert wird ein endokrin sensitives Karzinom durch den immunhistochemischen Nachweis von $\geq 1\%$ ER-positiver bzw. PR-positiver Tumorzellen. 75-80% der Patientinnen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom gehören in diese Gruppe. Initialer Standard der endokrinen Therapie war eine Behandlung über 5 Jahre. Eine Verlängerung der Therapiedauer kann das Risiko für Spätrezidive weiter senken.

Demgegenüber haben sich die Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie erweitert. Auch Frauen mit einem niedrigeren Rezidivrisiko als in den frühen, randomisierten Studien wird eine Chemotherapie empfohlen. Die Unterschiede der Kriterien werden z. B. beim Vergleich der restriktiveren International Consensus Guidelines auf der Basis der St. Gallen Konferenz [5] und der breiteren Indikationen der NCCN Guidelines [6] und von Adjuvant! Online deutlich. Vorteil der erweiterten Kriterien ist die Chance,

auch bei Patientinnen mit niedrigerem Rezidivrisiko die krankheitsfreie Überlebensrate weiter zu steigern. Nachteil ist das Auftreten von kurz- und langfristigen Nebenwirkungen der Chemotherapie bei einer größeren Anzahl von Patientinnen, die auch ohne adjuvante Chemotherapie kein Rezidiv erleiden würden. Das relative Rezidivrisiko wird durch eine adjuvante Chemotherapie um etwa 30% gesenkt [7]. Der absolute Gewinn hängt vom Rezidivrisiko ab. Der relative Gewinn ist höher bei jüngeren Patientinnen.

Genexpressionstests

Eine Vielzahl biologischer Parameter kann helfen, die Prognose von Patientinnen mit lokal begrenztem Mammakarzinom besser als mit den bisherigen klinischen, histologischen und immunhistochemischen Kriterien abzuschätzen. In den letzten 15 Jahren traten Genexpressionsanalysen am Tumormaterial in den Vordergrund. In den kommerziell erhältlichen Assays Breast Cancer Index®, Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX® und Prosigna® (PAM50) wird das Ergebnis der molekularbiologischen Analyse in Risiko-Scores ausgedrückt. Retrospektive und prospektiv-retrospektive Studien deuten darauf hin, dass Patientinnen mit einem HR-positiven Mammakarzinom und einem niedrigen Risiko-Score eine sehr gute Prognose haben und deshalb möglicherweise nicht oder nur in geringem Ausmaß von adjuvanter Chemotherapie profitieren [8], während Patientinnen mit einem hohen Risiko-Score ihre Prognose durch die Chemotherapie verbessern. Die Tests verwenden nicht dieselben Gene und Algorithmen. Auch die Qualität der klinischen Studien und die prognostische Aussagekraft sind unterschiedlich. Ergebnisse prospektiver Studien wurden zu Mammaprint® (MINDACT) [9] und zu Oncotype DX® (PlanB) [10] publiziert.

Die Datenbasis zur prädiktiven Aussagekraft der kommerziell erhältlichen Tests war bisher schmal [8, 11]. In Deutschland gehört die Kostenübernahme nicht zu den Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen und wird im Einzelfall auf Antragsstellung entschieden. Die Publikation der ersten großen, prospektiv randomisierten Studie auf der Basis eines der kommerziellen Genexpressionstests [12] gibt Anlass, unsere Empfehlungen zum Einsatz von Genexpressionstest als ein Entscheidungskriterium für die adjuvante systemische Therapie bei Patientinnen mit HR positivem, nodal negativem Mammakarzinom zu aktualisieren.

Adjuvante Systemtherapie beim HR-positivem, nodal negativen Mammakarzinom

Eine der Fragen in TAILORx war, ob bei HR+, HER2-, nodal negativen Patientinnen die adjuvante endokrine Therapie der endokrinen Therapie in Kombination mit Chemotherapie und intermediärem Rezidivrisiko im OncotypeDX-Genexpressionstest nicht unterlegen ist. TAILORx wurde 2006 gestartet. Primärer Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben.

Ergebnisse

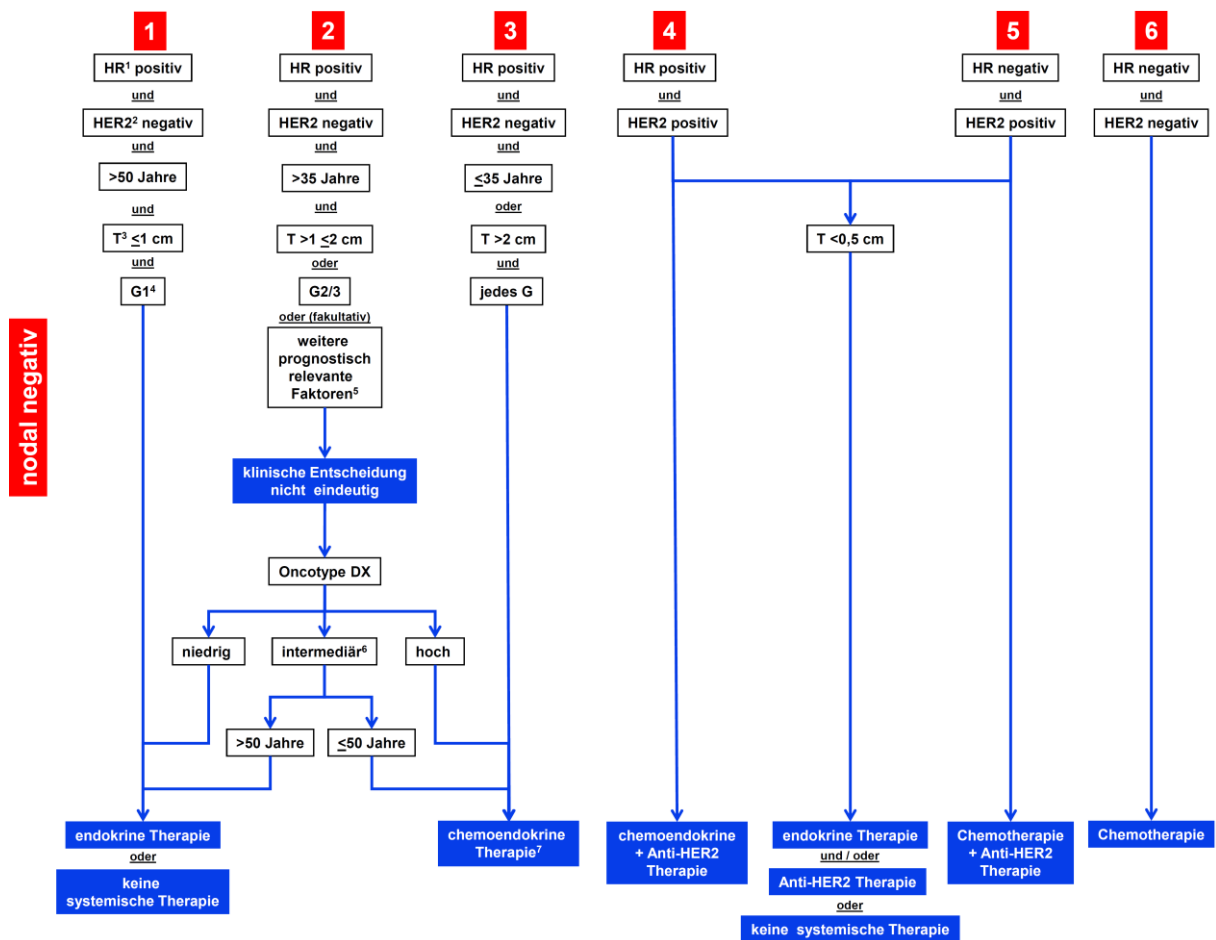
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	iKFÜ ²	ÜL ³
TAILORx	Mammakarzinom, HR+ HER2- ⁴ , RS Score 11–25 ⁵	endokrine Therapie + Chemotherapie	endokrine Therapie	6711	84,3 vs 83,3 ⁶ 1,08 ⁷ n.s. ⁸	93,8 vs 93,9 0,99 n.s.

¹ N - Anzahl Patienten; ²iKFÜ – invasives krankheitsfreies Überleben, in % nach 9 Jahren; ³ÜL – Überlebenszeit, in % nach 9 Jahren; ⁴HR+ HER2- - Hormonrezeptor positiv, HER2 negativ; ⁵RS Score – Ergebnis des OncotypeDX Tests; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für Neue Therapie**; ⁸n.s. – nicht signifikant;

Die Ergebnisse zeigen, dass das Studienziel erreicht wurde. Die endokrine Therapie ist der chemoendokrinen Therapie nicht unterlegen, sowohl im invasiven krankheitsfreien Überleben als auch im Gesamtüberleben. In der Analyse von Interaktionen präspezifizierter Parameter zeigte sich eine signifikante Interaktion beim Alter. Patientinnen ≤ 50 Jahre hatten gegenüber Patientinnen im Alter >50 Jahren eine niedrigere Rate invasiven krankheitsfreien Überlebens und höhere Rezidivrate unter Chemotherapie.

Daraus ergibt sich für uns aktuell eine Änderung unserer Empfehlungen zum Einsatz adjuvanter Chemotherapie, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Algorithmus für die adjuvante Systemtherapie beim HR+ N- Mammakarzinom



¹ HR – Hormonrezeptor; ² HER – humaner EGFR Rezeptor 2; ³ T – Tumorgöße; ⁴ G – histopathologisches Grading; ⁵ weitere prognostisch relevante Faktoren wie reduzierter Allgemeinzustand, relevante Komorbidität, genetische Belastung, molekulare Klassifikation, u. a.; ⁶ intermediär – definiert als Recurrence Score 11 – 25; ⁷ chemoendokrine Therapie – Kombination von endokriner und Chemotherapie;

Entscheidende Grundlage von Therapieempfehlungen in der adjuvanten Situation sind weiterhin die etablierten Parameter, die als Einschlusskriterien in den Standard-setzenden Studien dienen. Diese definieren beim nodal negativen Mammakarzinom die in Abbildung 1 auch die als 1, 3, 4, 5 und 6 bezeichneten Gruppen von Patientinnen. Auch in die mit 2 bezeichnete Gruppe ist zunächst durch Parameter wie Tumorgöße, Alter, Expression von Oberflächenmarkern und Grading definiert. Hierzu gehören auch der gesamte Bereich der Komorbidität und weitere Parameter, die wir unter dem Oberbegriff „prognostisch relevante Faktoren“ zusammenfassen. In Gruppe 2 besteht dann jetzt die

Möglichkeit, mithilfe der Genexpressionsanalyse eine Gruppe von Patientinnen mit niedrigem oder intermediärem Rezidivrisiko zu identifizieren, die nicht von einer Chemotherapie profitieren.

Diskussion

Die Ergebnisse der TAILORx-Studie bestätigen die Ergebnisse der vorher publizierten prospektiven Studien MINDACT mit Verwendung von MammaPrint® und von PlanB mit Verwendung von Oncotype DX®. Dennoch bleiben zahlreiche, offene Fragen. Dazu gehören:

- Sind die mit dem Oncotype DX Recurrence Score generierten Daten auf andere Genexpressionstests übertragbar?
- Kann auch bei anderen Patientinnen mit hohem klinischem Rezidivrisiko, z. B. definiert durch 1-3 positive Lymphknoten auf die Chemotherapie verzichtet werden?
- Ist die als Eingangskriterium in TAILORx festgelegte Definition der intermediären Risikogruppe (11 – 25) optimal und dem aktuellen Wissensstand entsprechend?
- Ist auch bei jüngeren Frauen <50 Jahre und <35 Jahre eine Gruppe identifizierbar, die nicht von der Chemotherapie profitieren?

Aufgrund des Studiendesigns und der großen Patientenzahl beeinflussen die Ergebnisse von TAILORx das zukünftige Vorgehen in der gezielteren Selektion von Patientinnen für die optimale adjuvante Systemtherapie.

Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: Brustdrüse der Frau, 9. Auflage 2015;
2. AWMF S3 Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie: Diagnostik und Therapie von Patienten mit primärem und metastasiertem Mammakarzinom. Status April 2018. https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf
4. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>
5. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al.: Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 21:3357-3365, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.04.576](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.576)
6. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. J Natl Compr Cancer Netw 16(5S):605-619, DOI: [10.6004/jnccn.2018.0043](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0043)
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 379:432-444, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
8. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB et al.: Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. Cancer Treat Rev 62:74-90, 2018. DOI: [10.1016/j.ctrv.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.10.012)

9. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al.: 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 375:717-729, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253)
10. Gluz O, Nitz UA, Christgen M et al.: West German Study Group Phase III PlanB Trial: First Prospective Outcome Data for the 21-Gene Recurrence Score Assay and Concordance of Prognostic Markers by Central and Local Pathology Assessment. J Clin Oncol 34:2341-2349, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.63.5383](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5383)
11. Sparano J, Gray RJ, Makower DF et al.: N Engl J Med Jun 3, 2018. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. DOI: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710)
12. IQWiG: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mamma-Karzinom. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/d14-01-biomarkerbasierte-tests-zur-entscheidung-fur-oder-gegen-eine-adjuvante-systemische-chemotherapie-beim-primaren-mamma-karzinom.6097.html>

Die Zusammenfassung wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.