

Gensignaturen beim Mammakarzinom zur Prognoseabschätzung und Prädiktion – wo stehen wir?

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Universitätsklinikum Heidelberg



Das Mammakarzinom umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit ganz unterschiedlichen pathologischen Merkmalen und klinischen Verläufen. Etablierte Prognosefaktoren bilden diese Heterogenität nur unzureichend ab. Miniaturisierte Hochdurchsatzverfahren, häufig auch „Chip“- oder „Microarray“-basierte Methoden genannt, erlauben uns jedoch seit einigen Jahren, viele Moleküle gleichzeitig zu erfassen und damit die molekulare Vielfalt des Mammakarzinoms besser abzubilden.

Jenach Klasse der Moleküle, die aus den Tumorgeweben gewonnen werden, lassen sich mit diesen Verfahren Veränderungen auf den Ebenen des Genoms, des Epigenoms, des Transkriptoms, des Proteoms und des Metaboloms nachweisen. Diese molekularen Profile (Signaturen) könnten uns in die Lage versetzen, die individuelle Prognose, d.h. den Krankheitsverlauf ohne Therapie, und das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (Prädiktion) genauer vorherzusagen. Vor seinem Einsatz im klinischen Alltag muss aber jeder neue prognostische oder prädiktive Marker im Rahmen einer prospektiven Validierungsstudie an einem unabhängigen Patientenkollektiv seinen klinischen Nutzen beweisen. Er muss neue, von den etablierten Faktoren unabhängige Informationen liefern. Seine Bestimmung sollte leicht und breit zugänglich, einfach reproduzierbar und standardisiert sein.

Unter den molekularen Arraytechnologien ist beim Mammakarzinom die klinische Validierung des Transkriptoms, also der Gen-Expressions-Signatur, zur Verbesserung der Prognoseschätzung und Prädiktion am weitesten fortgeschritten. Beim Erstellen einer Gen-Expressions-Signatur werden auf einem Träger fixierte, definierte DNA-Stränge mit komplementären Fluoreszenz-Farbstoff-markierten cDNA-Fragmenten von normalem und Tumorgewebe hybridisiert. Die Analyse des Fluoreszenzmusters lässt Rückschlüsse zu auf die im Vergleich zum Normalgewebe veränderte Gen-Expression im Tumorgewebe. In der Vergangenheit wurde die Robustheit und Reproduzierbarkeit dieser Technologie stark angezweifelt. Inzwischen erreicht man aber mit diesen neuen Technologien die gleiche Reproduzierbarkeit wie z.B. bei der immunhistochemischen Bestimmung der Hormonrezeptoren [1]. Da diese Gen-Expressions-Signaturen heute schon unseren klinischen Alltag beeinflussen und in naher Zukunft in unsere alltäglichen Therapieentscheidungen einfließen könnten, soll ihr derzeitiger Stellenwert genauer beleuchtet werden.

Anhand ihrer Gen-Expressions-Signaturen konnten wiederholt vier Mammakarzinomklassen mit unterschiedlicher Prognose unterschieden werden [2]. Die HER2+- und Basal-like-Mammakarzinome, die aggressiver verlaufen, häufiger undifferenziert sind, aber besser auf eine Chemotherapie ansprechen, sowie die Typen luminal-A und luminal-B, die re-

sistenter gegenüber einer Chemotherapie, aber sensitiver gegenüber einer endokrinen Therapie sind und insgesamt eine günstigere Prognose haben.

Durch den sogenannten „Top-down“-Ansatz wurden in retrospektiven Analysen bisher drei Signaturen mit prognostischer Bedeutung identifiziert. Die Amsterdam-Signatur umfasst die Expression von 70 Genen in frischem Tumorgewebe. Sie wurde identifiziert durch eine retrospektive Analyse von 78 systemisch unbehandelten Patienten mit nodal-negativem Mammakarzinom < 55 Jahre [3]. Die Rotterdam-Signatur umfasst die Expression von 76 Genen in Frischgewebe und wurde entwickelt separat für ER-positive und ER-negative, systemisch unbehandelte Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom [4]. Bei der unabhängigen Validierung an einer Kohorte von 302 systemisch unbehandelten Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom < 61 Jahre bestätigten beide Signaturen ihre Überlegenheit in der Prognoseabschätzung gegenüber den etablierten Faktoren [5,6]. Beide Signaturen könnten vor allem helfen, die Überbehandlung von Low-risk-Patienten zu reduzieren. Der Recurrence Score wurde entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit einer distanten Metastasierung bei ER-positiven, nodal-negativen Patientinnen mit Mammakarzinom vorherzusagen, die mit Tamoxifen behandelt werden [7]. Der Score wird errechnet aus der an Parafingewebe gemessenen Expression von 16 Tumor-assoziierten und 5 Referenzgenen. In retrospektiven Analysen war er den klassischen Faktoren überlegen in der Abschätzung des Metastasen-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens. In weiteren retrospektiven Analysen zeigte er eine prognostische Bedeutung auch bei unbehandelten Patientinnen und war korreliert mit einer Sensitivität gegenüber Chemotherapie.

In Form eines „Bottom-up“-Ansatzes wurde der Gene-Expression Grade Index (GGI) entwickelt, eine auf der Expression von 97 Genen in Frischgewebe basierten Gen-Expressions-Signatur, die in einer retrospektiven Analyse die Unterteilung der mittelgradig differenzierten Mammakarzinome in solche mit günstiger und ungünstiger Prognose ähnlich der gut und schlecht differenzierter Mammakarzinome erlaubte [8]. Weitere durch den „Bottom-up“-Ansatz entwickelte Signaturen bisher ohne klinische Bedeutung sind die wound-response

signature, mutant/wild p53 signature, invasive gene signature und cancer stem cell signature.

Das Ansprechen eines Primärtumors in der Mamma auf eine präoperative oder neoadjuvante Systemtherapie ist ein Surrogatmarker für die Wirkung der Systemtherapie auf Mikrometastasen. Patientinnen, bei denen die invasiven Tumorherde in Mamma und ipsilateraler Axilla durch die präoperative Systemtherapie komplett eliminiert werden (pathologische komplette Remission, pCR), haben ein signifikant längeres Überleben als alle anderen Patientinnen [9]. Drei Arbeitsgruppen konnten bisher erfolgreich Gen-Expressions-Signaturen detektieren und an einer kleinen unabhängigen Kontrollgruppen validieren, die das Erreichen einer pCR durch eine definierte präoperative Chemotherapie besser vorhersagen als einzelne etablierte Faktoren [10,11,12]. Die Genauigkeit der Vorhersage lag bei 76–88 %, der positive prädiktive Wert (entspricht der pCR-Rate) lag bei 52–71 %. Die bisher ausschließlich retrospektiven Analysen und kleinen Patientenzahlen in den Validierungsgruppen sowie die fehlende Robustheit der Bestimmungsmethode verbieten den Einsatz im klinischen Alltag. Derzeit laufende Studien testen prospektiv die Reproduzierbarkeit und Praktikabilität der Gen-Expressions-Signaturen im multizentrischen Setting sowie deren Spezifität in der Vorhersage des Ansprechens auf eine bestimmte Chemotherapie oder endokrine Behandlung [13].

Auch wenn also zusammenfassend die Ergebnisse der bisherigen Studien vielversprechend sind, fehlen bisher Daten aus großen prospektiven Studien und damit die Level-I-Evidenz, die vor einer Empfehlung für den Einsatz im klinischen Alltag vorliegen muss. Zwei Gen-Expressions-Signaturen werden derzeit in großen prospektiven Studien getestet, die Amsterdam-Signatur in der MINDACT-EORTC-Studie 10041 (BIG 3-04) und der Recurrence Score in der TAILORx-Studie. Sollten diese Studien die prognostische Potenz der Gen-Expressions-Signaturen bestätigen, sind diese beiden Signaturen reif für den

klinischen Alltag. Sie werden aber die etablierten klinisch-pathologischen Faktoren nicht komplett ersetzen, sondern in bisher unklaren Situationen eventuell zusammen mit weiteren neuen Markern die Entscheidungsfindung erleichtern.

Referenzen

1. MAQC Consortium. The MicroArray Quality Control (MAQC) project shows inter- and intraplatform reproducibility of gene expression measurements. *Nature Biotechnol* 2006; 24: 1151–61.
2. Perou CM et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000; 406: 747–52.
3. Van't Veer LJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
4. Wang Y et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 671–9.
5. Buyse M et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1183–92.
6. Desmedt C et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cncr Res* 2007; 13: 3207–14.
7. Paik S et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl Med* 2004; 351: 2817–26.
8. Sotiriou C et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 262–72.
9. Kaufmann M et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1940–9.
10. Thuerigen O, Schneeweiss A et al. Expression signature predicting pathologic complete response with gemcitabine, epirubicin, and docetaxel in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1839–45.
11. Hess KR et al. Pharmacogenomic predictor of sensitivity to preoperative chemotherapy with paclitaxel and fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4236–44.
12. Bonnefoi H et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1071–8.
13. Schneeweiss A et al. Doxorubicin/Pemetrexed Followed by Docetaxel Versus Doxorubicin/Cyclophosphamide Followed by Docetaxel as Neoadjuvant Treatment for Early Stage Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial. *Clinical Breast Cancer* 2007; 7: 555–8.

PROGRAMM

Von der Pathologie zur Molekularpathologie – neue Standards?

Freitag, 31. Oktober 2008

10.45–12.15, Raum: C 4

Gensignaturen beim Mammakarzinom zur Prognoseabschätzung und Prädiktion – wo stehen wir?

A. Schneeweiss

www.senologie.org

Auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Senologie finden Sie aktuellste Informationen zur Gesellschaft.

Um als Mitglied der Gesellschaft Zugang in den Online-Bereich „Für Mitglieder“ zu haben, fordern Sie bitte unter www.senologie.org Ihre persönlichen Zugangsdaten per E-Mail an.