



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Dr. Klaus Koch  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

per E-Mail an: [gesundheitsinformation@iqwig.de](mailto:gesundheitsinformation@iqwig.de)  
Nachrichtlich per E-Mail an: [s-iqwig@awmf.org](mailto:s-iqwig@awmf.org)

**Präsident**

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener  
Ärztlicher Direktor  
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Hausvogteiplatz 12  
D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30 514883340  
Telefax: +49 (0) 30 51488344  
[info@dggg.de](mailto:info@dggg.de)

Berlin, den 17.12.2014

**206. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur „Begleitinformation: Nach Brustkrebs-Operation: Helfen Biomarker zu erkennen, ob eine ergänzende Chemotherapie sinnvoll ist?“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

bezugnehmend auf die o.g. Begleitinformation merkt die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) an:

- a) Der Titel der Begleitinformation zu „D13-02“ sollte die Fragestellung konkret beinhalten.
- b) Die Definition von Patientinnen mit mittlerem Risiko sollte korrekt angegeben werden.
- c) Die Ergebnisse der Wertung des IQWiG-Berichtes sollten dargelegt sein.

Die DGGG schlägt daher ALTERNATIV den folgenden geänderten Titel vor:  
„Begleitinformation: Ersterkrankung an Brustkrebs: Hilft der uPA/PAI-1-Test bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie bei Patientinnen mit mittlerem Rückfallrisiko?“

Die DGGG schlägt (vor dem Hintergrund der o. g. Aspekte) ALTERNATIV den folgenden Text vor:

Brustkrebs wird bei vielen Frauen in einem frühen Stadium entdeckt, in dem der Tumor durch eine Operation vollständig entfernt werden kann. Anschließend wird die Brust bestrahlt, um vielleicht verbliebene Tumorzellen zu zerstören. Dadurch kann das Risiko für einen Rückfall (Rezidiv) gesenkt werden. Dennoch ist ein Rückfall nicht auszuschließen: Dazu kommt es bei etwa 20 bis 25 von 100 Frauen innerhalb von zehn Jahren. Dies ist allerdings ein Durchschnittswert. Wie hoch das persönliche Risiko einer einzelnen Frau ist, lässt sich anhand verschiedener Kriterien genauer



bestimmen. Dazu gehören zum Beispiel ihr Alter, die Anzahl der befallenen Lymphknoten oder der Grad der Veränderung der Tumorzellen.

### **uPA/PAI-1-Test**

Bei dem uPA/PAI-1-Test handelt es sich um einen ELISA-Test, welcher in frischem Tumorgewebe durchgeführt wird und anhand dessen die Rückfallwahrscheinlichkeit einer Brustkrebserkrankung berechnet wird (Prognoseabschätzung). Letzteres kann dazu verwendet werden eine Entscheidung für oder wider eine postoperativen (=adjuvanten) Chemotherapie zu treffen. In der Praxis werden zwei Tumorzell-Eiweiße am frischen (tiefgefrorenen) Tumorgewebe bestimmt (Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1)). Niedrige Werte von uPA und/oder PAI-1 sprechen für ein sehr geringes Rückfallrisiko.

Hintergrund der Entwicklung von Testverfahren wie uPA/PAI-1 oder auch sog. modernen Multigentests (Genexpressionsanalysen) ist die Erkenntnis, dass die Bestimmung des Rückfallrisikos (Prognoseabschätzung) und die Entscheidung über eine Chemotherapie (Prädiktion) anhand der bisher verwendeten Tumoreigenschaften (wie beispielweise Tumordurchmesser, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptorstatus, Grading) zu ungenau sind. Insbesondere kann eine Gruppe mit niedrigem Rückfallrisiko, deren Rückfallwahrscheinlichkeit innerhalb von 10 Jahren unter 10 % liegt, damit nicht definiert werden. Für Niedrigrisikogruppen erübrigt sich eine prädiktive Aussage, da sich aufgrund des niedrigen Rückfallrisikos eine Chemotherapie ohnehin verbietet. Diese Testverfahren sollen zuverlässig Patientinnen mit niedrigem Rückfallrisiko identifizieren, denen eine adjuvante Chemotherapie erspart werden kann (die nach traditionellen Kriterien ggf. gegeben worden wäre). Zusammenfassend geht es also darum, Übertherapie zu vermeiden.

Patientinnen mit niedrigem bis mittlerem Risiko werden in der Regel definiert als Patientinnen

- mit einem Alter von > 35 Jahre UND
- einem Tumordurchmesser von max. 2cm UND
- ohne axillären Lymphknotenbefall (=nodalnegativ) UND
- einem hohen oder mittleren Differenzierungsgrad (G1 oder G2) UND
- positivem Hormonrezeptor- UND
- negativem HER2-Status

Diese Definition trifft nur auf wenige Patientinnen zu. In Zweifelsfällen (z.B. Tumor >2cm, G2, niedrige Hormonrezeptorexpression) bedarf es zusätzlicher Parameter um das Rückfallrisiko einzuschätzen. Mittels uPA/PAI-1 kann etwa 30-55% aller nodalnegativen Patientinnen ein niedriges Rückfallrisiko zugeschrieben werden; diesen Patientinnen kann mit Fug und Recht eine adjuvante Chemotherapie erspart werden.



## Wertung des IQWiG

Das IQWiG stützt sein ablehnendes Gutachten zum uPA/PAI-1-Test insbesondere auf folgende Aspekte:

- dass die Wertigkeit des Tests mit nur einer Studie belegt ist
- dass der Test zwar eine prognostische Aussage (d.h. zum Rückfallrisiko insgesamt), jedoch keine prädiktive Aussage (d.h. zur Ansprechwahrscheinlichkeit einer Chemotherapie) treffen kann
- dass in der wichtigsten hierzu durchgeführten Studie (Chemo N0) nicht untersucht wurde, ob Frauen mit mittlerem Rückfall-Risiko und niedrigen uPA/PAI-1-Werten tatsächlich nicht von einer Chemotherapie profitieren
- dass die wichtigste Studie nur die Überlebenszeit der Teilnehmerinnen beurteilt und keine Aussage zur Lebensqualität oder dem Nebenwirkungen der Therapie erlaubt

## Wertung des uPA/PAI-1-Tests durch die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) stellvertretend für die DGGG

Die AGO vergibt für den uPA/PAI-1-Test den höchsten Evidenzgrad vor dem Hintergrund

### (1) Zweier prospektiver Studien:

#### a. Einer sogenannten prospektiv-unizentrischen Pilotstudie (Jänicke et al. BCRT 1993):

Anhand dieser ersten Studie wurde in einer prospektiv gesammelten Kohorte von 247 Patientinnen (N0 und N+) die prognostische starke und unabhängige Bedeutung der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 herausgearbeitet. Diese prognostische Bedeutung gilt für nodalnegative und nodalpositive Patientinnen. Die Weiterentwicklung hatte sich wegen der damaligen klinischen Relevanz auf die nodalnegative Subgruppe konzentriert. Nodalnegative Patientinnen mit niedrigen Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 hatten ein sehr niedriges Rückfallrisiko von 3% (!) nach 5 Jahren (ohne adjuvante Therapie, mittlere Nachbeobachtungszeit 76 Monate), dies traf für 55% aller Patientinnen zu. Patientinnen mit hohen Werten hatten dagegen ein hohes Rückfallrisiko (36% nach 5 Jahren ähnlich dem Risiko nodalpositiver Patientinnen; Harbeck et al. BJC 1999). Diese Studie war die Basis für prospektive multizentrische Folgestudie (unter 1.b.).

#### b. Prospektive randomisierte Validierungs-Studie (ChemoN0; Jänicke et al. JNCI 2001) mit dem vordergründigen Ziel, die Daten aus der Pilotstudie (Bestätigung der vermuteten prognostischen Bedeutung, siehe Abschnitt 1.a.) im multizentrischen Feldversuch zu bestätigen.



In zweiter Intention sollte mit dieser Studie geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß die Patientinnen mit hohem Rückfallrisiko von einer adjuvanten CMF-Therapie profitieren würden (prädiktive Bedeutung). In einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren wurden für Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Tumorkonzentrationen signifikant höhere Rückfallraten nachgewiesen im Vergleich zu Patientinnen mit niedrigen Werten. Somit wurde die prognostische Bedeutung der Pilotstudie auch im multizentrischen Feldversuch bestätigt. Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Werten profitierten von einer adjuvanten CMF-Therapie durch Halbierung ihres Rückfallrisikos (HR (= hazard ratio bzw. Risikoverhältnis zwischen verschiedenen Behandlungsgruppen) = 0,48).

**(2) Einer gepoolten Analyse (Metaanalyse) von 8.377 Patientinnen aus 18 Datensets verschiedener europäischer Zentren, bei denen der uPA/PAI-1-Wert gemessen wurde und Informationen über den jeweiligen Krankheitsverlauf vorlagen.**

Durch diese Analyse wurde bestätigt, dass die Bestimmung von uPA/PAI-1 eine signifikante und unabhängige Zusatzinformation zur Prognoseabschätzung aufgrund traditioneller Faktoren beisteuern kann. Nach dem Nodalstatus waren diese Faktoren die stärksten prognostischen Faktoren.

Patientinnen mit hohen uPA/PAI-1-Werten wurden in der unter 1b zitierten Studie nach dem Zufallsprinzip beobachtet oder mit Chemotherapie behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Chemotherapie das erhöhte Rückfallrisiko in der Gruppe mit hohen uPA/PAI-1-Werten deutlich senken konnte.

**Tabelle 1: Relativer und absoluter Effekt der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit erhöhten uPA/PAI-1 Tumorgewebekonzentration (nach Jänicke et al. JNCI 2001)**

	<b>Per Protokoll-Analyse</b>
10-Jahres Rückfallrate ohne adjuvante Chemotherapie	32,1%
10-Jahres Rückfallrate mit adjuvanter Chemotherapie (CMF)	21,3%
HR (Hazard Ratio, relative Risikoreduktion durch adj Chemotherapie)	0,48 (95% CI = 0.26–0.88; p=0,019)
Relativer Benefit	-52%
Absoluter Benefit	-10,8%



Die Chemotherapie wurde mit CMF durchgeführt. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie wurde bei Patientinnen mit niedrigen uPA-PAI-1-Werten nicht untersucht. Dies wurde seitens der IQWiG-Beurteiler immer wieder moniert. Die Studienleiter hatten sich beim Design der Studie gegen eine Randomisierung auch der low risk-Gruppe entschieden, da aufgrund des damals vermuteten sehr niedrigen Rückfallrisikos von < 5% in den ersten 60 Monaten (siehe auch Daten aus der Pilotstudie; Harbeck et al. BJC 1999) sich schon aus ethischen Gründen eine Chemotherapie verboten hätte: Unter der Annahme von 25% relativer Risikoreduktion würde max. 1 bis 2 % der Patientinnen von einer Chemotherapie profitiert haben. Die überwiegende Zahl hätte die Therapie überflüssigerweise, einer kleiner Teil vergeblich erhalten. Auch bei CMF ist zwar selten, aber typisch mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie febrile Neutropenie, Sepsis, sowie selten mit sekundären Malignomen etc. zu rechnen, dieses Risiko ist wahrscheinlich größer als 1% und hätte somit in diesem Studienarm (i.e. Pat. mit niedrigem Rückfallrisiko) u.U. mehr gefährdet als gerettet. Die genannten Studien haben den Einfluss auf die Lebensqualität nicht untersucht. Erfahrungsgemäß verursacht eine adjuvante Chemotherapie eine Beeinträchtigung der Lebensqualität nur während der Therapiephase, nur selten ist mit Spätfolgen zu rechnen. Es gibt zahlreiche publizierte Erfahrungen zu dieser Art Chemotherapie, so dass eine zusätzliche Analyse der Lebensqualität in dieser Studie keine neuen Informationen generiert hätte.

Im Übrigen wurden die prognostische unabhängige und starke Relevanz von uPA/PAI-1 durch eine internationale Metaanalyse über 18 unterschiedliche Datensets mit insgesamt über 8.000 Patientinnen bestätigt. (Look et al. JNCI 2002)

Die AGO Mamma erkennt andererseits an, dass:

- die Chemotherapie bei der unter 1 genannten Studie mit einem heute veralteten Chemotherapie-Regime (CMF) durchgeführt wurde, die Einnahme einer endokrinen Therapie bei HR-positiven Tumoren war im Protokoll nicht vorgesehen.
- die Wirksamkeit einer Chemotherapie bei Patientinnen mit niedrigen uPA-PAI-1-Werten nicht untersucht wurde.
- die genannten Studien den Einfluss auf die Lebensqualität nicht untersucht haben, jedoch verursacht eine adjuvante Chemotherapie per Definition eine Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Insgesamt vergibt die AGO Mamma eine „+“-Empfehlung für die Verwendung des uPA/PAI-1-Tests zur Prognoseabschätzung und empfiehlt seine Anwendung, um eine Information über das Ansprechverhalten auf eine Chemotherapie zu gewinnen.



Die Bewertung der AGO Mamma deckt sich mit der Einschätzung der Amerikanischen Krebsgesellschaft (American Society of Clinical Oncology), die den uPA/PAI-1-Test seit 2007 ebenfalls mit dem höchsten Evidenzgrad bewertet und daher empfiehlt.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'D. Wallwiener'.

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener  
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Die Stellungnahme wurde erstellt von:

PD Dr. med. Cornelia Liedtke, Lübeck, und Prof. Dr. med. Michael Untch, Berlin,  
Mitglieder der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische  
Onkologie (AGO) in der DGGB und DKG