

# uPA/PAI-1 als prädiktiver Marker beim HR positiven und HER2 negativen Mammakarzinom

Vanessa Wieder<sup>1</sup>, Sandy Kaufhold<sup>1</sup>, Eva Johanna Kantelhardt<sup>1,2</sup>, Christoph Thomssen<sup>1</sup>, Martina Vetter<sup>1</sup> on behalf of the PiA-study

<sup>1</sup> Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

<sup>2</sup> Institut für Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

## Hintergrund und Zielsetzung:

- uPA/PAI-1: von Leitlinien empfohlener Prognosefaktor für nodal-negatives Mammakarzinom
- Untersuchung der prädiktiven Bedeutung von uPA/PAI-1 für den Effekt einer adjuvanten Chemotherapie bei HR+ / HER2- Mammakarzinom mit mittlerem Rezidivrisiko

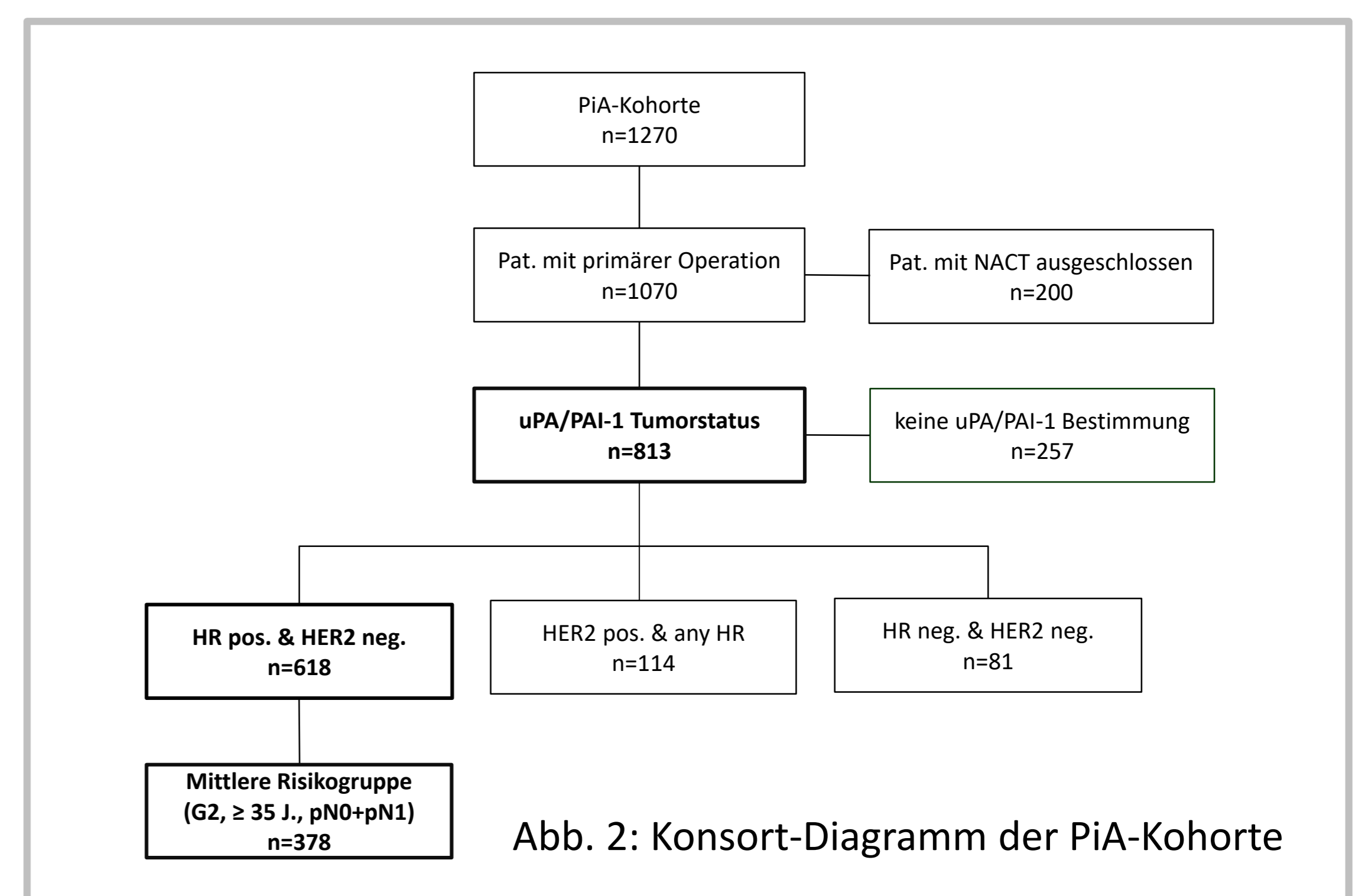
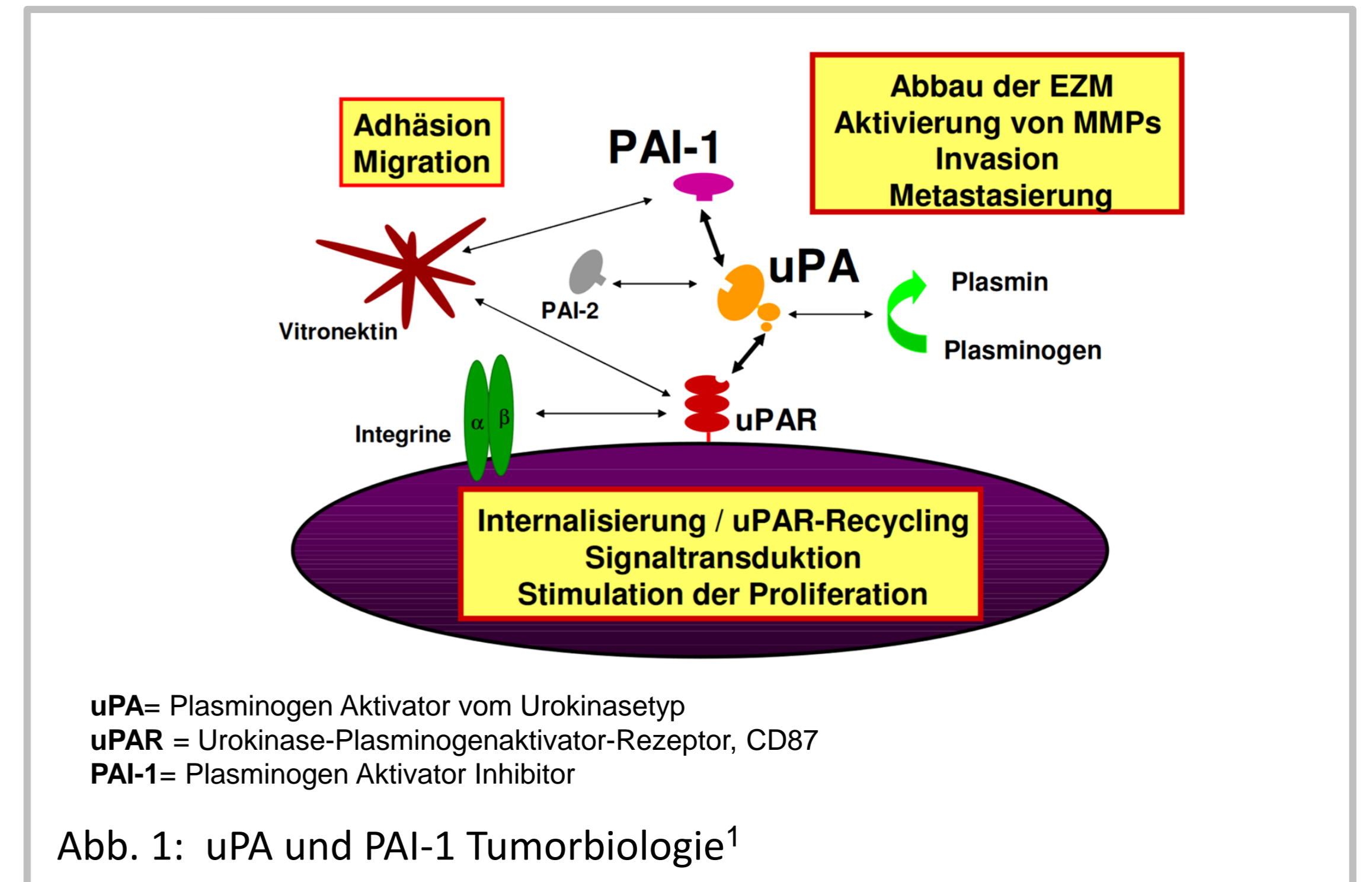
## Material und Methodik:

- prospektive, multizentrische PiA-Kohorte (PiA: Prognose im Alltag, NCT 01592825)
- Bestimmung der Konzentrationen von uPA und PAI-1 aus Tumorfriechgewebe (n=813) mittels ELISA (FEMTELLE®, BioMedica Diagnostics GmbH)
- Definition mittlere Risikogruppe (n=378): HR+, HER2-, G2, ≥35 J., pN0+pN1
- Endpunkte:
  1. Dichotomisierung in niedrigen und hohen uPA/PAI-1 Tumorstatus
  2. krankheitsfreies Intervall (Recurrence-free Interval, RFI) bei adjuvanter Chemotherapie und/oder alleiniger endokriner Therapie der Patientinnen
- mediane Nachbeobachtungszeit: 60,3 Monate (1-129)

Tab. 1: Ausgewählte klinische und pathologische Charakteristika der Patientinnen und Tumoren

| Parameter                    | uPA/PAI-1 Kohorte<br>n=813 (100%) | uPA/PAI-1 niedrig<br>n=306 (38%) | uPA/PAI-1 hoch<br>n=507 (62%) |
|------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>Alter</b>                 |                                   |                                  |                               |
| < 35 Jahre                   | 15 (100%)                         | 4 (26,7%)                        | 11 (73,3%)                    |
| 35 - 50 Jahre                | 180 (100%)                        | 71 (39,4%)                       | 109 (60,6%)                   |
| > 50 Jahre                   | 618 (100%)                        | 231 (37,4%)                      | 387 (62,6%)                   |
| <b>Histologischer Subtyp</b> |                                   |                                  |                               |
| Duktal                       | 648 (100%)                        | 221 (34,1%)                      | 427 (65,9%)                   |
| Lobulär                      | 122 (100%)                        | 72 (59,0%)                       | 50 (41,0%)                    |
| Andere                       | 43 (100%)                         | 13 (30,2%)                       | 30 (69,8%)                    |
| <b>Tumorgröße</b>            |                                   |                                  |                               |
| ≤ 2 cm                       | 418 (100%)                        | 164 (39,2%)                      | 254 (60,8%)                   |
| > 2 cm                       | 361 (100%)                        | 142 (35,9%)                      | 253 (64,1%)                   |
| <b>Nodalstatus</b>           |                                   |                                  |                               |
| pN0                          | 497 (100%)                        | 196 (39,4%)                      | 301 (60,6%)                   |
| pN1                          | 232 (100%)                        | 90 (38,8%)                       | 142 (61,2%)                   |
| ≥ pN1                        | 84 (100%)                         | 20 (23,8%)                       | 64 (76,2%)                    |
| <b>Grading</b>               |                                   |                                  |                               |
| G1                           | 93 (100%)                         | 42 (45,2%)                       | 51 (54,8%)                    |
| G2                           | 507 (100%)                        | 221 (43,6%)                      | 286 (56,4%)                   |
| G3                           | 213 (100%)                        | 42 (19,7%)                       | 171 (80,3%)                   |
| <b>IHC-Typen</b>             |                                   |                                  |                               |
| HR positiv and HER2 negativ  | 618 (100%)                        | 271 (43,9%)                      | 347 (56,1%)                   |
| HER2 positiv and any HR      | 114 (100%)                        | 20 (17,5%)                       | 94 (82,5%)                    |
| TNBC                         | 81 (100%)                         | 15 (18,5%)                       | 66 (81,5%)                    |

\*niedriger uPA/PAI-1 Tumorstatus: uPA und PAI-1 unterhalb der spez. Schwellenwerte  
 hoher uPA/PAI-1 Tumorstatus: uPA und / oder PAI-1 oberhalb der spez. Schwellenwerte  
 Schwellenwerte: uPA < 3ng/mg Gesamtprotein; PAI-1 < 14ng/mg Gesamtprotein



## Ergebnisse:

### A – ohne Chemotherapie

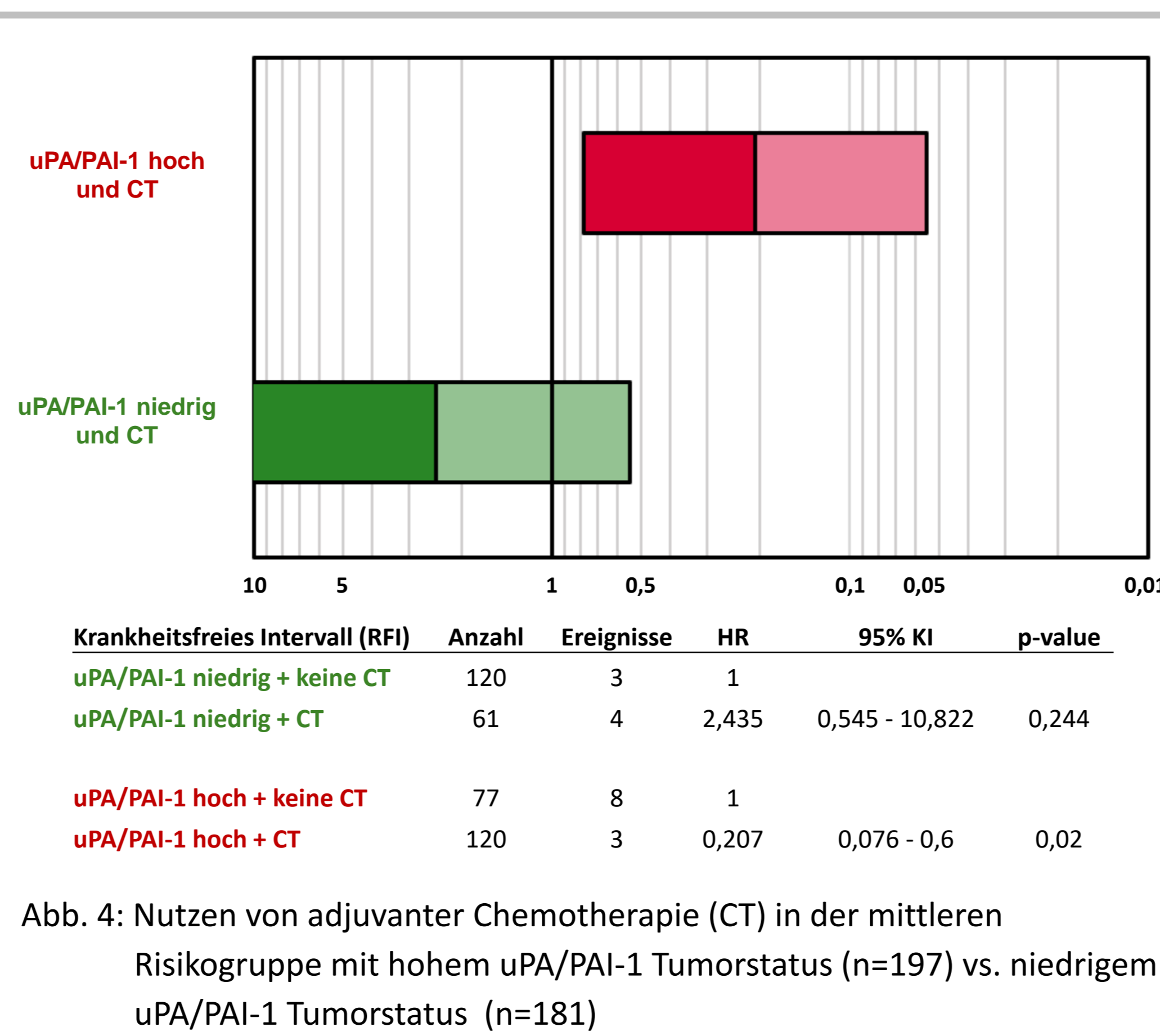
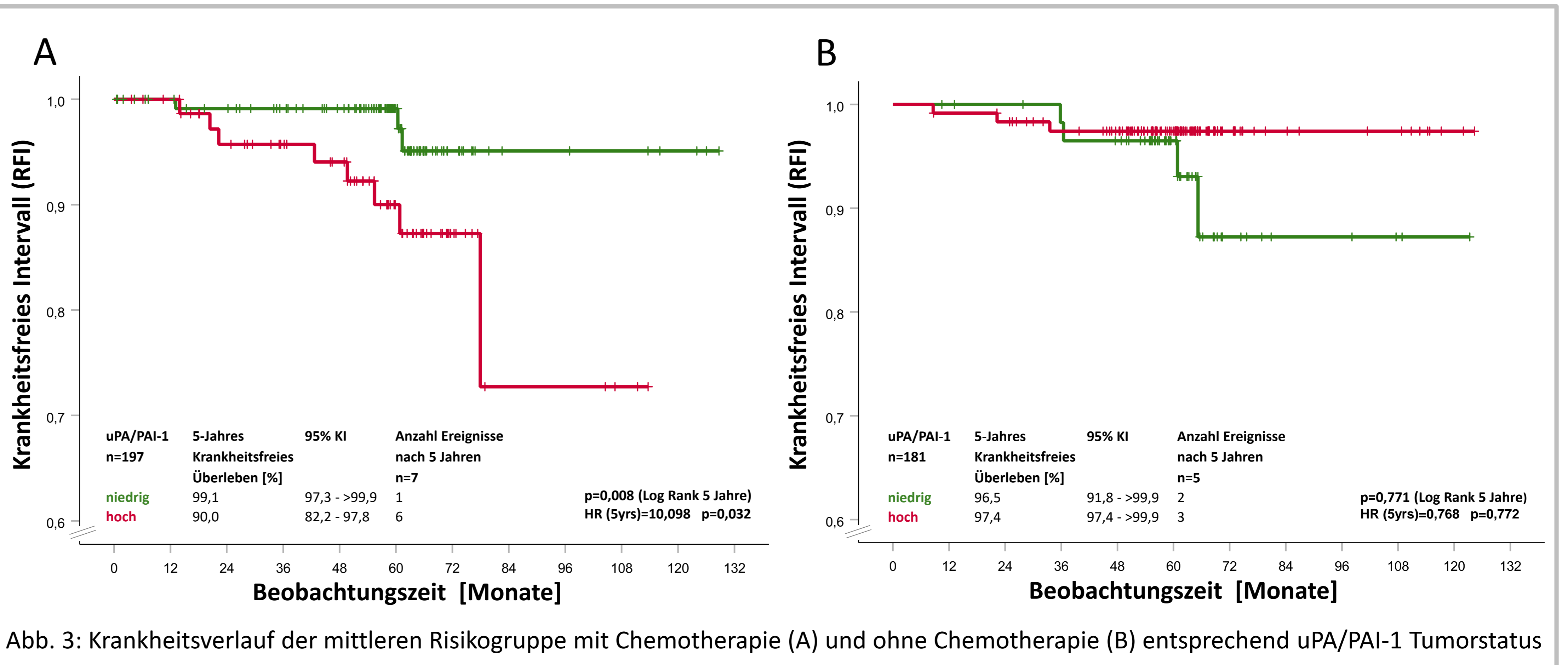
- Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 Tumorstatus ohne Chemotherapie (n=120)
- weniger als 1% mit RFI-Ereignis innerhalb von 5 Jahren
- Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1 Tumorstatus ohne Chemotherapie (n=77) mit signifikant höherem Risiko für ein RFI-Ereignis in gesamter Beobachtungszeit (adjustierte HR 4,27; 95% KI 1,132-16,124)

### B – mit Chemotherapie

- Patientinnen mit hohem uPA/PAI-1 Tumorstatus und Chemotherapie (n=120)
- 2,6% mit RFI-Ereignis gegenüber 3,5% bei Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1 Tumorstatus (n=61) und Chemotherapie
- signifikanter Nutzen von der adjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen der mittleren Risikogruppe mit hohem uPA/PAI-1 Tumorstatus (adjustierte HR 0,207, 95% KI 0,076-0,6)

## Zusammenfassung:

- Die Ergebnisse unterstreichen die Annahme, dass der uPA/PAI-1 Tumorstatus einen prädiktiven Marker für das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie darstellen könnte.



Tab.2: Univariate und Multivariate Analyse für 5-Jahres RFI bei HR+ und HER2- Patientinnen (n=618), adjustiert an uPA/PAI-1 Tumorstatus, Tumorgröße, Grading und Nodalstatus

| Parameter                    | Anzahl<br>n=618 | Ereignisse<br>n=34 | Univariate Analyse |              |         | Multivariate Analyse |              |         |
|------------------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------|---------|----------------------|--------------|---------|
|                              |                 |                    | HR                 | 95% CI       | p-value | HR                   | 95% CI       | p-value |
| <b>uPA/PAI-1 Tumorstatus</b> |                 |                    |                    |              |         |                      |              |         |
| niedrig                      | 271             | 8                  | 1                  |              |         | 1                    |              |         |
| hoch                         | 347             | 26                 | 2,733              | 1,234-6,510  | 0,013   | 2,413                | 1,076-5,410  | 0,033   |
| <b>Alter</b>                 |                 |                    |                    |              |         |                      |              |         |
| < 35 Jahre                   | 10              | 2                  | 1,620              | 0,397-6,615  | 0,501   |                      |              |         |
| ≥ 35 Jahre                   | 608             | 32                 | 1                  |              |         |                      |              |         |
| <b>Tumorgröße</b>            |                 |                    |                    |              |         |                      |              |         |
| < 2 cm                       | 335             | 10                 | 1                  |              |         | 1                    |              |         |
| ≥ 2 cm                       | 283             | 24                 | 3,274              | 1,522-7,044  | 0,002   | 2,347                | 1,054-5,225  | 0,037   |
| <b>Nodalstatus</b>           |                 |                    |                    |              |         |                      |              |         |
| pN0 and pN1                  | 567             | 25                 | 1                  |              |         | 1                    |              |         |
| > pN1                        | 51              | 9                  | 4,701              | 2,184-10,121 | <0,001  | 3,204                | 1,439-7,135  | 0,004   |
| <b>Grading</b>               |                 |                    |                    |              |         |                      |              |         |
| G1                           | 90              | 1                  | 1                  |              |         | 1                    |              |         |
| G2                           | 423             | 22                 | 4,901              | 0,659-36,441 | 0,120   | 4,305                | 0,577-32,106 | 0,154   |
| G3                           | 105             | 11                 | 10,355             | 1,337-80,219 | 0,025   | 7,345                | 0,942-57,285 | 0,057   |