

Alfred Daniel Ludwig Etzrodt  
Dr. med.

## **Vergleichende Untersuchung des Oncotype DX Recurrence-Score® und Genexpressionstests MammaTyper® beim invasiven Mammakarzinom**

Fach/Einrichtung: Pathologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Sebastian Aulmann

Die Frage nach dem individuellen potentiellen Nutzen einer Chemotherapie bleibt bei Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positiven und Her2-Rezeptor-negativen Mamma-karzinom auf Basis des derzeitigen Wissenstandes schwierig zu beantworten. Keiner der bisher bekannten Prognosemarker verfügt alleine betrachtet über ausreichend Aussagekraft. Die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie erfordert daher die Abwägung von mehreren Faktoren. Dies stellt Ärztinnen und Ärzte vor die schwierige Herausforderung, die richtige Therapieentscheidung für die betroffenen Patientinnen zu treffen.

Als Hoffnungsträger und neue diagnostische Lösung für dieses Problem wurden in den letzten Jahren mehrere Genexpressionstests entwickelt. Von diesen hat derzeit der in den USA durchgeführte Oncotype DX®-Test die beste statistische und klinische Validierung und wird daher am häufigsten angewandt. Speziell in Deutschland wurde der Oncotype DX®-Test bislang als einziger Genexpressionstest in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen. Seit 2019 werden damit nun zumindest in einem Teil der Fälle die Kosten für den Test übernommen und der Oncotype DX®-Test besitzt dadurch ein starkes Alleinstellungsmerkmal. Allerdings ist aufgrund von regulatorischen Beschränkungen die flächendeckende Testversorgung weiterhin nicht gegeben. Zudem wird ein größerer Anteil der Diagnostik in das Ausland verlagert und befindet sich somit außerhalb der Reichweite von deutschen Standards und unabhängigen Überprüfungen. Um diese Risiken zu minimieren, gibt es Bestrebungen, das Ergebnis des Oncotype DX®-Tests, den sogenannten Recurrence Score® anhand anderer Modelle vorherzusagen.

Diverse bisher entwickelte Verfahren basieren auf verschiedenen konventionellen Ansätzen um den Recurrence-Score® annähernd bestimmen zu können. Von diesen Vorhersagemodellen konnte jedoch bis heute kein einziges ausreichend überzeugen und fester Bestandteil in der täglichen Diagnostik werden. Probleme bei der Etablierung dieser Verfahren bereiten unter anderem die zugrunde liegenden Techniken. Die Immunhistologie bleibt beispielsweise eine semiquantitative Methode, deren Auswertung nicht frei von subjektiven Einschätzungen ist.

Auch die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Etablierung eines kostengünstigen und lokal durchführbaren Testverfahrens, das geeignet ist, den Recurrence-Score® des Oncotype DX®-Tests vorherzusagen und Grundlage für eine fundierte therapeutische Entscheidung zu sein. Um sich von den bisherigen Vorhersagemodellen abgrenzen zu können, erfolgte die Bestimmung der unabhängigen Prognosemarker Östrogen, Progesteron, Her2 und Ki67 mit dem von BioNTech® in Deutschland entwickelten quantitativen MammaTyper®-Test. Aus der Ergebniskorrelation mit dem

Recurrence-Score® konnte ein Risikoalgorithmus hergeleitet werden, dessen Ergebnis den low-risk prediction®-Wert bildet. Dieser teilt nach einem festgelegten Cutoff-Wert Patientinnen in eine hohe oder niedrige/intermediäre Risikogruppe ein, wobei nur Patientinnen in der Hochrisikogruppe einen Nutzen von einer zusätzlichen Chemotherapie haben.

Bei der Validierung des low-risk prediction®-Wertes zeigte sich, dass in den drei untersuchten Kohorten jeweils alle tatsächlichen Hochrisikopatientinnen als solche erkannt wurden. Bei den tatsächlichen Niedrig-/Intermediärrisikopatientinnen wurde dagegen ein erheblicher Teil nicht korrekt zugeordnet. Interpretiert man diese Ergebnisse, heißt dies, dass anhand des low-risk prediction®-Wertes 1.) keine Patientin mit einem hohen Risiko fälschlicherweise in die Niedrig-/Intermediärrisikogruppe eingeordnet wird, aber 2.) Patientinnen mit einem niedrigen oder intermediären Risiko zum Teil fälschlicherweise in die Hochrisikogruppe eingeordnet werden. Da sich in der Niedrig-/Intermediärrisikogruppe keine Hochrisikopatientin befindet, ist der low-risk prediction®-Wert geeignet um vorherzusagen, dass alle Patientinnen in der Niedrig-/Intermediärrisikogruppe keinen Nutzen von einer zusätzlichen Chemotherapie haben. Auf den Oncotype DX®-Test kann bei diesem Teil der Patientinnen verzichtet werden. Bei der Hochrisikogruppe ist der low-risk prediction®-Wert dagegen nicht geeignet, den Oncotype DX®-Test zu ersetzen. Um zu vermeiden, dass Patientinnen unnötigerweise eine Chemotherapie empfohlen wird, müsste der Oncotype DX®-Test weiterhin im Anschluss durchgeführt oder ein anderweitiges Verfahren zur Risikostratifikation angewandt werden.

Zukünftig sollte die Aussagekraft des hier erhobenen low-risk prediction®-Wertes in klinischen Studien weiter überprüft und verbessert werden. Dabei wäre entscheidend, ob sich die bisherigen Ergebnisse mit umfangreicheren Kohorten bestätigen lassen. Auch ist die Frage nach dem idealen Cutoff-Wert bisher noch unbeantwortet und erfordert weitere Studien. Die Einführung eines zusätzlichen Cutoff-Wertes für eine trinäre Risikoklassifikation sowie die Integration eines klinisch-pathologischen Prognosemarkers in den Algorithmus wurden diskutiert und stellen potentielle Möglichkeiten dar mehr Patientinnen korrekt identifizieren zu können.

Trotz der Limitationen scheint der low-risk prediction®-Wert den bisherigen Vorhersage-modellen bereits heute überlegen, den Recurrence-Score® des Oncotype DX®-Tests vorherzusagen. Da das Ergebnis des low-risk prediction®-Wertes bei einem Teil der Patientinnen besonders zuverlässig ist, kann die Anzahl der Patientinnen, bei denen der Oncotype DX®-Test erforderlich ist, reduziert werden. Auch wenn er den Recurrence-Score® nicht vollständig ersetzen kann, so ist der low-risk prediction®-Wert dennoch für eine Vorselektion denkbar und kann dabei helfen, die Diagnostik lokal und kostengünstiger durchzuführen.