

1 LEITLINIE DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR SENOLOGIE. MULTIGENOMISCHE TESTS (MGT) BEIM MAMMAKARZINOM

P. Dubsky
Rupert Bartsch
M Knauer
C Singer

1.1 Hintergründe

Multigenomische Tests (MGT) sollen zum einen sowohl eine prognostische, zum anderen eine prädiktive Wertigkeit für eine spezielle Therapie besitzen. Während deren Einsatz zur Abschätzung der Rezidivprognose schon weitgehend geklärt ist, gibt es noch kaum Daten zur Prädiktion. Insgesamt sind eine Reihe von MGT für die klinische Anwendung verfügbar. Vier MGT sind in Österreich kommerziell erhältlich. Es handelt sich hierbei um Testverfahren der Firmen Agendia (©Mammaprint), Sividon (©Endopredict), Genomic Health (©Oncotype Dx) und Nanostring Technologies Inc. (©Prosigna) (Stand Jan 2014). Diese prognostischen Tests haben folgende Gemeinsamkeiten:

-Die prognostische Wertigkeit wurden an großen Kollektiven validiert. Die genannten Tests können mit einem Evidenzlevel nach Simon et al. zwischen I und II als klinisch valide bezeichnet werden. Sie haben bewiesen dass sie eine zusätzliche prognostische Information zu herkömmlichen klinischen/pathologischen Parametern liefern können.

-Diese Tests zeigen eine sehr gute analytische Reproduzierbarkeit bzw. Robustheit. Diese Aussage ist v.a. dann korrekt wenn ein Vergleich mit der analytischen Validität der Immunhistochemie der Hormonrezeptoren durchgeführt wird.

- Mit unterschiedlich starker Evidenz zeigen die Tests Hinweise auf einen klinischen Nutzen: In Anwesenheit der MGT gelingt es eine größere Gruppe an Patientinnen zu definieren, welche eine exzellente Prognose aufweisen. Daher werden etwa weniger häufig adjuvante Chemotherapien empfohlen. Für alle Tests liegen health technology assessments (HTA) vor. Diese belegen, in unterschiedlichem Ausmaß eine Kostenersparnis- diese ergibt sich aus den Einsparungen an Chemotherapien bzw. der Behandlung chemotherapeutischer Nebenwirkungen. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass derzeit noch keine Evidenz vorliegt, die einen klinischen Nutzen hinsichtlich des Überlebens belegt.

Seit 2009 hat sich der St. Gallen Konsens bereits für den Einsatz von Multi-genomischen Tests in der Klinik mehrheitlich ausgesprochen. Diese Empfehlung ist im Einklang mit der klinischen Erfahrung des Brustgesundheitszentrums der Medizinischen Universität Wien sowie der Erfahrung der ABCSG, welche an der Validierung der Tests ©Endopredict und ©Prosigna beteiligt war.

1.2 Ziele der Leitlinie

Die Leitlinie soll eine sinnvolle Grundlage zum Einsatz der MGT in der klinischen Routine

darstellen. Sie soll eine Empfehlung darstellen in welchen klinischen Konstellationen des ER+/Her2 neg. Mamma Karzinoms ein Einsatz von MGT auch tatsächlich zu einer klinisch sinnvollen prognostischen Einschätzung führt. Diese Einschätzung dient entsprechend der vorliegenden Evidenz dazu, möglichst genau die individuelle Prognose zu bestimmen. Dieser SOP berücksichtigt jedoch auch ein Umfeld limitierter finanzieller Ressourcen und versucht die derzeit noch sehr teuren MGT möglichst nur dort einzusetzen, wo ein Mehrwert für die Patientin auch wahrscheinlich ist.

Der derzeit am besten belegte Benefit der MGT liegt in der Möglichkeit bei klinischen unsicheren oder intermediären Risikoprofilen eine Verbesserung der Prognoseabschätzung zu ermöglichen. In einem relevanten Anteil der Fälle kann hier eine Zuordnung zu einer Gruppe mit niedrigem Rückfallsrisiko erfolgen. Der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie erscheint dann nicht sinnvoll.

1.3. Definition der PatientInnen

1. Welche Patientinnen sollten eher nicht durch MGT evaluiert werden.

Eindeutige klinische Risikofaktoren (gemeint sind jene klinischen Faktoren, welche üblicherweise eine Chemotherapie Indikation darstellen) sollten nicht durch Genexpression "überprüft" werden.

Wissenschaftlich gesehen können prinzipiell Patientinnen mit einem klinisch „high-risk“ Profil ein molekulares „low-risk“ Muster aufweisen. Dieser Fall ist jedoch in der Klinik auf wenige Patientinnen beschränkt. Aufgrund der beträchtlichen Kosten eines MGT erscheint daher der Einsatz bei diesen Patientinnen wenig erfolgversprechend.

Patientinnen ohne klinisch/pathologische Risikofaktoren können (ca. 5-10%) ein "high-risk" molekulares Muster haben. In diesem Fall fehlt jedoch die prospektive Evidenz, dass Chemotherapie hier auch einen klinischen Vorteil bringt. Daher sollten Patientinnen mit a priori klinisch "low-risk" Profilen ebenfalls keinen MGT erhalten.

Folgende tumorbiologische Konstellationen (alle Fälle nodal negativ!) entsprechen Fällen in denen ein MGT derzeit **nicht** sinnvoll erscheint (exemplarisch):

a) klinisch high-risk:

G3, Ki-67* hoch, Hormonrezeptorstatus (HRS) niedrig

G2, Ki-67 hoch, HRS niedrig

b) klinisch low-risk:

G1, Ki-67 niedrig, HRS hoch

G2, Ki-67 niedrig, HRS hoch

1.4.. Welche Patientinnen kommen prinzipiell für MGT in Frage?

Nur ER+/Her neg. Patientinnen mit Befall von maximal drei axillären Lymphknoten kommen prinzipiell für eine MGT in Frage.

Insgesamt zielt dieser SOP immer darauf ab jene Patientinnen zu identifizieren, deren klinisch/pathologische Einschätzung eine Diskordanz und damit eine unsichere prognostische Einschätzung mit sich bringt.

Folgende Beispielfälle seien exemplarisch aufgeführt (alle Beispielfälle nodal negativ !):

- G 1 aber hohes Ki-67 oder niedriger Hormonrezeptorstatus (zB ER+)
- G2 und niedriges Ki-67 bei niedrigem Hormonrezeptorstatus
- G2 und intermediäres Ki67 ($\geq 20\%$ < 40)
- G2 und hohes Ki-67 bei hohem Hormonrezeptorstatus
- G3 aber niedriges Ki-67 oder hoher Hormonrezeptorstatus

Patientinnen mit bis zu drei positiven Lymphknoten sollten nicht prinzipiell ausgeschlossen werden. Entsprechend den St. Gallen Empfehlungen stellt dieser Faktor nur eine relative Indikation zur Chemotherapie dar. Weiters finden sich in einigen Validierungkohorten der genannten Tests nodal positive Patientinnen. Allerdings muss natürlich hier wieder der Einsatz des MGT mit Grading, Ki-67 und den Hormonrezeptoren abgewogen werden. Bei nodal positiven Patientinnen ergeben sich sehr schnell klinische high-risk Profile die wiederum nicht durch MGT überprüft werden sollten.

***Ki-67:** Bezüglich des Schwellenwertes wird auf die Daten von Denkert et al. verwiesen, der zeigen konnte dass eine willkürliche cut-off Festlegung immer arbiträr sein muss. Sinnvolle Cut-offs für Ki67 richten sich immer nach Endpunkt und nach klinischer Situation (Denkert et al, Annals of Oncol, 2013). Entsprechend sollten auch Schwellenwerte in der adjuvanten Therapieentscheidung je nach klinischer Konstellation unterschiedlich verwendet werden. Folgende Schwellenwerte werden von den Autoren empfohlen:

- Wenn Ki67 einziger Risikofaktor: dann muss Ki67 **$\geq 40\%$**
(z.B. eher kleiner Tumor, G2, N(0/3), ER+++ ...)
- Wenn zusätzliche RF vorhanden dann: **$\geq 30\%$** (z.B. T>2cm, N1/3,..)