

«Less is more precision»

Prof. Dr. med. Idris Guessous, Prof. Dr. med. Jean-Michel Gaspoz

Service de médecine de premier recours, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève



Anhand eines Gen-Scores können Frauen identifiziert werden, die bei Brustkrebs im Frühstadium keine adjuvante Chemotherapie benötigen. Gentests für mehr «less is more».

Hintergrund

In der Schweiz werden pro Jahr ca. 6000 neue Brustkrebsfälle diagnostiziert und über 1000 Frauen versterben an der Erkrankung. Mit einer adjuvanten Chemotherapie, zusätzlich zur Basisbehandlung, kann das Rezidivrisiko in einigen Krebsfrühstadien verringert werden [1]. Leider gibt es keine eindeutigen Kriterien, anhand deren Frauen, für die eine adjuvante Chemotherapie klinisch von Nutzen ist, von solchen unterschieden werden können, bei denen dies nicht der Fall ist. Dies ist ganz klar problematisch, da eine adjuvante Chemotherapie mit kurzfristigen Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe, aber auch mit Kardio- und Neurotoxizität einhergeht. Überdies steigt durch eine adjuvante Chemotherapie das Risiko für Sekundärtumoren [2]. Somit ist es eine ungünstige Option, die Mehrheit der Brustkrebsfälle im Frühstadium «rein auf Verdacht hin» mittels adjuvanter Chemotherapie zu behandeln, da auf diese Weise die meisten Frauen ausschliesslich deren Nebenwirkungen zu beklagen hätten. Neben Onkologen sind meist Fachärzte für Allgemeine Innere Medizin im Spital oder in der Hausarztpraxis die ersten, welche diese Entscheidung und ihre potentiellen Folgen mit den Patientinnen besprechen.

Ein Gen-Score für eine personalisierte Medizin?

Im Juli 2018 wurden im *New England Journal of Medicine* die sehnsüchtig erwarteten Resultate der randomisierten klinischen TAILORx-Studie («trial assigning individualized options for treatment») veröffentlicht [3]. Denn das Ziel dieser Studie bestand darin, zu untersuchen, ob ein auf 21 Genen basierender Gen-Score (der mit dem handelsüblichen Testkit Oncotype DX® von Genomic Health® ermittelt wurde) dabei helfen kann, diejenigen Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium zu identifizieren, die neben der Hormontherapie keine adjuvante Chemotherapie benötigen.



Idris Guessous

Der primäre Endpunkt der Studie war eine Kombination aus dem Überleben ohne Tod, einem Krebsrezidiv und einem Sekundärtumor. Die Forscher schlossen 6700 Teilnehmerinnen (18–75 Jahre) mit hormonsensitivem (ER⁺), HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium ohne Achsellymphknotenbefall ein. Dabei handelt es sich um eine häufig diagnostizierte Brustkrebsart. Ausgehend von einem Gen-Score von 0–100 (wobei ein Score von 100 für das höchste Krebsrezidivrisiko stand) wurden die Studienteilnehmerinnen in drei Gruppen unterteilt: ≤10, 11–25 und ≥25. Die Gruppe mit den mittleren Werten (Score von 11–25) wurde auf zwei Therapiearme randomisiert: Hormontherapie allein (n = 3399) versus Chemo- plus Hormontherapie (n = 3312). Diese Gruppe befindet sich typischerweise in einer Grauzone, während Patientinnen mit einem Score von ≤10 üblicherweise eine ausschliessliche Hormontherapie und solche mit einem Score von ≥25 üblicherweise eine Kombinationsbehandlung erhalten.

Nach einem neunjährigen Follow-up hatten 16% der Teilnehmerinnen mit mittlerem Gen-Score ein Rezidiv erlitten, waren verstorben oder an einem Sekundärtumor erkrankt. Die Hormontherapie allein war der kombinierten Chemo- und Hormontherapie nicht in ihrer Wirksamkeit unterlegen. Ausgehend vom Gen-Score konnten über acht von zehn Frauen identifiziert werden, die keine Chemotherapie benötigten. Die Daten bezüglich der Nebenwirkungen in beiden Therapiearmen wurden nach unserem Kenntnisstand leider nicht veröffentlicht.

Diskussion

Derzeit wird der Ansatz der Anwendung eines Gen-Scores, um eine personalisierte Therapieentscheidung zu treffen und weniger Chemotherapien durchführen zu müssen, an Frauen mit Brustkrebs und Achsellymphknotenbefall getestet [4].

Um bei Brustkrebs im Frühstadium eine Chemotherapie risikofrei vermeiden zu können, wurden in der Vergangenheit verschiedene, auch nicht auf Gentests

basierende Scores vorgeschlagen. Bei dieser Studie handelt es sich jedoch um die überzeugendste und ihre klinische Anwendung ist wahrscheinlich. In den USA müssten auf diese Weise ca. 60 000 Frauen nicht mehr mittels Chemotherapie behandelt werden. Bei dem neuen klinischen Ansatz ist eine sehr gute Kommunikation zwischen Onkologen, Patientinnen und Fachärzten für Allgemeine Innere Medizin unumgänglich. Letztere haben die Aufgabe, den Patientinnen die Anwendung des Gen-Scores mit seinen möglichen klinischen Auswirkungen für diese selbst sowie die potentiellen Folgen der genetischen Informationen für ihre Familien zu erklären (wobei die genetischen Informationen des Tumors von denen des gesunden Gewebes zu unterscheiden sind). Bei der optimalen Auswertung der mittels des Gentestkits erhaltenen Informationen gibt es vielfältige und komplexe Herausforderungen, die sowohl ethischer als auch pädagogischer Natur sind [5]. Angesichts ihrer Tragweite sollte die therapeutische Entscheidung für die Patientinnen in der oben genannten Grauzone nicht automatisch (ausschliessliche Hormontherapie) getroffen werden, sondern bedarf einer informierten Entscheidung. Daher müssen die Patientinnen über den Nutzen und die Risiken der Chemotherapiebehandlung respektive des Verzichts auf diese, insbesondere basierend auf den Resultaten der oben genannten Studie, aufgeklärt werden. Demzufolge sollte der Unterschied der beiden Therapieoptionen in Bezug auf die Nebenwirkungen den Patientinnen klar sein und ausführlich erörtert werden. Die in der Schweiz immer häufiger stattfindenden «Tumor-Boards» bieten zweifelsohne eine ideale Gelegenheit, um dieses auf einem Gentest beruhende Vorgehen mit dem Hausarzt der Patientinnen zu koordinieren. Überdies wird gerade diskutiert, den Ansatz, anhand eines Gen-Scores über eine Chemotherapie zu entscheiden, auf andere Krebsarten wie zum Beispiel das Kolonkarzinom [6] auszuweiten, eine Krebsart, mit der Fachärzte für Allgemeine Innere Medizin sehr häufig konfrontiert sind.

All dies hat uns dazu bewogen, die Resultate dieser klinischen Studie als Highlights des Jahres 2018 im *Swiss Medical Forum* vorzustellen. Ferner handelt es sich dabei um eine klinische Studie, die der Präzisionsmedizin (personalisierten Medizin) endlich zu einem höhe-

ren Evidenzgrad verhilft. Denn vor Kurzem wurde nachgewiesen, dass die Zahl der randomisierten klinischen Studien trotz einer spektakulären Zunahme der Publikationen über Präzisionsmedizin gleich geblieben und somit auf einem extrem niedrigen Stand stagniert ist [7]. Das ungleiche Verhältnis zwischen Artikeln, die keine Originalartikel sind (Editorials, Kommentare usw.), und klinischen Studien befeuert mit Sicherheit die Skepsis der Fachärzte für Allgemeine Innere Medizin, ob die Präzisionsmedizin tatsächlich klinisch anwendbar ist. Daher ist eine in der klinischen Praxis anwendbare Präzisionsmedizin erforderlich, die auf evidenzbasierten Daten wie denen aus der oben genannten Studie gründet. Die Studie verdeutlicht ferner, dass die Präzisionsmedizin zu weniger Behandlungen führen kann, wodurch zwei häufig als gegensätzlich betrachtete Konzepte wie die Präzisionsmedizin und «less is more» miteinander verbunden werden [8].

Verdankung

Die Autoren danken Frau Anne Lichtschlag für ihr aufmerksames Lektorat.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, Falkson G. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis – an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:3486–92.
- Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1939–47.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111–21.
- Wong WB, Ramsey SD, Barlow WE, Garrison LP Jr, Veenstra DL. The value of comparative effectiveness research: projected return on investment of the RxPONDER trial (SWOG S1007). *Contemp Clin Trials*. 2012;33:1117–23.
- Guessous I, Mooser V, Fellay J, Bochud M, Simeoni U, Unger S, et al. Genomic medicine: the challenges of information in clinical practice. *Rev Med Suisse*. 2016;12(537):1838–44.
- <https://www.leenaards.ch/projet/cancer-colon-cache-adn-decouvrez-projet-laureat-de-lappel-sequencage-genome-humain/>
- Jaccard E, Cornuz J, Waeber G, Guessous I. Evidence-Based Precision Medicine is Needed to Move Toward General Internal Precision Medicine. *J Gen Intern Med*. 2018;33(1):11–2.
- Gaspoz JM. Smarter medicine: do physicians need political pressure to eliminate useless interventions? *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14125.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Idris Guessous
Service de médecine
de premier recours
Hôpitaux Universitaires
de Genève
4, rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Genève 14
idris.guessous[at]hcuge.ch