



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Biomarkerbasierte Tests bei primärem Brustkrebs

Sinnvoll für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie?

**VON DANIEL FLEER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)**

R

Rund 70.000 Frauen pro Jahr erhalten in Deutschland die Diagnose Brustkrebs. Bei mehr als der Hälfte dieser Fälle handelt es sich um ein primäres Hormonrezeptorpositives, HER2/neu-negatives Mammakarzinom mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten. Man schätzt, dass unabhängig vom Grundrisiko eine Chemotherapie bei Brustkrebs-Patientinnen das Risiko eines Rezidivs um ein Drittel senkt [1].

Vor dem Hintergrund der erheblichen Nebenwirkungen einer Chemotherapie und der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patientinnen auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden, wird angestrebt, die Patientinnen zu identifizieren, die nur ein geringes Rezidivrisiko haben und denen somit eine Chemotherapie erspart werden kann.

Auf Basis weiterer klinischer Kriterien wie Alter, Tumorgrad und -größe ist dies jedoch bei einem Teil der

Betroffenen nicht sicher möglich. Bei diesen Patientinnen erhofft man sich durch Gewebeuntersuchung von molekularbiologisch basierten Markern (Biomarker-Tests) Unterstützung bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Die Schätzungen, bei welchem Teil aller Patientinnen ein solcher Test hilfreich wäre, bewegen sich zwischen 10.000 bis 20.000 Frauen pro Jahr in Deutschland. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus den Jahren 2016 und 2018 [2,3] zu diesen Biomarker-Tests zusammengefasst.

Die Markteinführung von Brustkrebs-Biomarker-Tests, größtenteils Genexpressionstests, liegt über 10 Jahre zurück. Trotzdem stammen die Erkenntnisse zu den Tests zur oben skizzierten Fragestellung bisher fast ausschließlich aus retrospektiv-prospektiven Studien. Dafür werden konservierte Tumorproben aus einem anderen Forschungskontext nachträglich mit dem Biomarker-Test untersucht, um aus der bereits dokumentierten Nachbeobachtung der Patientinnen Erkenntnisse zu den prognostischen Fähigkeiten der Tests zu gewinnen.

Die in die IQWiG-Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien sollen zeigen, dass die durch die untersuchten Tests (EndoPredict, Oncotype DX, Prosigna und Breast-Cancer-Index) identifizierten Patientinnen nur ein geringes Risiko für ein Rezidiv haben, obwohl sie keine Chemotherapie erhalten haben. Erkenntnis-

se zum Effekt einer Chemotherapie bei diesen Frauen – also zu vermiedenen Rezidiven und demgegenüber aufgetretenen Nebenwirkungen – lassen sich dabei allerdings nur aus historischen Vergleichen ziehen.

Ein weiteres Problem solcher retrospektiven Untersuchungsmethoden ist, dass zumeist nur noch von rund der Hälfte der Frauen Tumorproben zur Verfügung stehen. Dadurch ist die Repräsentativität der untersuchten Proben zweifelhaft. Zudem erfassen diese Prognosestudien durchweg primär die auftretenden Fernrezidive. Das IQWiG erachtet aber zur Bewertung von Prognosestudien in erster Linie den Endpunkt krankheitsfreies Überleben als relevant, denn dieser Endpunkt enthält weitere, ebenfalls patientenrelevante Ereignisse wie das Auftreten von lokoregionalem oder kontralateralem Brustkrebs oder von Sekundärtumoren.

Erst zwischen 2006 und 2012 starteten Studien, die den Nutzen verschiedener Biomarker-Tests gemäß international anerkannter Standards untersuchen. Ergebnisse der Studien MINDACT und TAILORx [4,5], zwei der ersten dieser prospektiven randomisierten Studien, konnten in die Nutzenbewertungen des IQWiG einfließen.

Die 5-Jahres-Zwischenergebnisse der Studie MINDACT sind enttäuschend: Von über 11.000 Patientinnen wurden 13 % auf Basis klassischer klinisch-pathologischer Kriterien (Östrogenrezeptorstatus, Her2/neu-Status, Tumorgrad und -größe, Zahl befallener Lymphknoten) ein hohes Risiko attestiert, auf Basis des untersuchten Biomarker-Tests MammaPrint dage-

gen ein niedriges Risiko. Bei den mit Chemotherapie behandelten Patientinnen dieser Gruppe wurde für das krankheitsfreie Überleben nach 5 Jahren eine Risikominderung beobachtet, die mit absolut etwa 3 Prozentpunkten in der Per-Protokoll-Auswertung sogar statistisch signifikant war. Inklusiv statistischer Unsicherheit beträgt der potenzielle Vorteil in Prozentpunkten gegenüber den Patientinnen, die in den Studienarm ohne Chemotherapie randomisiert wurden, bis zu 2,6 (Mortalität), 6,1 (krankheitsfreies Überleben) und 3,9 (Fernrezidive).

Die Leitlinie der US-amerikanischen Onkologen (ASCO) hält eine Chemotherapie nur dann für verzichtbar, wenn von den Patientinnen höchstens 3 % aufgrund eines vermiedenen Rezidivs profitieren würden [6]. Obwohl für eine verlässliche Aussage eine Beobachtung von weiteren 5 Jahren notwendig ist, hat sich die ASCO – wenig nachvollziehbar – für eine Empfehlung des MammaPrint entschieden [7]. Laut aktueller deutscher S3-Leitlinie lassen die jetzigen Ergebnisse der MINDACT-Studie „jedenfalls nicht erkennen, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie bei Patientinnen mit einem niedrigen Risiko des Multigentests die eindeutig beste Empfehlung ist“ [8]. Auch die aktuelle Nutzenbewertung des EU-Netzwerks für Health Technology Assessment sieht den klinischen Nutzen des Tests als nicht belegt an [9].

Die ebenfalls prospektiv geplante Studie TAILORx hatte das Ziel herauszufinden, ob eine rein endokrine



Therapie bei Patientinnen mit einem mittleren Oncotype DX Recurrence Score (RS) von 11 bis 25 der Therapie mit einer zusätzlichen Chemotherapie für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nicht unterlegen ist.

Die Patientinnen wurden dazu in entsprechende Studienarme randomisiert. Für die Patientinnen, die älter als 50 Jahre oder postmenopausal waren, zeigte sich nach 9 Jahren für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nur ein (nicht statistisch signifikanter) Unterschied von geschätzt 1 Prozentpunkt, der auch inklusive des Konfidenzintervalls nur knapp 3 Prozentpunkte erreichte. Damit kann die Studie für diese Patientinnen mit einem RS von 11 bis 25 die Nichtunterlegenheit einer Behandlung ohne Chemotherapie zeigen.

Bei den entsprechenden Patientinnen unter 50 Jahren oder vor der Menopause traten Rezidive in der Gruppe ohne Chemotherapie allerdings statistisch signifikant häufiger auf. Frauen mit Risikowerten unter 11 und über 25 wurden in der Studie nicht randomisiert, da die Autoren in diesen Bereichen die Entscheidung auf Basis des Tests als ausreichend wissenschaftlich gesichert erachteten. Patientinnen mit einem laut Testergebnis geringen Rezidivrisiko, das heißt einem niedrigen RS von 0 bis 10, erhielten eine rein endokrine Therapie. Diejenigen mit einem hohen RS größer als 25 wurden entsprechend zusätzlich mit einer Chemotherapie behandelt.

Mithilfe weiterer Studiendaten und Auswertungen von Subgruppen mit RS-Werten von 11 bis 15, 16 bis 20 und 21 bis 25 lässt sich die plausible Annahme treffen, dass bei einem niedrigen RS im Bereich von 0 bis 10 eine Chemotherapie auch Frauen unter 50 Jahren oder vor der Menopause keinen relevanten Vorteil mehr bringt.

Die Frauen im randomisierten Teil wurden zudem mit dem bereits in der Studie MINDACT angewandten

Schema auf Basis rein klinischer Kriterien in 2 Gruppen mit niedrigem und hohem Risiko unterteilt. In beiden zeigte sich der gleiche geringe Effekt einer Chemotherapie. Unter der Annahme, dass in der Praxis die klinische Risikobewertung nach ähnlichen Kriterien durchgeführt wird, lässt die Studie einen Vorteil für den Oncotype DX gegenüber einer rein klinisch basierten Entscheidung erkennen.

Da die Erkenntnisse nur aus einer Studie stammen und mehrere Annahmen notwendig waren, wurde in der IQWiG-Bewertung kein Beleg oder Hinweis, sondern lediglich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Test abgeleitet.

In aus klinischer Sicht unklaren Fällen könnten demnach ältere Frauen mit einem RS von 0 bis 25 und jüngere Frauen mit RS von 0 bis 10 auf eine Chemotherapie verzichten, ohne ihr Rezidivrisiko relevant zu erhöhen. Diese Aussagen gelten gemäß den Einschlusskriterien der Studie für Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom, bei denen keine Lymphknoten befallen sind. Eine entsprechende Studie zu Frauen mit befallenen Lymphknoten läuft noch [10]. Aktuell (Stand November 2018) berät der G-BA darüber, ob mit dem Oncotype DX erstmals ein Biomarker-Test in dieser Indikation in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen wird.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bisher keine Studien durchgeführt wurden, die es erlauben, ohne Annahmen zu beurteilen, ob sich aus den Ergebnissen in der Praxis für die Patientinnen ein Vorteil durch einen Test ergibt. Bei den Prognosestudien fehlt jeglicher Vergleich, sodass der verzichtbare (?) Effekt einer Chemotherapie geschätzt und schlechtere (?) Ergebnisse einer rein klinischen Entscheidungsstrategie ange-

nommen werden müssen. Auch in den bisher vorliegenden randomisierten Studien ist unklar, ob die als Vergleich verwendete, einfache klinische Bewertungsstrategie auf Basis von Tumorgröße und -grading der deutschen Versorgungsrealität nahekommt, bei der oft Tumorboards für jede Patientin eine individuelle Behandlungsstrategie festlegen. So ist denkbar, dass ein Teil der in die TAILORx-Studie eingeschlossenen Patientinnen in der Praxis als klinisch so eindeutig bewertet wird, dass ein Biomarker-Test als verzichtbar eingestuft wird. Darüber hinaus ist zu beklagen, dass bisher auch in keiner der randomisierten Studien die Nebenwirkungen der Chemotherapie dokumentiert wurden. Denn letztendlich muss doch jede einzelne Patientin (und

nicht die Fachleute aus der Ärzteschaft oder dem IQWiG) informiert entscheiden können, welches Ausmaß an Chemotherapie-Nebenwirkungen sie zu akzeptieren bereit ist, um eine bestimmte Rezidivrisikosenkung zu erreichen. Im Sinne der betroffenen Frauen sind hier Studien zu fordern, die alle patientenrelevanten Ereignisse erfassen und den Vergleich komplexer, praxisnaher Entscheidungsstrategien abbilden. ■

Dr. rer. nat. Daniel Fleer
Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, D-50670 Köln

1. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom: Abschlussbericht; Auftrag D14-01 [online]. 27.10.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 457). URL: https://www.iqwig.de/download/D14-01_Abschlussbericht_Biomarker-bei-Mammakarzinom.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom – Addendum zum Auftrag D14-01; Auftrag D18-01 [online]. 05.09.2018 [Zugriff: 06.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 655). URL: https://www.iqwig.de/download/D18-01_Biomarker-bei-Mammakarzinom_Addendum-zum-Auftrag-D14-01_V1-1.pdf.
4. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 717-729.
5. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(2): 111-121.
6. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34(10): 1134-1150.
7. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(24): 2838-2847.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL [online]. 12.2017 [Zugriff: 02.03.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
9. EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Rapid assessment of other technologies using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment MammaPrint® Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer, Project ID: OTCA04 [online]. [Zugriff: 02.03.2018]. URL: http://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA_assessment_mammaprint_final.pdf.
10. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive RxPONDER breast cancer: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov* 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.