

Der Nutzen prognostischer Genexpressionstests bei der Früherkennung von Brustkrebs im Licht der TAILORx- Studienergebnisse

10. Juli 2018

Fortschritte unseres Wissens über die Biologie von Brustkrebs sind wegweisend für die Entwicklung individualisierter Behandlungspläne, mit dem Ziel, Patientinnen bestmögliche Heilungschancen zu bieten und gleichzeitig ihre Lebensqualität zu optimieren.

Eine der wichtigsten Fragen, die sich Ärzte/innen und Patientinnen in Bezug auf die Behandlung von HR+ HER2- Brustkrebs im Frühstadium stellt, ist die Entscheidung zur adjuvanten Therapie. Eine Anzahl von Genexpressionssignaturen wurden deshalb als prognostische Marker entwickelt, darunter der 21- Gene Recurrence Score (RS), die 70 Gensignatur, der Prosigna® Risk of Recurrence (ROR)-Score, der EpClin-Score sowie der Breast Cancer Index (BCI). All diese Tests wurden klinisch validiert als Richtwerte für die Entscheidung über eine adjuvante Chemotherapie bei nodal negativen Tumoren mit geringem Risiko und ausgezeichneter Prognose, die keine Chemotherapie rechtfertigen würde und deren Einsatz von den wichtigsten Therapierichtlinien der medizinischen Fachgesellschaften unterstützt wird. Mit dem publizierten Vergleich führender prognostischer Genexpressionssignaturen wird offensichtlich, dass Multigenexpressionssignaturen vergleichbare prognostische Informationen liefern¹.

Kürzlich wurde über die Ergebnisse der großen prospektiv randomisierten klinischen TAILORx-Studie zur Untersuchung des Nutzens einer dieser Signaturen (21-Gen-Assay (Oncotype DX®) in Bezug auf eine angemessene Behandlungsstrategie für Patientinnen mit Brustkrebs mFrühstadium und dem spezifischen Bereich („intermediär“) der genomischen Risikowerte (11-25) veröffentlicht². Bereits davor wurde über ein anderes Untersuchungsziel der gleichen Studie berichtet, dass ein niedriger Recurrence-Score von 0 bis 10 bei alleiniger Behandlung durch endokrine Therapie mit einer niedrigen Fernmetastasenrate assoziiert ist³.

Die neuen TAILORx-Studienergebnisse beantworten die wichtige Frage, ob postmenopausale HR+ HER2- Brustkrebspatientinnen nach genomisch klassifizierten niedrigen bis mittleren Risikos von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren oder nicht. Die TAILORx-Studie konnte eindeutig zeigen, dass postmenopausale Patientinnen mit kleiner Tumorgroße (median 1,5cm, IQR 1,2-2,0), die noch nicht in die Lymphknoten gestreut haben und einem genomischen Recurrence-Score zwischen 11 und 25 von Oncotype DX®, im Vergleich zur rein endokrinen Therapie nicht von einem modernen Chemotherapieprogramm profitieren; bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,5 Jahren.

Wir sind der Meinung, dass die Bedeutung dieser Ergebnisse durchaus über den spezifischen in der Studie verwendeten prognostischen Genomtest hinausgeht. Gemeinsam mit den bereits veröffentlichten Ergebnissen einer anderen großen prospektiven klinischen Studie, der MINDACT Studie⁴, bestätigen die Ergebnisse von TAILORx einmal mehr, dass Evidenz aus prospektiv-retrospektiven Studien vom Typ Level 1b mit der Evidenz aus prospektiven Studien (Level 1a) in der gleichen klinischen Situation übereinstimmen und als Entscheidungsbasis in der klinischen Praxis ausreichen⁵. Aus diesem Grund kann sowohl medizinischen Fachkräften als auch Patientinnen zugesichert werden, dass der klinische Nutzen von Prosigna® auf Basis seiner intensiven und umfassenden Faktenlage (drei prospektive-retrospektive Studien^{6,7,8}) durch die Ergebnisse der TAILORx Studie nicht verändert wird.

Obwohl die TAILORx Studienergebnisse einen wichtigen Beitrag leisten in Bezug auf einige Kenntnislücken bei der Behandlung von Patientinnen mit intermediärem Genom-Score, werden durch diese Studienergebnisse wichtige Fragen nicht beantwortet, darunter:

- Die Vorteile der Chemotherapie für Brustkrebspatientinnen mit klinisch hohem Risiko und größeren Tumoren (> 2 cm) oder positiven Lymphknoten (1-3 positive Knoten)
- Die Vorteile der Chemotherapie bei postmenopausalen Frauen mit einem intermediären Oncotype DX® Risikowert von 26-30; diese Gruppe wurde in der Studie nicht randomisiert
- Die optimale Dauer der endokrinen Therapie, als weitere wichtige Behandlungsentscheidung für HR+ HER2- Brustkrebspatientinnen im Frühstadium
- Die geeignete Behandlungsstrategie für prämenopausale Patientinnen, und ob der geringe Nutzen einer Chemotherapie eher durch die Unterdrückung der Ovarialfunktion erreicht werden kann

Der unverkennbare Nutzen von Prosigna, im Vergleich zu den anderen Tests, wurde eindeutig durch die robuste Evidenzbasis belegt. Die TAILORx-Studie hebt die Wichtigkeit der Berücksichtigung klinischer Faktoren, wie Menopausenstatus, Nodalbefall und Tumorgroße für eine präzise Risikoprognose deutlich hervor. Tatsächlich berücksichtigt der Prosigna-Algorithmus zur Berechnung des ROR-Scores die Variablen Nodalstatus und Tumorgroße. In der TransATAC-Studie¹, die sechs prognostische Tests an einer einzigen Kohorte vergleicht, konnte der Prosigna ROR-Score bei nodal negativen Patientinnen die meisten prognostischen Informationen liefern. Desweiteren zeigte Prosigna in einer im Jahr 2018⁸ veröffentlichten Studie auf Basis realer Bevölkerungsdaten einen hohen klinischen Nutzen bei nodal positiver Erkrankung. In dieser Studie hatten 26 % der nodal positiven Patientinnen mit niedrigem ROR-Score ein Fernmetastasenrisiko < 5 % über die nächsten 10 Jahre. Darüber hinaus haben verschiedene Studien bestätigt, dass Prosigna das Risiko später Fernmetastasierung erfassen^{8,9,10} und damit wichtige Informationen zur Entscheidung der Dauer der endokrinen Therapie liefert. Zusätzlich zu den beiden bereits veröffentlichten prospektiven Studien (TAILORx² und MINDACT⁴) läuft derzeit eine weitere prospektive Studie, die OPTIMA-Studie¹¹. In der OPTIMA-Studie wird die Aussagekraft von Prosigna evaluiert, welche Patientinnen mit hohen klinischen Risikofaktoren (nodal positiv oder Tumorgroße über 3 cm) von der testgerichteten Chemotherapie im Vergleich zur Standardchemotherapie profitieren. Eine Vorstudie, die OPTIMA-prelim Studie zeigte bereits, dass der revidierte Oncotype DX® Cut-off von 25 mit dem von Prosigna schon lange definierten intermediären Risiko ROR Cut-off von 60 aus prognostischer Perspektive übereinstimmt¹². Die Ergebnisse der OPTIMA-Studie werden wahrscheinlich die Beweislage untermauern, die Prosigna als valides Genom-Tool für Entscheidungen bei dem Behandlungsmanagement von Brustkrebs im Frühstadium unterstützt.

Alessandra Cesano

Alessandra Cesano, MD, PhD

Medizinische Direktorin, NanoString Technologies

Haftungsausschluss

Der Gensignaturtest Prosigna® für die Brustkrebsprognose besitzt die 510(k)-Zulassung der US-amerikanischen FDA für den Einsatz in der In-vitro-Diagnostik. Die von der FDA zugelassenen Indikationen sind auf der Packungsbeilage unter www.prosigna.com und Prosigna.de beschrieben.

Der Gensignaturtest Prosigna® für die Brustkrebsprognose ist weder von der US-amerikanischen FDA noch von einer anderen Zulassungsstelle für die Prognose der Therapiereaktion oder die Auswahl der optimalen Therapie für Patientinnen zugelassen oder genehmigt.

Referenzen

1. Sestak I et al. Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):545-553.
2. Sparano JA et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018, June 3.
3. Sparano JA et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-14.
4. Cardoso F et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(8):717-29.
5. Simon R et al. Use of Archived Specimens in Evaluation of Prognostic and Predictive Biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(21): 1446-1452.
6. Dowsett M et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with Oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31(22):2783-90.
7. Gnant M et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol.* 2014; 25(2):339-45.
8. Laenkholm AV et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort. *J Clin Oncol.* 2018, Vols. 10;36(8):735-740.
9. Sestak I et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol.* 2015;33(8):916-22.
10. Filipits M et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1298-305.
11. Optimal personalised treatment of early breast cancer using multiparameter analysis. *ISRCTN42400492* <https://doi.org/10.1186/ISRCTN42400492>
12. Stein C et al. OPTIMA prelim: a randomised feasibility study of personalised care in the treatment of women with early breast cancer. *Health Technol Assess.* 2016;20(10):xxiii-xxix, 1-201.