

A. Scharl¹, A. Schneeweiss². ¹ Frauenklinik, Klinikum St. Marien, Amberg; ² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg.

31. Mai 2017

Klinische Wertigkeit von Genexpressionsprofilen beim Mammakarzinom

Nach den Daten des Robert-Koch-Instituts verbesserte sich die 5-Jahres-Überlebensrate von Mammakarzinom-Patientinnen in Deutschland von 1997 bis 2012 von 73% auf 86%: Das ist eine absolute Verbesserung um 1% pro Jahr bzw. in dem 15-Jahres-Zeitraum ein Gewinn von 18% (1). Diese Erfolgsgeschichte wurde insbesondere durch zunehmenden Einsatz und stetige Verbesserung der systemischen (neo-)adjuvanten Therapien erreicht. Diese sollen disseminierte Tumorzellen („dormant cells“) eliminieren, welche sich zu Metastasen auswachsen könnten. Die Indikation zu einer systemischen Therapie ist immer eine relative und fußt auf dem absoluten Gewinn, den eine Patientin erwarten kann. Dieser hängt vom individuellen Risiko ab. Niedriges absolutes Risiko bedeutet niedrigen Gewinn. Leider haben wir bis heute nur begrenzte Möglichkeiten, diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die eine bestimmte (neo)adjuvante Therapie (z.B. Chemotherapie) benötigen und bei denen sie auch wirkt. Hierzu dienen prognostische und prädiktive Faktoren.

Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren

Prognosefaktoren schätzen den Krankheitsverlauf für den Fall ein, dass keine Therapie erfolgt (natürlicher Krankheitsverlauf). Zunehmende Tumorgroße, Befall von Lymphknoten, junges Alter und hohes Grading erhöhen das Risiko. Hohe Expression der Hormonrezeptoren (Östrogenrezeptor (ER) und Progesteronrezeptor (PR)) sind Indikatoren für eine günstige Prognose. Eine Überexpression des Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) dagegen spricht für eine schlechtere Prognose. Ki67 ist ebenfalls ein immunhistochemisch nachweisbarer Parameter und gibt die Proliferationsaktivität des Tumors an. Je höher der Wert, desto ungünstiger die Prognose. Auf der Einschätzung der Prognose basiert die Entscheidung, welche Frau adjuvant behandelt werden soll. Klassische Prognosefaktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Biomarker wie ER oder HER2 haben neben der prognostischen v.a. auch eine prädiktive Bedeutung für das Ansprechen auf eine endokrine bzw. eine HER2-zielgerichtete Therapie.

Ein prädiktiver Faktor ist ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte, auch (neo-)adjuvante Therapie abschätzt. Er unterstützt die Entscheidung, womit behandelt werden soll (AGO 2017) (2).

Molekulare Subtypen

Für die Auswahl der adjuvanten Therapieoptionen hat es sich in den letzten Jahren eingebürgert, die Mammakarzinome nach der Expression bestimmter Gene in 4 molekulare Typen (sog. intrinsische Typen) einzuteilen: basal-like, HER2-angereichert, luminal A und luminal B. Dieses Klassifikationssystem beruht auf der statistischen Analyse der Cluster-Bildung von Genexpressionsdaten. Der Begriff intrinsische Subtypen wurde nach der Verwendung von intrinsischen Genen (Gene mit minimaler Variation innerhalb einer Tumorprobe aber maximaler Variation zwischen verschiedenen Patienten) geprägt. Der Luminal-A-Subtyp ist gekennzeichnet durch hohe Werte für die Expression von Genen, welche Hormonrezeptoren (HR) determinieren, während Luminal-B-Tumoren eine relevante, aber niedrigere Expression dieser HR-determinierenden Gene, aber eine höhere Expression von proliferations-assoziierten Genen aufweisen. Der HER2-angereicherte Typ weist die Expression von HER2-determinierenden Genen auf, während der Basal-like-Typ weder Hormon- noch HER2-Rezeptor-abhängige Gene exprimiert, aber Proliferations- und Invasivitäts-assoziierte Gene (3). Die verschiedenen intrinsischen Tumortypen sind mit spezifischen histologischen, klinischen, epidemiologischen und therapeutischen Merkmalen verbunden (4). Die Prognose der verschiedenen Kategorien intrinsischer Tumortypen unterscheidet sich sowohl im Hinblick auf kurzfristiges als auch langfristiges Überleben.

Aus der Genexpression resultiert ein definierter Phänotyp. Deshalb haben die intrinsischen Typen große Überlappungen mit den Tumortypen, die sich aus der Ausprägung von ER, PR, HER2 und Grading bzw. Proliferationsaktivität ergeben, allerdings keine komplette Übereinstimmung. Die Einteilung nach Immunhistochemie wird häufig mit dem Beiwort „-like“ bezeichnet (z.B. Luminal-A-like).

Diese Einteilung dient dazu, die Indikation für die Systemtherapie festzulegen. Luminal-A- und -B-Tumoren sind endokrin sensitiv; der HER2-Typ ist geeignet für eine Anti-HER2-Therapie; basal-like oder triple-negative Tumoren haben eine sehr schlechte Prognose und sind nur einer Chemotherapie zugänglich (Tab. 2) (2, 3, 5).

Bei Tumoren vom basal-like- und HER2-angereicherten Typ besteht die Indikation zur Chemo- bzw. zusätzlichen Anti-HER2-Therapie. Bei Luminal-A-Tumoren wird eine rein endokrine Therapie als ausreichend erachtet, während bei Luminal-B-Tumoren zusätzlich zur endokrinen eine Chemotherapie indiziert ist (3, 5).

Klinischer Bedarf für zusätzliche tumorbiologische Faktoren

Die Diskriminierung zwischen Luminal-A- und Luminal-B-Tumoren (endokrine plus Chemotherapie) ist kritisch und mit den herkömmlichen Prognose- und Prädiktionsparametern nur begrenzt möglich, sodass weitere tumorbiologische Faktoren herangezogen werden. In den letzten Jahren wurden verschiedene Biomarker hinsichtlich ihrer Wertigkeit für eine Präzisierung der Behandlungsindikation für eine Chemotherapie getestet. Sie sollen dabei helfen, die Prognose von Tumoren und damit auch die Indikation zur Chemotherapie zusätzlich zur endokrinen Therapie abzuschätzen (2, 3, 6). Im folgenden Abschnitt werden die Biomarker Urokinase-Plasminogen-Aktivator/Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (uPA/PAI-1) sowie Genexpressionsprofile besprochen. Klinische Bedeutung haben sie derzeit nur für luminaire Tumoren, um die Indikation für eine rein endokrine und eine kombiniert endokrine und Chemotherapie abzugrenzen.

Sie geben Informationen über die Aggressivität eines Tumors und ggf. auch über die Sensitivität gegenüber einer Chemotherapie. Die klassischen Prognosefaktoren wie Tumorgroße und Nodalstatus behalten aber ihre klinische Bedeutung und sind für die Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Chemotherapie weiterhin höchst relevant. Unabhängig von der Tumorbilogie hat z.B. ein kleiner Tumor von wenigen Millimetern Durchmesser (pT1a) ohne Lymphknotenbefall eine günstige Prognose, so dass auch eine sich aus den in der Folge dargestellten Biomarkern ableitende aggressive Tumorbilogie nicht notwendigerweise eine Indikation zur Chemotherapie darstellt.

uPA und PAI-1

Der klinische Wert von uPA/PAI-1 als prognostischer Biomarker wurde in mehreren retrospektiven und prospektiven Studien getestet. Diese Proteolysefaktoren sind unabhängige und -potente prognostische und prädiktive Parameter. Sie gehören zu den am besten evaluierten Biomarkern und können solche N0-Patientinnen identifizieren, denen man Nebenwirkungen und Kosten der Chemotherapie ersparen kann. Die Validierung in zwei prospektiven Studien zeigte, dass nodalnegative Patientinnen mit niedrigen Werten auch ohne adjuvante Chemotherapie eine hohe Überlebenschancen aufweisen und dass bei hohen Werten durch eine adjuvante Chemotherapie das rezidivfreie Überleben verbessert wird. Derzeit werden uPA und PAI-1 in zwei randomisierten prospektiven Studien (NNBC-3- und WSG-PlanB-Studie) weiter untersucht. Die WSG-Studie vergleicht auch den prognostischen und prädiktiven Wert von uPA/PAI-1 mit dem von Oncotype DX[®]. Die Bestimmung benötigt aber frisches Tumorgewebe, was die praktische Anwendung erschwert (2, 6, 7).

Sowohl in den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO als auch in den Leitlinien der European Group on Tumor Markers (EGTM) wird die Kombination von uPA/PAI-1 mit etablierten Prognosefaktoren als geeignet angesehen, um diejenigen Patientinnen mit ER-positiven, HER2-negativen und nodalnegativen Karzinomen zu identifizieren, die nicht von einer Chemotherapie profitieren (2, 6).

Expressionsanalysen (Multigen-Assays, Gensignaturen)

Genexpressionsanalysen messen die Aktivierung bestimmter Gene, insbesondere solcher, die für die Expression von Hormonrezeptoren und HER2, für die Proliferationsaktivität und die Invasivität verantwortlich sind und wollen daraus Abschätzungen zu Prognose und Prädiktion ableiten. Die nachfolgend beschriebenen Tests umfassen Gene mit verwandter Funktion, wie Proliferation oder ER-Expression, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der spezifischen Art von gemessenen Genen. Der gemeinsame Nenner aller Assays sind die Proliferationsgene. Vermutlich hat die Gruppe der Proliferations-assoziierten Gene den größten Einfluss auf die Messung der Prognose (3, 5). Relevant sind diese Tests nur für lumbinale, also Hormonrezeptor-positive und HER2-negative Tumoren.

MammaPrint[®] beruht auf einer 70-Gen-Signatur und wird an Frischmaterial durchgeführt. Oncotype DX[®] misst 21 und EndoPredict[®] 11 Gene. Beide werden an formalinfixiertem Gewebe auf mRNA-Ebene mittels quantitativer Real-Time-Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) durchgeführt. Prosigna[®] testet die Expression von 50

Genen durch direkte Hybridisierung am formalinfixierten Gewebematerial.

Tab. 1: Klassische Prognosefaktoren beim Mammakarzinom.

Etablierte, klinisch relevante Faktoren

- Tumorgroße
- Lymphknotenstatus
- Histologischer Subtyp (kolloid, muzinös, tubulär etc.)
- Grading
- Alter
- Einbruch in Blut- und Lymphgefäße
- BMI
- Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus
- HER2-Status
- uPA/PAI-1
- Proliferationsmarker (z.B.Ki67)

Tab. 2: Molekularer Subtyp und Therapieempfehlungen St. Gallen 2013 (nach (5)). ER=Ö PR=Progesteronrezeptor: positiv, falls ER und/oder PR \geq 1% Tumorzellen positiv; HER2-positiv, falls immunhistochemisch 3+ oder FISH/CISH-positiv; G=histologischer Differenzierungsgrad (Grading); Ki67=immunhistochemischer Marker der Proliferationsaktivität CT=Chemotherapie; T=Trastuzumab

Subtyp	Luminal A	Luminal B		HER2-positiv Non luminal	triple-negativ duktal
		HER2-negativ	HER2-positiv		
ER/PR	hoch positiv	positiv	positiv	negativ	negativ
HER2	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ
Ki67/G	niedrig \leq 20% / G1	hoch > 20% / G3	-	-	-
Häufigkeit (%)	ca. 65		ca. 10	ca. 10	ca. 15
Therapie	ET*	ET + CT	CT + T + ET	CT + T	CT

**Ausnahme: fortgeschrittene Erkrankung \geq 4 LK+*

Diese Tests wurden bisher alle retrospektiv an Archivmaterial aus prospektiv randomisierten Studien evaluiert (sog. prospektiv-retrospektive Evidenz). Für MammaPrint® und Oncotype DX® liegen auch Ergebnisse prospektiver Studien vor (2, 6). Eine Übersicht über die im Folgenden besprochenen molekularen Tests zeigen, adaptiert an die Empfehlungen der AGO, die Tabellen 3a und 3b.

Oncotype DX®

Der Oncotype DX®-Test misst 16 prognostische/prädiktive und 5 Referenzgene. Auf dem Expressionsniveau der Gene basiert ein Recurrence-Score (RS), der das Risiko einer Metastasierung nach 10 Jahren für eine mit Tamoxifen behandelte Patientin mit ER-positivem Karzinom angibt. Der RS teilt neu diagnostizierte Mammakarzinome in 3 verschiedene Risiko-Gruppen ein (RS < 18: niedriges Risiko, 51% der Patientinnen, mittleres Metastasenrisiko innerhalb 10 Jahren 6,8%; RS 18-31: mittleres Risiko, 22% der Patientinnen, Metastasenrisiko 14,3%; RS > 31; 27% der Patientinnen, Metastasenrisiko 31%). Die klinische Validierung erfolgte prospektiv-retrospektiv an mit Tamoxifen bzw. Tamoxifen plus Chemotherapie behandelten Patientinnen mehrerer prospektiver Studien (NSABP B-14, NSABP B-20, ECOG 9127, SWOG 8814, ATAC). Für die Analysen stand allerdings nur von einem kleineren Teil (je nach Studie zwischen 14% bis 40%) der Patientinnen Archivmaterial zur Verfügung (2, 3, 6, 8). Eine Metaanalyse mehrerer Studien kam zu dem Schluss, dass auf der Basis von Oncotype DX® im Vergleich zur Indikationsstellung mittels traditioneller Faktoren ca. 50% der Patientinnen die Chemotherapie erspart und bei ca. 16% eine zusätzliche Chemotherapie empfohlen würde (9). Aber aus diesen Studien sind keine Follow-up-Daten verfügbar, so dass die Auswirkungen dieser Entscheidungen auf das Schicksal der Patientinnen nicht bekannt sind und der tatsächliche Nutzen für die Patientinnen nicht eingeschätzt werden kann.

In einer retrospektiven Populationsstudie aus der SEER-Datenbank mit ca. 43.000 Patientinnen wurde bestätigt, dass Oncotype DX® unterschiedliche Risikogruppen bei nodalnegativen und nodalpositiven (1-3 befallene Lymphknoten) diskriminieren kann. Die Brustkrebs-spezifische Mortalität (BCSM) betrug bei N0 0,4%, 1,4% und 4,4% für Patientinnen mit einem RS von < 18, 18-30 und > 30. Bei N+ lag die entsprechende BCSM bei 1,0%, 2,3% und 14,3% (10).

In einem Teilergebnis einer prospektiven Studie (TAILORx-Studie) wurde gezeigt, dass ausschließlich endokrin behandelte Frauen mit Lymphknoten-negativen, luminalen Erkrankungen und einem RS von \leq 10 eine exzellente Prognose haben (Rezidivfreiheit nach 5 Jahren 93,8%, 5-Jahres-Gesamtüberleben 98,0%) (11). Die anderen Teil-ergebnisse der Studie (Chemotherapie + endokrine Therapie bei RS > 25; Randomisation zwischen endokriner Therapie bzw. Chemotherapie + endokrine Therapie bei RS von 11-25) sind noch nicht bekannt. In einer weiteren prospektiven Studie (WSG-PlanB) wurden Patienten mit luminalen Tumoren und befallenen Lymphknoten oder N0 mit zusätzlichen Risikofaktoren (T2, G2/3, hohes uPA/PAI-1 oder Alter < 35 Jahre) untersucht. Das 3-jährige krankheitsfreie Überleben für Patientinnen mit RS < 11 war mit alleiniger endokriner Therapie 98% (12). Die bisherigen Ergebnisse der prospektiven Studien zeigen also nur, dass Patientinnen mit einem RS unter 11 tatsächlich eine günstige

Prognose haben und keiner Chemotherapie bedürfen. Ob auch die Einteilung der Gruppen mit höherem Risiko korrekt ist, ist bisher nicht in prospektiven Studien nachgewiesen. Insbesondere wäre wichtig, prospektive Daten zur Notwendigkeit und Effektivität einer Chemotherapie in der mittleren Risikogruppe zu haben. Bemerkenswert ist, dass für die prospektiven Studien andere Risikodefinitionen verwendet wurden, als sie für den klinischen Einsatz bisher definiert wurden.

Der Wert von Oncotype DX® zur Vorhersage von späten Fernmetastasen nach mehr als 5 Jahren ist aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse unklar (13, 14).

Tab. 3a: Zusammenfassung der Studienergebnisse zu den hier besprochenen Gensignaturen (abgeleitet von AGO 2017).
qRT-PCR=quantitative Echtzeit-PCR;
ER+=Östrogenrezeptor-positiv; HER2-=HER2-negativ

Vergleich der Assays für Genexpressionsanalysen				
Assay	70-Gensignatur MammaPrint®	21-Gen-Recurrence Score Oncotype DX®	8-Gensignatur EndoPredict®	PAM50 Prosigna®
Hersteller	Agendia	Genomic Health	Sividon Diagnostics	Nanostring
Gewebematerial	frisch gefrorenes Gewebe	formalinfixiertes, paraffineingebettetes Gewebe	formalinfixiertes, paraffineingebettetes Gewebe	formalinfixiertes, paraffineingebettetes Gewebe
Technik	Microarrays für RNA	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
untersuchte Population	N-/+, < 61 Jahre	N-/+, ER+*, endokrin behandelt	N-/+, ER+ HER2-, (prä-) postmenopausal, endokrin behandelt	N-/+, ER+ HER2-, postmenopausal endokrin behandelt
Prognose nach 5 Jahren (Spätrezidive)	nicht separat getestet	nein	ja	ja
prädiktiv (Vorteil der Chemotherapie)	ja	ja	nein	nein
prospektive-retrospektive Evidenz (% der eingeschlossenen Patientinnen)	Multizentrische Validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%) GEICAM 8 (45%) ATAC (10%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)
prospektive Evidenz	MINDACT (N0, N1)	TAILORx (N0, low risk, RS < 11) PlanB (N0, high risk/N+)	nein	nein

**Studien vor der HER2-Testung, daher können HER2-positive Tumoren eingeschlossen sein*

Retrospektive Analysen prospektiver Studien (NSABP B-20 und SWOG-8814) sprechen dafür, dass Oncotype DX[®] möglicherweise auch einen prädiktiven Wert hat. In diesen beiden Studien profitierten Patienten mit einem RS ≥ 31 , aber nicht diejenigen mit einem RS von ≤ 18 von der Zugabe von Chemotherapie zur endokrinen Therapie (15). Eine prospektive Validierung dieser Befunde steht aus.

Die Ergebnisse aller oben genannten Studien deuten darauf hin, dass N0-Patientinnen und solche mit 1-3 positiven Lymphknoten mit niedrigen RS-Werten eine gute Prognose haben und von einer adjuvanten Chemotherapie nicht signifikant profitieren. Oncotype DX[®] kann in Ergänzung zu etablierten Faktoren zusätzliche Informationen zur Prognose und zum Wert einer adjuvanten Chemotherapie geben (2, 6).

MammaPrint[®]

Dieser 70-Gen-Assay wurde 2002 entwickelt, um gezielt solche Patienten zu identifizieren, die ein niedriges 5-Jahres-Metastasierungsrisiko haben. Der Test unterteilt in ein Hoch- und Niedrig-risikokollektiv.

Der prognostische Wert für Lymphknoten-negative und Lymphknoten-positive Patienten wurde in mehreren retrospektiven Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren und mehr und zusätzlich in einer prospektiven Evaluation gezeigt (16, 17). Außerdem wurde in einer retrospektiven Analyse nachgewiesen, dass bei Hochrisikopatientinnen eine Chemotherapie die Prognose verbessert, während sie bei Niedrigrisikopatientinnen keinen Effekt hat (18).

Ergebnisse der prospektiv randomisierten MINDACT-Studie wurden kürzlich publiziert (19). Diese Studie zeigte, dass die prognostische Einschätzung durch MammaPrint[®] derjenigen durch konventionelle klinische Kriterien überlegen ist. Patientinnen mit aufgrund klinischer Kriterien hohem, aber im MammaPrint[®] niedrigem Risiko, hatten unabhängig vom Einsatz einer Chemotherapie eine günstige Prognose mit einem metastasenfremden Überleben nach 5 Jahren von 94,7%. Ein Einsatz von Chemotherapie wurde in der Studie um 14% vermindert. Wären alle Studienpatientinnen analog zur Einschätzung mit MammaPrint[®] behandelt worden, wäre Chemotherapie um 46% weniger angewendet worden.

Wegen der aufgeführten Studien-ergebnisse wird MammaPrint[®] sowohl als prognostischer als auch als prädiktiver Assay angesehen. Der Test hat das Potenzial, die Patientinnen mit pN0- und pN1a-Stadium (1 bis 3 befallene Lymphknoten), die trotz ungünstiger klassischer Prognosefaktoren auch ohne Chemotherapie eine gute Prognose haben, von denjenigen zu trennen, deren Prognose durch eine Chemotherapie noch weiter verbessert werden kann (2, 6).

Tab. 3b: Verschiedene Studien haben den prognostischen Wert von Oncotype DX[®] und

MammaPrint® untersucht. Die Prognose in der Niedrigrisikogruppe ist für beide Tests sehr gut innerhalb von 5 Jahren. Längere Beobachtungszeiten fehlen. 5-J-DFS=5-Jahres-krankheitsfreies Intervall

Prospektiv-randomisierte Studien			
Studie	TailorX (Oncotype DX®)	PlanB (Oncotype DX®)	MINDACT (MammaPrint ®)
Nachbeobachtungszeit	median 69 Monate	5-J-DFS	median 60 Monate
Anteil Niedrigrisikogruppe (prinzipiell für Chemotherapie geeignete Studienpopulation)	16%	15,3%	23,2% (hohes klinisches und niedriges genomisches Risiko)
Häufigkeit der Nichtdurchführ- barkeit des Tests	Nicht angegeben	19,4%	26%
Anteil intermediäre Risikogruppe (gilt nur für Oncotype DX®)	67,3%	60,4%	Nicht angegeben

Prosigna®

Der Prosigna®-Test (früher PAM50) misst die Expression von 50 Genen auf mRNA-Ebene. Die Ergebnisse werden als Score auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Der Test unterteilt N0-Patientinnen in Gruppen mit niedrigem (0-40), mittlerem (41-60) und hohem Risiko (61-100). N+ Patientinnen werden in Kollektive mit niedrigem (0-40) oder hohem Risiko (41-100) gruppiert.

Die prognostische Potenz wurde bei ER-positiven postmenopausalen N0 und N+ (1-3 Lymphknoten) Patientinnen mit einer endokrinen Therapie in zwei unabhängigen prospektiv-retrospektiven Studien und in einer gemeinsamen Analyse dieser Studien bestätigt (20). Auch der prognostische Wert bei mit adjuvanter Chemotherapie behandelten Lymphknoten-positiven Patientinnen wurde in zwei prospektiv-retrospektiven Studien untersucht (21, 22). Der Anteil der Gewebeproben der prospektiven Studien, welcher in der retrospektiven Analyse untersucht wurde, lag zwischen 16% und 66%.

Darüber hinaus zeigte eine Studie, dass Prosigna® das Potenzial hat, um das Risiko für späte Rezidive nach adjuvanter endokriner Therapie vorherzusagen und dabei Oncotype DX® überlegen ist (23).

Diese Studienergebnisse sprechen dafür, dass Prosigna® zusammen mit den klassischen

Prognosefaktoren bei Patientinnen mit N0 oder N1a (1-3 Lymphknoten) einen prognostischen Wert hat und bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie hilfreich sein kann (2, 6).

EndoPredict®

EndoPredict® misst die Expression von 11 Genen. EPclin® wird vom Endo-Predict® abgeleitet, indem Nodalstatus und Tumorgröße in einen integrierten diagnostischen Algorithmus für klinische Entscheidungen eingearbeitet wurde (24). Die unabhängige prognostische Bedeutung von EndoPredict® wurde in mehreren prospektiv-retrospektiven Analysen von endokrin behandelten und bei Nodalbefall auch mit Chemotherapie behandelten Patientinnen untersucht (22, 25). Außerdem wurde gezeigt, dass EndoPredict® bei Patientinnen mit 5-jähriger endokriner Therapie ein Subkollektiv mit geringem Risiko für späte Metastasen identifizieren kann (26, 27).

Diese Studienergebnisse sprechen dafür, dass EndoPredict® zusammen mit den klassischen Prognosefaktoren bei Patientinnen mit N0 oder N1a (1-3 Lymphknoten) prognostischen Wert hat und bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie hilfreich sein kann (2, 6).

Schlussfolgerung

Multigen-Assays haben einen neuen Zugang zur Klassifikation von Mammakarzinomen geschaffen. Die molekulare Phänotypisierung des Mammakarzinoms in 4 Hauptklassen (luminal A und B, HER2-angereichert, basal-like) wurde mit unterschiedlichen Ansätzen verifiziert, inkl. Genexpressionsanalysen und genetischen und epigenetischen Studien, und kann als etabliert gelten. Darüber hinaus haben sie unser Arsenal an prognostischen und prädiktiven Faktoren erweitert. Die wichtigste Intention war die Verbesserung der Prognose-Voraussage, um die Überbehandlung zu vermindern, d.h. die Durchführung von Chemotherapie bei Patientinnen mit ungünstigen klassischen Prognosefaktoren, aber tatsächlich günstiger Prognose. Je geringer das Rückfall- bzw. Metastasierungsrisiko, desto ungünstiger wird die Bilanz von Vorteil und Nachteil einer Chemotherapie. Genauso bedeutsam ist aber die Prädiktion. Die Durchführung einer Chemotherapie bei ungünstiger Prognose ist nur dann vorteilhaft, wenn dadurch die Prognose auch verbessert werden kann, also der Tumor auf die Therapie anspricht (28).

Die aufgeführten Studienergebnisse sprechen dafür, dass die besprochenen Gensignaturen zusammen mit den klassischen Prognosefaktoren bei Patientinnen mit N0 oder N1a (1-3 Lymphknoten) prognostischen Wert haben und bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie helfen können (2, 6). Die Konkordanz der Ergebnisse der unterschiedlichen Tests ist aber gering. Übereinstimmende Resultate bei allen hier angeführten Biomarkern werden nur in etwa 40% gefunden (29). Daher wird davon abgeraten, bei derselben Patientin mehrere dieser Tests durchzuführen.

Die Tests sind nicht geeignet, als alleiniges Entscheidungskriterium für die Indikation zur Chemotherapie zu dienen. Klinische Parameter sind ein wichtiger Bestandteil der Risikoeinschätzung. Die Signaturen sollten nur bei ausgewählten Patientinnen angewandt werden, wenn alle anderen Kriterien keine Therapieentscheidung zulassen. Nachweise, dass eine Signatur auch prädiktive Aussagen zulässt, also voraussagen kann, dass eine Chemotherapie zu einer Verbesserung der Prognose führt, liegen nur für Oncotype DX® und MammaPrint®

vor (2, 6).



Prof. Dr. med. Anton Scharl

Klinikum St. Marien, Amberg
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
Mariahilfbergweg 7
92224 Amberg

Tel.: 09621/38-1371

ABSTRACT

A. Scharl¹, A. Schneeweiss²

¹ Frauenklinik, Klinikum St. Marien, Amberg

² Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Heidelberg

The use of systemic (neo)adjuvant therapies led to a significant improvement in the survival rate in breast cancer. The indication depends on the individual risk. Prognostic and predictive factors are used to assess risk and to select therapy. In particular, the indication for chemotherapy in addition to the endocrine treatment of hormone receptor-positive and HER2-negative tumors is critical and is only possible to a limited extent with the conventional prognostic and predictive parameters, so that further tumor-biologic factors are used. The most important intention is to reduce the over-treatment, i.e. the conduct of chemotherapy in patients with unfavourable classical prognostic factors, but actually favourable prognosis. The proteolysis factors uPA/PAI-1 in combination with the established prognostic factors are suitable in nodal negative carcinomas for identifying patients who do not benefit from chemotherapy. Furthermore, gene expression analyses have expanded our arsenal of prognostic and predictive factors. The available study results suggest that the gene signatures (MammaPrint[®], Oncotype DX[®], EndoPredict[®], and Prosigna[®]), together with the classic prognostic factors can help in the decision for or against chemotherapy in patients with N0 or N1a (1-3 lymph nodes). However, the consistency of the results of the different tests is low. It is therefore not recommended to perform several of these tests in the same patient. The tests are not suitable as the sole decision criterion for the indication for chemotherapy. Clinical parameters are an important part of the risk assessment. The signatures should only be used in selected patients, if all other criteria do not permit a therapy decision.

Keywords: breast cancer, (neo)adjuvant therapies, gene signatures as prognostic and predictive factors