

Hintergrundinformationen zu Biomarker-Tests bei Mammakarzinom

Die Seiten- und Abschnittsverweise beziehen sich auf den Abschlussbericht D14-01.

Brustkrebs-Behandlungsoptionen und Rezidivrisiko [S. 1f.]

Die Diagnose und Behandlung von Brustkrebs hat sich in den letzten Jahrzehnten stark entwickelt. Die Erkrankung kann bei der Mehrzahl der Frauen durch eine Kombination aus Operation, Bestrahlung, Hormon- und Chemotherapie erfolgreich behandelt werden.

Bevor einer Frau zusätzlich zur Operation weitere Therapieoptionen angeboten werden, wird eine Gewebeprobe des Tumors im Labor untersucht. Vom Ergebnis hängt zum Beispiel ab, ob Hormon- und Chemotherapien sinnvoll sind – und welche. Diese Therapien sollen verhindern, dass ein Brustkrebs nach einer ersten, überstandenen Erkrankung zurückkehrt. Solche Rezidive können Jahre und sogar Jahrzehnte nach der Ersterkrankung auftreten.

Wie hoch das Risiko ist, dass ein Brustkrebs nach einer erfolgreichen Erstbehandlung erneut auftritt, hängt unter anderem davon ab,

- in wie vielen Lymphknoten bei der Ersterkrankung Tumorgewebe gewachsen ist,
- wie groß der Tumor war,
- wie schnell die Krebszellen gewachsen sind,
- ob das Wachstum der Krebszellen durch Hormone beeinflusst wurde,
- wie alt die Frau bei der Ersterkrankung war und
- ob die Krebszellen sich über die Lymphbahnen der Haut ausgebreitet hatten.

Was sind Biomarker? [S. 3]

Das Verhalten von Tumoren, zum Beispiel ihre Fähigkeit zur Metastasenbildung, hängt unter anderem von genetischen Veränderungen in den Tumorzellen ab. Die Veränderungen können auf verschiedene Weise nachgewiesen werden. Dazu ist eine Gewebeprobe des Tumors nötig, die entweder durch eine Biopsie oder bei der Operation entnommen wird.

Im Labor kann zum Beispiel die Aktivität von Genen im Erbgut der Krebszellen untersucht werden, oder es werden veränderte Zellbestandteile mit Farbstoffen so markiert, dass man sie unter dem Mikroskop erkennen kann. Da es sich um biologische Markierungen des Krebses handelt, werden sie kurz Biomarker genannt.

Bei Brustkrebs hoffen Forscher, anhand von Biomarkern besser vorhersagen zu können, für welche Frauen eine Chemotherapie sinnvoll ist und welchen Frauen die Belastung erspart werden kann. Einige Tests sind bereits auf dem Markt; wie zuverlässig sie sind, ist aber noch nicht klar. Eine Frau, die zwei unterschiedliche Tests machen würde, könnte sogar einander widersprechende Ergebnisse erhalten.

Prädiktive und prognostische Marker [S. 2]

Prädiktive Marker erlauben Vorhersagen über den Nutzen von Therapien. Im besten Fall identifizieren sie Patientengruppen, die etwa von einer Chemotherapie profitieren, und solche, bei denen das nicht der Fall ist.

Prognostische Marker dagegen erlauben Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf, also etwa über das Risiko von Rezidiven, wenn die Patientin keine weitere Therapie erhält. Rein prognostische Marker können normalerweise nicht helfen, eine Therapieentscheidung zu treffen. Wenn sie allerdings in der Lage sind, Patientengruppen mit einem Rezidivrisiko nahe Null zu identifizieren, werden sie automatisch auch prädiktiv, weil solche Patientinnen nicht mehr von einer Therapie profitieren können.

Welche Tests, welche Studien? [S. 9ff. 4.2, S. 17f. 4.6]

Die Diskussion dreht sich zurzeit vor allem um drei Biomarker-Tests: EndoPredict, Oncotype DX und MammaPrint. Nur zu einem, nämlich MammaPrint, wurden im August 2016 Ergebnisse veröffentlicht, die in die IQWiG-Bewertung einbezogen werden konnten.

Diese Ergebnisse sind als vorläufig zu werten, da sie auf Daten aus den ersten fünf Jahren nach der Tumoroperation der Frauen beruhen. Die Fachwelt ist sich einig, dass Rezidive noch viel später auftreten können und die Studien daher über mindestens zehn Jahre laufen müssen.

MammaPrint / MINDACT [S. 16f. 4.5.2]

In der Studie MINDACT wurde das Tumorgewebe zusätzlich zu den üblichen klinischen Untersuchungen mit einem Biomarker-Test untersucht, bei dem die Aktivität von insgesamt 70 Genen im Tumorgewebe ermittelt wird. Anhand dieses sogenannten Genexpressionsprofils wird das Risiko für ein Rezidiv als hoch oder niedrig eingestuft.

Insgesamt haben 6693 Frauen an der Studie teilgenommen. Weitere 4595 Frauen wurden gescreent, konnten aber nicht eingeschlossen werden – etwa, weil ihre Gewebeproben zu wenige Tumorzellen enthielten. Nach dem Ergebnis der klinischen Untersuchung (kurz: C) und des genetischen Tests (kurz: G) wurden sie in vier Gruppen eingeteilt: C-low/G-low, C-high/G-high, C-low/G-high und C-high/G-low.

Bei den beiden ersten, den „konkordanten“ Gruppen wurde die Therapieempfehlung, die sich aus dem klinischen Test ergab, durch den genetischen Test nicht infrage gestellt. Die Frauen in der ersten Gruppe erhielten aufgrund ihres mutmaßlich hohen Rezidivrisikos im Anschluss an die Operation eine Chemotherapie. Die Frauen in der zweiten Gruppe konnten wegen ihres mutmaßlich niedrigen Rezidivrisikos auf diese Belastung verzichten.

Die beiden „diskordanten“ Gruppen, in denen die Testergebnisse einander widersprachen, wurden in der Studie randomisiert, also per Los aufgeteilt: Jeweils die Hälfte der Frauen erhielt eine Chemotherapie, die andere Hälfte nicht.

Wenn MammaPrint so funktioniert, wie es die Anbieter versprechen, sollten bei Frauen mit hohem klinischem (C-high), aber niedrigem genetischem Risikowert (G-low) ohne Chemotherapie kaum mehr Rezidive und Todesfälle auftreten als mit. Und Frauen mit niedrigem klinischem (C-low), aber hohem Biomarker-Testergebnis (G-high) sollten von einer Chemotherapie profitieren, also mit dieser Therapie merklich weniger Rezidive ausbilden als ohne. In der ersten Publikation zur Studie (Cardoso et al., 2016) wurde daher verglichen, wie oft es in den ersten fünf Jahren in diesen vier Studienarmen (C-high/G-low mit und ohne Chemotherapie, C-low/G-high mit und ohne Chemotherapie) zu Rezidiven und zu Todesfällen gekommen war.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Für den Bewertungsauftrag des IQWiG sind vor allem die beiden C-high/G-low-Studienarme von Interesse. Der Vergleich lässt vermuten, dass der Verzicht auf eine Chemotherapie aufgrund von MammaPrint Nachteile haben kann. Das Ausmaß der möglichen Nachteile ist aufgrund der bislang wenigen Ereignisse in beiden Armen nur grob abzuschätzen, siehe nachfolgende Tabelle:

Zusätzliche Fälle bei 1000 Frauen ohne Chemotherapie		
Endpunkt	Punktschätzer	Oberes Ende des 95%-Konfidenzintervalls
Todesfälle (S. 80)	11	26
Fernrezidive* (S. 84)	16	39
Alle Rezidive* (S. 82)	32	61

* Todesfälle eingeschlossen

Warum unterscheiden sich die Zahlen zwischen Studienpublikation und IQWiG-Bericht?

Wer die MINDACT-Publikation von Cardoso et al. mit dem IQWiG-Bericht vergleicht, wird kleine Unterschiede bemerken: bei den Personen- und den Fallzahlen in den Studienarmen und damit dann auch bei den Prozentangaben. Das liegt an der unterschiedlichen Auswertungsmethode: Cardoso et al. haben die Ergebnisse „per protocol“ errechnet, also nur mit den Daten der Patientinnen, die genau die vorgesehene Behandlung gemäß der korrekten Risikoeinstufung erhalten haben.

Das IQWiG hat stattdessen eine sogenannte Intention-to-treat-Analyse durchgeführt, mit der man Verfälschungen von Studienergebnissen durch den Wegfall von Daten vermeiden will. Die Daten von Frauen, bei denen sich die ursprüngliche Einstufung des klinischen oder des genetischen Risikos als fehlerhaft erwies oder die sich nicht an die ihnen zugeordnete Therapie hielten, wurden hier berücksichtigt, während sie bei Cardoso et al. verworfen wurden.

Für wie viele Frauen käme ein Biomarker-Test infrage?

Geht man davon aus, dass z. B. auf Basis klinisch-pathologischer Kriterien wie Tumorgrad und -größe oder Patientinnenpräferenzen bei der Hälfte der Betroffenen bereits die Entscheidung gegen eine Chemotherapie gefallen ist, verbleiben grob geschätzt 20 000 Fälle, in denen ein Biomarker die Entscheidung unterstützen könnte, auf eine Chemotherapie zu verzichten.