

Genanalysen – bieten sie Möglichkeiten für eine personalisierte Therapie?

Professor Sara Y. Brucker, Schriftleiterin Zeitschrift *Senologie*, Ärztliche Direktorin am Forschungsinstitut für Frauengesundheit der Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Neben lokalen therapeutischen Maßnahmen (Operation, Bestrahlung) kommen bei der Behandlung von Brustkrebs systemische, also medikamentöse Therapien zum Einsatz (endokrine Therapie, HER2-zielgerichtete Therapie und Chemotherapie). Jede Therapie hat spezifische Nebenwirkungen. Zugleich ist der absolute Nutzen einer Therapie vom individuellen Rezidiv-Risiko einer Patientin abhängig. Mit anderen Worten: Patientinnen mit hohem Risiko werden eher dazu bereit sein, die Nebenwirkungen einer systemischen Behandlung in Kauf zu nehmen als Patientinnen mit geringem Risiko.

Vor diesem Hintergrund schätzen *prognostische* Biomarker den Krankheitsverlauf ein und beantworten die Frage, *wer* eine systemische Behandlung benötigt. *Prädiktive* Faktoren hingegen dienen zur Abschätzung der Effektivität einer spezifischen Therapie und sagen uns, *welche* Therapie die richtige ist. Allen Biomarkern ist zudem gemeinsam, dass sie im Kontext der jeweiligen Krankheitssituation interpretiert werden müssen. Klassische prognostische Faktoren sind beispielsweise Tumorgöße und Lymphknotenbefall.

Der Hormonrezeptor- und HER2-Status haben zudem prädiktive Relevanz für das Ansprechen der antiendokrinen und zielgerichteten Therapie. Allerdings ordnen die klassischen Kriterien, den größten Teil der Patientinnen in eine mittlere Risikokategorie (hormonrezeptor-positiv, nodal-negativ) ein. Diese Patientinnen erhalten zumeist eine nebenwirkungsreiche Chemotherapie. Tatsächlich profitieren von dieser aufgrund der relativ guten Prognose aber nur 5% der Patientinnen der mittleren Risikokategorie. Gensignaturen könnten helfen herauszufinden, wer tatsächlich eine Chemotherapie benötigt.

Der 21-gen-Recurrence Score (OncoType-DX) ist ein kommerziell erhältlicher Test, welcher mittels quantitativer Real-Time-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) die Expression von 21 Genen misst und hieraus einen „Score“ (0-100) errechnet. Er wird an Formalin-fixiertem und Paraffin-eingebettetem (FFPE) Primärtumor-Gewebe in einem US-amerikanischen Zentrallabor durchgeführt. Die prognostische Bedeutung von OncoType-DX wurde retrospektiv für hormonrezeptor-positive, nodal-negative und nodal-positive (1-3 befallene Lymphknoten) Patientinnen, die eine endokrine Therapie erhalten, validiert [1, 2]. Zudem ist der Recurrence Score prädiktiv für das Ansprechen auf eine Chemotherapie mit CMF beziehungsweise FAC [3]. Da die Validierung an Archivmaterial großer multizentrischer prospektiver Studien (NSABP-B14, NSABP-B20, SWOG 8814) erfolgte, wird er von den ASCO 2007 Tumormarkeleitlinien empfohlen.

Die Amsterdamer 70-Gene-Signatur (MammaPrint) ist ebenfalls kommerziell erhältlich. Sie unterteilt Brustkrebspatientinnen in eine gute („good“) und eine schlechte („poor“) Risikogruppe. Die prognostische Aussagekraft der Gensignatur wurde in mehreren retrospektiven Studien validiert [4-6]. In der Niedrigrisiko-Gruppe zeigte sich nur ein geringer Zusatznutzen durch eine adjuvante Chemotherapie. Mittlerweile ist der Test auch für FFPE Gewebe verfügbar, eine Bestätigung der prognostischen Wertigkeit steht hier allerdings aus.

EndoPredict ist ein weiteres qRT-PCR basiertes Verfahren, welches an FFPE-Archivmaterial großer prospektiver Studien (ABCSG-6, ABCSG-8) validiert wurde [7]. Zusammen mit den klassischen Prognosefaktoren Tumorgöße und Nodalstatus identifiziert er bei ER-positiven/HER2-negativen Patientinnen eine Untergruppe mit sehr guter Prognose, die potenziell keiner weiteren adjuvanten Systemtherapie bedarf.

Die Verwendung prädiktiver Marker kann zur Unterlassung einer potentiell notwendigen Therapie führen. Der klinische Nutzen muss daher auf höchstem Evidenzniveau abgesichert sein. Da Ergebnisse aus prospektiv randomisierten Studien noch ausstehen, empfiehlt die Organkommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) den routinemäßigen Einsatz von Multigenanalysen derzeit nicht. **Zudem gelten folgende Fragen als ungelöst:**

- Sind die sehr kleinen Gewebemengen, anhand derer die Tests durchgeführt werden, repräsentativ für die Biologie der gesamten Erkrankung?
- Kann eine zuverlässige Qualität bei routinemäßiger Bestimmung in mehreren Labors erreicht werden?
- In welchem Verhältnis stehen die Kosten von Multigenanalysen und deren notwendiger Qualitätssicherung zum Nutzen?

Derzeit wird in der prospektiv randomisierten MINDACT Studie überprüft, inwieweit MammaPrint diejenigen Patientinnen identifiziert, denen eine adjuvante Chemotherapie erspart werden kann. Mehrere große prospektive Studien (ADAPT, TailorX, PlanB) untersuchen die Bedeutung von OncoType-DX für den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie. Erste Ergebnisse dieser Studien werden in 2015 erwartet. Bis dahin sollte außerhalb klinischer Studien der Einsatz der genannten Verfahren dem begründeten Einzelfall, beispielsweise zu Beratungs- und Aufklärungszwecken, vorbehalten sein.

Berlin, 19. Juni 2014 – Es gilt das gesprochene Wort.

Literatur

1. Paik, S, Shak, S, Tang, G, Kim, C, Baker, J, Cronin, M, Baehner, FL, Walker, MG, Watson, D, Park, T, Hiller, W, Fisher, ER, Wickerham, DL, Bryant, J and Wolmark, N, *A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer*. N Engl J Med, 2004. **351**(27): p. 2817-26.
2. Albain, KS, Barlow, WE, Shak, S, Hortobagyi, GN, Livingston, RB, Yeh, IT, Ravdin, P, Bugarini, R, Baehner, FL, Davidson, NE, Sledge, GW, Winer, EP, Hudis, C, Ingle, JN, Perez, EA, Pritchard, KI, Shepherd, L, Gralow, JR, Yoshizawa, C, Allred, DC, Osborne, CK, Hayes, DF and Breast Cancer Intergroup of North, A, *Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 55-65.
3. Paik, S, Tang, G, Shak, S, Kim, C, Baker, J, Kim, W, Cronin, M, Baehner, FL, Watson, D, Bryant, J, Costantino, JP, Geyer, CE, Jr., Wickerham, DL and Wolmark, N, *Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer*. J Clin Oncol, 2006. **24**(23): p. 3726-34.
4. van 't Veer, LJ, Dai, H, van de Vijver, MJ, He, YD, Hart, AA, Mao, M, Peterse, HL, van der Kooy, K, Marton, MJ, Witteveen, AT, Schreiber, GJ, Kerkhoven, RM, Roberts, C, Linsley, PS, Bernards, R and Friend, SH, *Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer*. Nature, 2002. **415**(6871): p. 530-6.
5. Buyse, M, Loi, S, van't Veer, L, Viale, G, Delorenzi, M, Glas, AM, d'Assignies, MS, Bergh, J, Lidereau, R, Ellis, P, Harris, A, Bogaerts, J, Therasse, P, Floore, A, Amakrane, M, Piette, F, Rutgers, E, Sotiriou, C, Cardoso, F and Piccart, MJ, *Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(17): p. 1183-92.

Pressekonferenz der
Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) anlässlich ihrer 34. Jahrestagung,
19. Juni 2014, 10.30 bis 11.30 Uhr, CityCube Berlin

6. van de Vijver, MJ, He, YD, van't Veer, LJ, Dai, H, Hart, AA, Voskuil, DW, Schreiber, GJ, Peterse, JL, Roberts, C, Marton, MJ, Parrish, M, Atsma, D, Witteveen, A, Glas, A, Delahaye, L, van der Velde, T, Bartelink, H, Rodenhuis, S, Rutgers, ET, Friend, SH and Bernards, R, *A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer*. N Engl J Med, 2002. **347**(25): p. 1999-2009.
7. Filipits, M, Rudas, M, Jakesz, R, Dubsy, P, Fitzal, F, Singer, CF, Dietze, O, Greil, R, Jelen, A, Sevelda, P, Freibauer, C, Muller, V, Janicke, F, Schmidt, M, Kolbl, H, Rody, A, Kaufmann, M, Schroth, W, Brauch, H, Schwab, M, Fritz, P, Weber, KE, Feder, IS, Hennig, G, Kronenwett, R, Gehrman, M, Gnant, M and Investigators, EP, *A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors*. Clin Cancer Res, 2011. **17**(18): p. 6012-20.