

Ein Interview von Prof. Peter Scheidel

Ist eine prädiktive Subtypisierung des Mammakarzinoms mit der Molekularpathologie als Entscheidungsgrundlage für die onkologische Therapie in Sicht, Herr Professor Niendorf?



Prof. Dr. med. Axel Niendorf

1985–1995	Institut für Pathologie, Universitätskrankenhaus Eppendorf der Universität Hamburg (Dir. Prof. Dr. Seifert und Prof. Dr. Helmchen)
1992	Habilitation
1993	Ruf auf eine C3-Professur am Institut für Pathologie der Universität Hamburg
seit Okt. 1995	Niederlassung in Hamburg-Altona

***Frauenheilkunde aktuell:** Der Pathologe ist zur handlungsweisenden Institution bei der Therapieplanung des Mammakarzinoms geworden. Ist Ihnen in Anbetracht der hohen Verantwortung dabei immer wohl zumute?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Betrachtet man die Entwicklung der letzten 25 Jahre, die zu dem heute gültigen differenzierten Verständnis der Erkrankung an einem Mammakarzinom geführt hat, so spielt hier der Dialog zwischen Pathologie und Klinik eine ganz wesentliche Rolle. Nach wie vor gelten Typing, Grading und Staging als Basis der Therapieplanung. Wenn Sie die Frage nach dem Wohl- bzw. Unwohlsein des Pathologen in Bezug auf seine Verantwortung für die Therapieplanung ansprechen, betrifft das nur neue Parameter, die nicht ausreichend geprüft sind und trotzdem in unserer kriterienbasierten Arbeit einen Platz einnehmen.

***Frauenheilkunde aktuell:** Das Hauptinteresse der Therapeuten richtet sich verständlicherweise auf die invasiven Karzinome. Vorab deshalb die Frage: Wie sieht es mit prädiktiven Markern bei Läsionen mit unklarem biologischem Potential – zu denen streng genommen auch das DCIS gehört – aus?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Diese Frage lässt sich relativ knapp dahingehend beantworten, dass weder für die Teilmenge der B3-Läsionen, welche als Läsionen mit unklarem biologischem Potential eingestuft werden, noch für das DCIS augenblicklich neue Biomarker existieren. Es gelten hier nach wie vor WHO-Kriterien. Insbesondere beim DCIS haben wir in den letzten Jahren eine Verschiebung von der Van Nuys- zur WHO-Klassifizierung erlebt. Es ist allerdings so, dass einige der Firmen, die sich bereits auf dem Gebiet der prognostischen und prädiktiven Assays für das invasive Mamma-Karzinom engagiert haben, auch daran arbeiten, Vergleichbares für das DCIS anzubieten. Für den praktischen Alltag ist dies jedoch bislang irrelevant.

Frauenheilkunde aktuell: *In Anbetracht der herausragenden Stellung der Pathologie ist es verständlich, dass die Anforderungen der Kliniker kontinuierlich steigen und die Identifizierung neuer molekularer Zielstrukturen bei invasiven Tumoren erwartet wird. Welche therapie-relevanten Zusatzinformationen dürfen wir von der Pathologie in naher Zukunft erhoffen?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Die o. a. Trias aus Typ, Grad und Stadium erlaubt uns, sowohl am günstigen als auch am ungünstigen Ende des Spektrums relativ sichere Aussagen zu treffen. Diese Klassifikation hat aber den Nachteil, dass sie eine relativ breite Grauzone zulässt. Ziel müsste es also sein, diese Grauzone (rezeptorpositiver pT1c/T2-Tumor, nodal negativ und mäßiggradig differenziert) zu stratifizieren. Darüber hinaus ergibt sich noch die besonders anspruchsvolle Aufgabe, die sogenannten „Klassifikationsversager“ zu identifizieren, d. h. extrem kleine und gut differenzierte Tumore, die einen schlechten Verlauf nehmen, und umgekehrt relativ große und schlecht differenzierte Tumore, die einen günstigen Verlauf nehmen, zu erkennen. Es geht hier zu allererst um die schärfere prognostische Klassifikation und dann auch darum, welche von diesen Patientinnen von einer Chemotherapie profitieren würden (Prädiktion). Hierfür existiert bereits eine Reihe von Tests, welche die mRNA-Expression einer Reihe von Genen (molekulare Signatur) bestimmen. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass wir in der Zukunft für neue therapeutische Ansätze sogenannte „Companion Diagnostics“ in der Hand haben werden, wie wir dies bereits bei anderen Tumoren (z. B. KRAS, EGFR, BRAF und ALK) kennen.

Frauenheilkunde aktuell: *Bevor wir uns weiter mit der Zukunft beschäftigen, noch ein kritischer Blick in die Gegenwart. Gibt es neue Informationen über die Wertigkeit und Zuverlässigkeit unserer „klassischen“ Marker: Tumorgröße, Differenzierungsgrad, Lymphknotenstatus, Hormonrezeptoren und HER 2 Überexpression?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Grundsätzlich führt die Beschäftigung mit neuen Parametern zwangsläufig dazu, dass die klassischen Parameter einer kontinuierlichen und extensiven Überprüfung unterzogen werden. Dabei ist festzuhalten, dass die von Ihnen angesprochenen klassischen Parameter mit Ausnahme einer etwas differenzierteren Betrachtung des Lymphknotenstatus in Ihrer Wertigkeit uneingeschränkt gültig sind.

Frauenheilkunde aktuell: *Große Aufmerksamkeit erhalten derzeit die sogenannten intrinsischen Typen (basal, luminal A/B-Typ, HER2), welche im Wesentlichen durch RNA Expressionsprofile definiert sind. Keiner der z. Zt. verfügbaren Marker (Ki-67, Grading, Recurrence Score etc.) kann zuverlässig zwischen den luminalen A and B Typen unterscheiden. Sind künftig RNA-Messungen zur Festlegung der Therapie geeignet?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Um diese sehr komplexe Frage zu beantworten, muss man zunächst noch einmal erläutern, wie es überhaupt zu den sogenannten intrinsischen Typen gekommen ist. Perou hat in einer bahnbrechenden Arbeit, bei der er an einer relativ kleinen Anzahl von Fällen die Expression einer großen Anzahl von Genen untersuchte, festgestellt, dass sich durch eine nicht supervisierte Analyse hier verschiedene „natürliche“ Klassen unterscheiden lassen. Diese molekularen Klassen führten nach einigen Modifikationen zu den heute gültigen sogenannten intrinsischen Typen, welchen eine prognostische Bedeutung zukommt. Es hat sich dann gezeigt, dass diese Typen mit relativ einfachen Mitteln wie dem Rezeptorstatus, einem Proliferationsmarker (Ki67) sowie einem weiteren Marker für den basalen Charakter eines Tumors, für den im Übrigen noch keine allgemein akzeptierte Definition vorliegt, zumindest näherungsweise abgebildet werden können. Die St.Gallen-Empfehlungen haben diese „Hilfskonstruktion“ aufgegriffen, um die vier Typen mit den daraus resultierenden therapeutischen Empfehlungen voneinander abzugrenzen. Einschränkend ist hierbei anzumerken,

dass der Bestimmung von Ki67 bei dieser Klassifikation eine herausragende Rolle zukommt. Für den Kliniker ist es dabei wichtig zu wissen, dass die Bestimmung dieses Parameters bislang durch keine Leitlinie standardisiert ist. RNA-Messungen können durchaus in der Lage sein, bestimmte Parameter zu bestimmen. Sie haben den Vorteil, dass sie ein quantitatives digitales Ergebnis liefern. Sie haben (wie alle nicht-morphologischen Methoden) den Nachteil, dass sie Heterogenität innerhalb des Tumorgewebes nicht erfassen. So können für Gene, die nur an ganz umschriebener Stelle – also fokal – exprimiert sind, zu niedrige bzw. falsch negative Ergebnisse ermittelt werden. Die (Protein-)Expressionsbestimmung bei voller örtlicher Auflösung ist die Stärke der Immunhistochemie, allerdings mit nur eingeschränkter Genauigkeit bei der Quantifizierung. Ohne hier auf die methodischen Details und die Notwendigkeit eines standardisierten Gewebeprocessings sowie die grundsätzlichen Unterschiede zwischen RNA- und Proteinmessungen (sei dies biochemisch oder morphologisch) eingehen zu wollen, sind Genexpressionsprofile sehr wohl geeignet, zumindest für Redundanz zu sorgen.

Frauenheilkunde aktuell: *Auch wenn die klassischen Biomarker in ihrer Relevanz unumstritten sind, mehrten sich die Hinweise darauf, dass wir zu wenig Rücksicht auf die Tumorerheterogenität nehmen. Das gilt besonders für die HER 2 Überexpression.*

Prof. Dr. A. Niendorf: Hier würde ich Ihnen gerne widersprechen. Gerade die morphologische Analyse mittels Immunhistochemie, d. h. Nachweis des Proteins oder aber mittels FISH/CISH, d. h. Nachweis der Anzahl der Kopien eines Gens, ist doch ein gutes Beispiel dafür, dass Pathologen mit mikroskopischen Techniken genau die von Ihnen angesprochene Tumorerheterogenität adressieren. Dies schlägt sich in den Richtlinien für die Klassifikation nieder und wird dann im klinischen Alltag auch durch die entsprechenden Scores so kommuniziert.

Frauenheilkunde aktuell: *Wie beurteilen Sie das Problem der Tumorerheterogenität, wenn wir nach den Ergebnissen aus der Stanzbiopsie eine neoadjuvante Therapie indizieren.*

Prof. Dr. A. Niendorf: Ich denke, dass es sich hierbei um ein grundsätzliches und systemimmanentes Problem handelt. Je kleiner eine Stichprobe gewählt wird, desto größer wird die Unsicherheit darüber, wie repräsentativ diese Stichprobe für den gesamten Tumor ist. In der Praxis ergibt sich aus meiner Sicht eher die Gefahr, dass einer Patientin zu Unrecht eine neoadjuvante Therapie vorenthalten wird, weil ein entsprechendes Areal im Tumor bei der Biopsie nicht getroffen wurde. Dieser Fehler ließe sich durch ein stärker ausgedehntes Sampling zwar weiter eingrenzen, aber nie ganz ausschließen.

Frauenheilkunde aktuell: *Wie beurteilen Sie aktuelle Untersuchungen wonach selbst bei zirkulierenden Tumorzellen (CTC) heterogene Tumorzellen nachgewiesen werden?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Die z. Z. weitgehend akzeptierten Konzepte gehen davon aus, dass Metastasierung grundsätzlich ein ineffizienter Prozess ist. Vor diesem Hintergrund ist es nicht verwunderlich, dass bei den zirkulierenden Tumorzellen, die ja noch nicht zwingend metastatisch sind, eine gewisse Heterogenität zu finden ist.

Frauenheilkunde aktuell: *Ist eine Reevaluation am Exzidat nach neoadjuvanter Therapie eigentlich zuverlässig?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Die Reevaluation am Exzidat nach neoadjuvanter Therapie ist in jedem Fall zuverlässig, wenn bestimmte Grundregeln beachtet werden. Dies zielt in erster Linie auf eine besonders aufwendige Aufarbeitung ab.

Frauenheilkunde aktuell: *Sollte man bei einem G1 und G2 Tumor der HER 2 überexprimiert (3+) wegen der*

Bedeutung für die Therapie zur Absicherung eine In Situ Hybridisierung anschließen?

Prof. Dr. A. Niendorf: Eine in situ-Hybridisierung kann zwar den immunhistochemischen Befund absichern. Grundsätzlich gilt aber, dass der sichere Nachweis einer Her-2-Überexpression (3+) auf Proteinebene eine Indikation für eine entsprechende Therapie darstellt. Die Situation, die Sie schildern, ist ein gutes Beispiel für eine Konstellation, die a priori nicht stimmig ist und darum eine besondere Aufmerksamkeit verdient. Die richtige Schlussfolgerung wäre hier, die immunhistochemische Untersuchung zu wiederholen.

Frauenheilkunde aktuell: *Wie erklären Sie die Ergebnisse wonach über ein Drittel der mit ICH/FISH als HER2 positiv eingeordneten Mammakarzinome im Genexpressionsprofil für HER2 negativ sind?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Aus grundsätzlichen Überlegungen erwarten wir Konkordanz zwischen Genamplifikation, Genexpression und Proteinexpression. Wir wissen aber, dass Konkordanz nicht in einem a priori erwarteten Ausmaß auch in der Realität beobachtet wird. Dies hat zum einen biologische Gründe und zum anderen auch methodische.

Frauenheilkunde aktuell: *Ist in Anbetracht der Heterogenität die Immunhistochemie nicht auf Dauer dem Array-basierten „Gen-Expressionsprofil“ unterlegen?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Die Frage nach der besseren Methode stellt sich eigentlich nicht. Ich erwarte für die Zukunft, dass wir für bestimmte Parameter und bestimmte Fragestellungen optimierte Tests, die unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden, zur Verfügung haben werden. Gerade die Immunhistochemie ist in der Lage, die durch Heterogenität bedingten Fehlmessungen bzw. Fehlinterpretationen zu erfassen und zu korrigieren. Das Genexpressionsprofil mittelt gewisser-

maßen über alles und kann darum Heterogenität nicht wirklich berücksichtigen. Wenn Sie die Frage gestellt hätten, ob ortsaufgelöste Genexpressionsprofile der Immunhistochemie überlegen sind, müsste ich erneut nachdenken, aber kann so mit einem klaren „nein“ antworten. Es gilt allerdings das bereits oben angesprochene, nämlich dass das Genexpressionsprofil eine Stärke in Bezug auf die quantitative Aussage hat. Die Immunhistochemie und In Situ Hybridisierung können durch Ortsauflösung Heterogenität überhaupt erst sichtbar machen. Idealerweise werden in der Zukunft sogenannte „Hybridsignaturen“, die aus klinischen, morphologischen und molekularen Parametern zusammengesetzt sind, die Vorteile beider Technologien vereinigen.

Frauenheilkunde aktuell: *Wegen des beobachteten Rezeptorshifts wird zu Recht vor einer Therapie bei Metastasen die Biopsie gefordert. Wie sieht es mit der Heterogenität bei Metastasen aus?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Grundsätzlich ist Heterogenität auch innerhalb von Metastasen gegeben. Da das metastatische Tumorgewebe im Vergleich zum Primärtumor einem gewissen Selektionsdruck unterliegt, ist das Ausmaß hier jedoch geringer ausgeprägt. In jedem Falle sollte aber die Metastase histologisch gesichert werden und die Rezeptor-Expression an der Metastase neu bestimmt werden und nicht davon ausgegangen werden, dass letztere das Profil des Primärtumors aufweist.

Frauenheilkunde aktuell: *Auch Ki-67 als Proliferationsmarker ist meist nicht einheitlich im Tumor verteilt. Spielt die Aktivität am Tumorrand wirklich eine entscheidende Rolle?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Zum Thema Ki67 wurden ja bereits einige Aspekte genannt. Zusammenfassend kann man sagen, dass bei allen molekularen Signaturen das sogenannte Proliferationscluster eine besondere Aussagekraft besitzt. Ein Surrogatmarker hierfür ist das Ki67.

In wieweit hier Hotspots bzw. das „optische Mitteln über die Fläche“ die ideale Methode sind, ist nicht abschließend geklärt.

Frauenheilkunde aktuell: *Da Gene prinzipiell Proteine codieren, erwarten Sie neue Erkenntnisse auf der Basis der „Proteomics“?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Nach der ersten Fokussierung auf mRNA-Genexpressionsprofile folgte schnell (und das ist schon wieder einige Jahre her) der Versuch, auf Proteinebene mittels 2D-Gelelektrophorese und Massenspektrometrie (Proteomex) im Hochdurchsatz neue Erkenntnisse zu gewinnen. Betrachtet man die Entwicklung der letzten 15 Jahre, so kann man eigentlich nur mit großem Respekt feststellen, welche wesentlichen Erkenntnisse bereits in der Zeit vor den Hochdurchsatztechnologien gewonnen wurden. Die groß angelegten Proteomex-Projekte sind zumindest von den großen Pharmafirmen tendenziell eher auf Eis gelegt worden.

Frauenheilkunde aktuell: *Neben den molekularen Strukturen richtet sich das Interesse der Therapeuten stärker auf die „Signalwege“. Welche Informationen kann die Pathologie dazu liefern?*

Prof. Dr. A. Niendorf: Ein möglichst umfangreiches Verständnis der Signalkaskaden ist für eine individualisierte und effektive Therapie unverzichtbar. So muss z. B. für eine sinnvolle Entscheidung über eine anti-EGFR-Therapie der stromabwärts liegende molekulare Schalter KRAS unbedingt mit einbezogen werden, da ein mutiertes KRAS selbst eine ständige Aktivierung des Signalweges auslösen kann. Ist KRAS durch Mutation ständig aktiv, spielt eine Hemmung des stromaufwärts liegenden EGFR keine therapeutische Rolle mehr. Im Augenblick ist vieles noch nicht vollständig verstanden, aber in den nächsten Jahren sind große Fortschritte zu erwarten.

Frauenheilkunde aktuell: *Macht in Anbetracht der*

Dynamik in der wissenschaftlichen Forschung aus Ihrer Sicht ein „Tissue-Banking“ Sinn und wenn ja wie sollte es erfolgen?

Prof. Dr. A. Niendorf: Streng genommen ist jede gut organisierte Pathologie eine Gewebekbank. Immer dann, wenn der diagnostische Prozess, der ja im Vordergrund steht, es in den letzten 20 Jahren zuließ, haben wir an unserem Institut systematisch Gewebe eingefroren. Unsere Schwierigkeit zu neuen Erkenntnissen zu kommen, ist im Moment eigentlich weniger durch die Technik bzw. Methodik eingeschränkt als darüber, dass entsprechend gut charakterisiertes Material in ausreichender Fallzahl zur Verfügung steht. Genauso wie in der Onkologie idealerweise möglichst viele Patienten unter Studienbedingungen therapiert werden sollten, sollten die Pathologen mit guter Systematik Gewebe asservieren. Im Vordergrund steht zunächst der ethische Aspekt, dann muss gewährleistet sein, dass klinische Prozesse nicht eingeschränkt werden und am Ende – dies ist sicherlich ein ganz besonders wichtiger Punkt – sollte eine Vernetzung zwischen verschiedenen Instituten bestehen, um gerade bei den selteneren Entitäten bzw. Konstellationen zu ausreichenden Fallzahlen zu kommen.

Frauenheilkunde aktuell: *Abschließen erbitten wir noch Ihre persönliche Einschätzung für die Zuverlässigkeit und Praktikabilität der Molekulargenetischen Tests (Mammaprint, Oncotype DX, Theros, MapQuant Dx, Endopredict und PAM 50), welche mit Macht auf den Markt drängen.*

Prof. Dr. A. Niendorf: Allen diesen Tests ist gemeinsam, dass sie zunächst retrospektiv trainiert und validiert wurden. Wichtig ist auch zu wissen, dass sich bislang gezeigt hat, dass zur Beantwortung einer bestimmten Fragestellung in der Regel mehrere und nicht oder allenfalls partiell deckungsgleiche Signaturen zur Verfügung stehen. Meine persönliche Einschätzung ist die, dass die sogenannten molekularen Tests, sei dies auf Gen- oder

Proteinexpressionsbasis, enorme Chancen haben. Diese liegen zunächst in der Möglichkeit, für Redundanz in schon bestehenden Stratifizierungsverfahren zu sorgen. In wieweit sich diese Tests dann tatsächlich auch in prospektiven Studien als valide erweisen, muss abgewartet werden. Natürlich sollte ein neuer Test auch neue, rele-

vante Informationen liefern, die über das Bekannte hinausgehen. Dies gilt umso mehr, wenn er das limitierte Budget erheblich belastet.

Frauenheilkunde aktuell: Herr Professor Niendorf, wir danken Ihnen für das informative Gespräch.



Femoston® conti jetzt auch ultra-niedrig dosiert



Die einzige orale ultra-niedrig dosierte HRT* kontinuierlich kombiniert mit nur 0.5 mg Östrogen und 2.5 mg Dydrogesteron¹

Fachinformation:
Femoston® conti 0.5/2.5 und Femoston® conti 1/5: 0.5 mg 17β-Östradiol/2.5 mg Dydrogesteron bzw. 1 mg 17β-Östradiol/5 mg Dydrogesteron. **IA:** Ein kontinuierlich kombiniertes Hormonersatzpräparat für Frauen mit einem intakten Uterus bei klimakterischen Beschwerden (z.B. Hitzewallungen, Schweissausbrüchen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tachykardie) und/oder Urogenitalsymptomen (z.B. Atrophie von Vulva, Vagina oder Urethra, Kraurosis vulvae, Trockenheit der Vagina, Dyspareunie) infolge natürlicher oder chirurgisch bedingter Menopause. Die Wirksamkeit von Femoston® conti 0.5/2.5 wurde nur gegenüber Hitzewallungen und Schweissausbrüchen untersucht. Zusätzlich nur mit Femoston® conti 1/5: Vorbeugung oder Verzögerung einer durch Östrogenmangel induzierten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen zur Prävention der Osteoporose zugelassenen Arzneimitteln nicht in Frage kommt, oder bei Frauen die gleichzeitig an behandlungsbedürftigen Symptomen des Östrogenmangels leiden. **DA:** 1 Tablette täglich ohne Einnahmepause normalerweise bei Frauen, die länger als 12 Monate postmenopausal sind. Femoston® conti hat bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren prinzipiell keine Indikation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe, bekannte oder vermutete östrogen- oder gestagen-abhängige Neoplasien (z.B. Endometriumkarzinom, Mammakarzinom), unbehandelte Endometriumpherplasie, Genitalblutung unbekannter Genese, bestehende oder vorausgegangene idiopathische venöse Thromboembolie (tiefe venöse Thrombose, Lungenembolie), arterielle thromboembolische Erkrankungen (z.B. Angina, Myokardinfarkt, Schlaganfall), schwere Leberfunktionsstörungen (z.B. akute hepatische Porphyrie, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom, Cholestase), Lebertumoren (auch in der Anamnese), bekannte oder vermutete Schwangerschaft sowie Stillzeit. **I:** Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Die Wirksamkeit von Femoston® kann durch Leberenzym-induzierende Arzneimittel und durch die Darmflora schädigende Antibiotika beeinträchtigt werden. **UW:** Häufig: Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, Migräne, Nausea, abdominale Schmerzen, Blähungen, Beinkrämpfe, Schmerzen/Empfindlichkeit der Brüste, Durchbruchblutungen und Schmierblutungen, Unterleibschmerzen oder Asthenie. **P:** 28 Tabletten, Liste B, kassenzulässig, Stand 2010 Dezember. Ausführliche Angaben siehe im Arzneimittelkompendium der Schweiz. Vertrieb: Abbott AG, Neuhofstrasse 23, 6341 Baar. Tel. 041 768 43 33

Referenzen: ¹Arzneimittelkompendium der Schweiz. *HRT=Hormonersatztherapie

 **Abbott**
A Promise for Life