

Dr. Nik Hauser,
Prof. Michael K. Hohl
Interdisziplinäres Brustzentrum
Frauenklinik
Kantonsspital Baden

Prognostische und prädiktive Faktoren

Durch die Bestimmung prädiktiver Faktoren kann das potentielle Ansprechen einer Therapie im Individualfall abgeklärt und abgeschätzt werden. Die Ziele und Angriffspunkte moderner onkologischer Systemtherapien sind molekulare Strukturen und Domänen von Rezeptoren, Transmittern, Enzymen, usw. Die Behandlung soll möglichst zielgerichtet, selektiv und individuell abgestimmt erfolgen. Die prognostischen Faktoren erlauben Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf. Das Ansprechen einer Systemtherapie kann beurteilt werden und Langzeitnachsbeobachtungen der Behandlungsqualität liefern uns Daten die mit den prognostischen Faktoren der Patientinnen korreliert werden können. Zu den klassischen Prognosefaktoren können durch diese Datenanalysen weitere Prognosefaktoren ermittelt werden – und diese werden uns weiterhelfen die Entscheidungen über die Notwendigkeit und das Ausmass von Systemtherapien gezielter und massgeschneiderter für jede Patientin zu treffen.

Konventionelle prognostische und prädiktive Faktoren und zusätzliche immunhistochemische und molekulare Marker

Die konventionellen prognostischen Faktoren mit gesicherter klinischer Relevanz sind die Tumorgroße, der axilläre Lymphknotenstatus, das Grading, der histologische Tumortyp, der Hormonrezeptorstatus, das Alter der Patientin und der Menopausenstatus. Seit der Konsensuskonferenz von St. Gallen 2005 gehören der HER-2-neu Status und die Gefäßinvasion ebenfalls zu den gesicherten Prognosefaktoren. Alle diese Prognosefaktoren müssen von jeder zu behandelnden Patientin bekannt sein. Der wichtigste Prognosefaktor ist der axilläre Lymphknotenstatus. Die Anzahl befallener Lymphknoten korreliert mit dem Rezidivrisiko und dem Gesamtüberleben. Die Primärtumorgroße und die Überlebenszeit korrelieren umgekehrt proportional. Ebenso besteht eine Beziehung zwi-

schen der Tumorzell-Differenzierung und dem rezidivfreien Überleben. So liegt die Überlebensrate bei G1-Tumoren bei über 80 %, bei G2-Tumoren bei knapp 60 % und bei G3-Tumoren nur noch bei rund 45 %. Blut- und Lymphgefäßinvasionen sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko nodal-negativer Patientinnen assoziiert. Der Hormonrezeptorstatus liefert sowohl einen prädiktiven als auch einen prognostischen Wert. Der HER-2-neu Status wird hauptsächlich als prädiktiver Faktor zur Abklärung auf das Ansprechen einer Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®) oder Lapatinib (Tyverb®) genutzt. Somit sind der Östrogenrezeptorstatus, der Progesteronrezeptorstatus und die HER-2-neu Expression die obligaten molekularen Marker mit prognostischer und/oder prädiktiver Bedeutung die immer bestimmt werden müssen.

Weitere potentielle prognostische/prädiktive Faktoren

Neben den genannten Faktoren werden viele weitere genetische, morphologische, zellkinetische und biochemische Faktoren als potentiell prognostisch und/oder prädiktiv diskutiert. Nur bei einer kleinen Anzahl konnte jedoch ein klinischer Nutzen gezeigt werden. Dazu gehören z.B. der Knochenmarkstatus oder tumorassoziierte Proteolysefaktoren wie die gut validierten PAI-1 und uPA Werte. Diese werden aktuell in der NNBC-3-Studie bei nodal-negativen Patientinnen untersucht. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (www.ago-online.de) und die „ASCO Recommendations for the Use of Tumor Markers“ (Harris L., et al., JCO, 2007) empfehlen bereits die Bestimmung dieser beiden Invasionsfaktoren.

uPA und PAI-1

Tumorassoziierte Proteolysefaktoren wie der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor

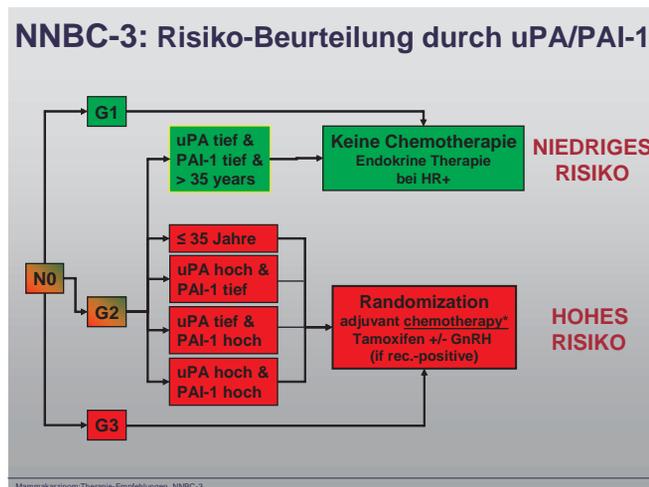
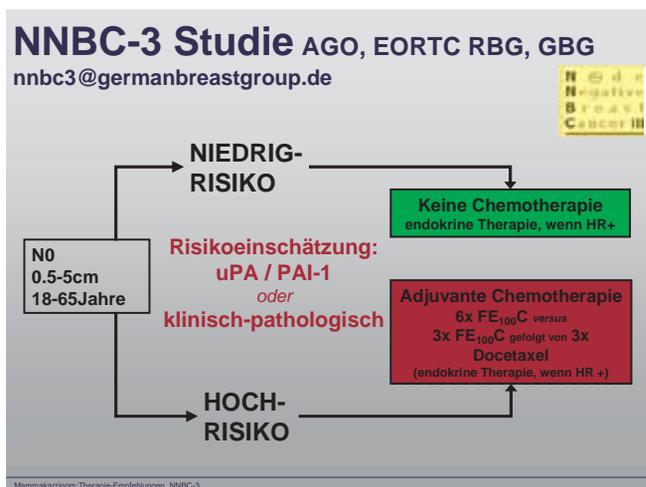


Abb. 1. NNBC 3- Europe Studie:

Aktuelle Überprüfung des prognostischen/prädiktiven Werts von uPA und PAI-1 zur Optimierung der adjuvanten Chemotherapie beim nodal-negativen Mammakarzinom.

PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1) sind am Abbau des Tumorstromas und der Basalmembran beteiligt und tragen zur Invasions- und Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen bei. Eine Metastasierung erfolgt durch gerichtete Invasion der Tumorzellen in die extrazelluläre Matrix. Das Plasminogen Aktivator System und der uPA-Rezeptor ermöglichen die Adhäsion und Migration von Tumorzellen. Die Bestimmung von uPA und PAI-1 erfolgt aus Tumorgewebeextrakt mittels standardisierten ELISA-Style Testverfahren. Die cut-off Werte betragen 3 ng uPA/mg Gesamtprotein und 14 ng PAI-1/mg Gesamtprotein.

Das Ziel ist die Etablierung von Markern, die für die Zuordnung der individuell sinnvollsten Therapie genutzt werden können und dem nodal-negativen Patientenkollektiv eine Übertherapie ersparen. Hohe uPA und/oder PAI-1 Konzentrationen im Tumor sind mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Patientinnen mit einem hohen uPA-

und/oder PAI-1 Wert haben einen signifikant höheren Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie. Umgekehrt haben nodal-negative Patientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1 eine gute Prognose, so dass bei ihnen wahrscheinlich auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann.

Somit kann den uPA/PAI-1 Werten sowohl eine prognostische (erhöhte Werte assoziiert mit schlechterer Prognose) als wahrscheinlich auch eine prädiktive (erhöhte Werte assoziiert mit Ansprechen auf Chemotherapie) Relevanz zukommen.

NNBC-3 Studie

Diese prospektiv randomisierte Studie überprüft, ob die Rezidivrisikoabschätzung mittels der tumorbiologischen Faktoren uPA/PAI-1 der klinisch-pathologischen Einschätzung überlegen ist. Nodal-negative Hochrisiko-Patientinnen werden randomisiert für eine sequentielle anthrazyklin-/taxanhaltige Chemotherapie gegen die taxanfreie Standardtherapie.

Die erste Zwischenanalyse umfasst 674 Patientinnen. Von 321 mittelgradig differenzierten Tumoren (G2) wurden 109 Patientinnen mittels uPA/PAI-1 zur Niedrigrisikogruppe und 212 Patientinnen zur Hochrisikogruppe eingeteilt. Somit konnte bei einem Drittel aller Patientinnen mit G2 Tumoren aufgrund der „Niedrigrisiko“-Einstufung mittels uPA/PAI-1 auf eine Chemotherapie verzichtet werden. Die Rekrutierung von Patientinnen für diese Studie ist bald abgeschlossen und die Analyse des prognostischen Aussagewertes von uPA/PAI-1 im Vergleich zur klinischen Einschätzung wird in Kürze interessante Daten liefern.

Gensignaturen

Gensignaturen (Genexpressionsanalyse mittels Microarrays oder andere Multiparameter-Tests) wie der Amsterdam Score oder der Onkotype-DX-Test wurden in retrospektiven, hypothesegenerierenden Studien geprüft und ihre Überlegenheit gegenüber den konventionellen Faktoren gezeigt. Diese Gentests sind jedoch noch nicht genügend validiert und sollten keine Anwendung in der klinischen Routine außerhalb von Studien finden. Die beiden Studien, die diese Tests prospektiv untersuchen (MINDACT-Trial, TAILORx-Trial), müssen abgewartet werden.

Andere Faktoren wie z.B. Topoisomerase-IIa die für das Ansprechen auf eine Anthrazyklin-haltige Systemtherapie oder CYP11d6 das für das Ansprechen auf Tamoxifen als prädiktive Marker praktische Bedeutung finden könnten, sind noch nicht ausreichend durch prospektiv randomisierte Studien abgesichert. Aus diesem Grund sollten diese auch nicht in der Routine bestimmt werden.

Praktische Empfehlungen heute

Für eine begrenzte Anzahl von Substanzen wie die heute zum therapeutischen Einsatz kommenden Antihormontherapien bei Nachweis eines endokrinen Ansprechens

der Tumorzellen oder der monoklonale Antikörper Trastuzumab bei gesicherter Überexpression des HER-2-neu Antigens, ist derzeit die Bestimmung des Targets immer erforderlich.

Die tumorassoziierten Proteolysefaktoren uPA und PAI-1 werden als prädiktive und prognostische Faktoren evaluiert. Das Ziel ist die individualisierte Therapieplanung, insbesondere um bei nodal-negativen Patientinnen eine Übertherapie vermeiden zu können. Prognostisch deuten Erhöhungen von uPA und/oder PAI-1 im Primärtumor auf ein erhöhtes Metastasierungsrisiko und ein kürzeres Gesamtüberleben hin. Als prädiktiver Faktor zeigt sich ein signifikanter Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei erhöhten uPA/PAI-1 Werten.

Derzeit gibt es keinen prognostischen und/oder prädiktiven oder molekularen Marker, der auf Grund der Datenlage in das Routine-Panel bestehend aus Östrogenrezeptorstatus, Progesteronrezeptorstatus und HER-2-neu Status obligat aufgenommen werden muss. Die Datenlage für den praktischen Nutzen der Bestimmung der Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 ist bereits ausreichend vorhanden, so dass diese Bestimmung von einigen Leitlinien empfohlen wird und damit das Spektrum erweitert werden kann.