Für Sie kommentiert 21/4/2012

Was bedeutet eine versteckte HER-2-neu Positivität?

Es wurde ein neuer Proteintest entwickelt, mit dem auch bis anhin "versteckte", nicht nachweisbare, HER-2-neu Moleküle auf Mammakarzinomzellen nachgewiesen werden können. Gewisse Krebszellen, die mit den heutigen Standardtests (IHC: Immunhistochemie und FISH: Fluoreszenz in-situ Hybridisierung) als HER-2-neu frei beurteilt werden, tragen das Molekül trotzdem. Die Ergebnisse wurden aktuell in Clinical Cancer Research publiziert (Clin Cancer Res 2012; online 8. Oktober, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0452).

Die Studienuntersuchung schliesst 415 Gewebeproben ein. Bei 37 Patientinnen konnte das Signalprotein HER-2-neu nachgewiesen werden, obwohl die Standardtests vorher negativ ausgefallen waren. Im Rahmen der präsentierten Publikation wird eine neue Nachweistechnik des HER-2-neu Moleküls beschrieben und erstmals gelang es, intakte HER-2-neu Proteine aus Gewebeproben herauszulösen, die vorher in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet (FFPE-Gewebeproben) wurden. FFPE-Gewebeproben sind der heutige histopathologische Standard aber bisher konnte daraus nur erschwert und unvollständig eine Proteinextraktion vorgenommen werden. Mit dem Einsatz von Proteinarrays (reverse phase protein microarrays) als Analysemethodik kann die Gesamtmenge des HER-2-neu Antigens und die aktive phosphorylierte Form von HER-2-neu Molekülen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethode wurden mit Proteinnachweisen aus korrespondierendem gefrorenem Tumorgewebe verglichen. Im Vergleich zu FFPE-Gewebeproben ist der Proteinnachweis in gefrorenen, unbehandelten Gewebeproben (natives Gewebe) relativ einfach machbar und kann als Standardmethodik betrachtet werden. Das aktivierte HER-2-neu Protein konnte auch in den gefrorenen Gewebeproben, die initial als HER-2-neu negativ eingestuft wurden, nachgewiesen werden und korreliert mit den Ergebnissen aus den FFPE-Gewebeproben. Somit konnte sowohl die Möglichkeit des Proteinnachweises der aktivierten Form von

HER-2-neu als auch die Möglichkeit der Diagnostik in FFPE-Proben in Rahmen dieser Untersuchungen nachgewiesen werden.

Kommentar

Mit dem Einsatz von Proteinarrays als "reverse phase protein microarrays" gelingt es, die aktiven phosphorylierten HER-2-neu Moleküle im Gewebe nachzuweisen. Aktive HER-2-neu Moleküle befinden sich im Zustand der Signalübermittlung. Dabei lagern sich Phosphatgruppen an die extrazelluläre Domäne des HER-2-neu Moleküls an. Diese Phosphorylierung könnte der Grund dafür sein, dass die herkömmlichen Nachweismethoden mittels IHC und FISH ein negatives Ergebnis liefern.

Die beschriebene Detektionsmethodik setzt Antikörper ein, die das HER-2-neu Antigen auch dann nachweisen können, wenn dieses sich in der aktiven Form und somit im Zustand der Signalübermittlung befindet. Mit den heutigen Standardverfahren ist dieser Zustand des Proteins schwer detektierbar. Aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass der tatsächliche Anteil der HER-2-neu positiven Mammakarzinome doch höher ist und in Zukunft mehr Patientinnen mit einer gegen das HER-2-neu Antigen gerichteten Therapie behandelt werden sollten. Die Gruppe von Patientinnen mit der "versteckten HER-2-neu Positivität" wird ebenfalls von der Immuntherapie mit Trastuzumab (und auch Pertuzumab) profitieren.

Rossi et al. (The Oncologist, 2012) haben dieses Jahr eine Untersuchung mit 1'150 Patientinnen mit Mamma-karzinom publiziert und das krankheitsfreie Überleben mit dem HER-2-neu Status korreliert. In einer multivariaten Analyse konnte nachgewiesen werden, dass ein IHC Status 2+/FISH neg. mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben assoziiert ist im Vergleich mit Patientinnen mit einem HER-2-neu Status IHC 0 oder 1+. Es ist gut vorstellbar, dass diese Beobachtung allenfalls auch im Zusammenhang mit der "versteckten HER-2-neu Positivität" stehen könnte. Weitere Untersuchungen sollten auf dieses Kollektiv fokussieren und solche neuen diag-

nostischen Tools könnten durch den Einsatz bei gezielten Fragestellungen helfen, die onkologischen Therapieentscheidungen weiter zu individualisieren.

Nik Hauser

Die Lutealinsuffizienz: Keine klinische Entität!

Eine Lutealinsuffizienz sei als klinische Entität nicht beweisbar und logischerweise deshalb auch nicht behandelbar.

Zu diesem Schluss kommt das "Practice Committee" der ASRM (American Society of Reproductive Medicine). (Fertil. Steril. 2012; 98:1112)

So argumentiert diese Gruppe:

Traditionell basiert die Diagnose der Lutealinsuffizienz auf

- dem Verlauf der Basaltemperaturkurve
- dem Progesteronspiegel
- der Endometriumbiopsie

Basaltemperaturkurve: Diese sei zu ungenau und umständlich und nicht mehr zeitgemäss. Kurze Zyklen (weniger als 8 Tage nach LH-Peak kommen regelhaft auch bei fruchtbaren Frauen vor.

Progesteronspiegel: Bis heute gibt es keinen akzeptierten Standard für die Progesteronsekretion in der Lutealphase. Da Progesteron pulsatil sezerniert wird (bis 8-fache Konzentrationsunterschiede innert 90 Minuten) und auch fertile Frauen von Zyklus zu Zyklus stark variirende Progesteronwerte aufweisen sind Progesteronbestimmungen nicht geeignet für die Messung der Lutealfunktion.

Endometriumbiopsie: Bis anhin der "Goldstandard" zur Diagnose einer Lutealinsuffizienz wurde diese Methode durch drei prospektiv randomisierte verblindete Studien

in Frage gestellt. So zeigte sich z.B. bei jungen, fertilen Frauen mit regelmässigen Zyklen, immer wieder "out of phase"-Befunde und eine hohe Variabilität von Zyklus zu Zyklus (Fertil. Steril. 2004; 81:1333–43; 82:1264–72; 82:1278–82). Neuerdings wurden diverse molekulare Marker der Endometriumfunktion untersucht. Keiner ist jedoch bisher validiert worden.

Daraus folgend kann man die obigen Tests nicht mehr empfehlen.

Nun stellt sich die logische Frage: Wenn eine Diagnose nicht möglich ist, ist dann überhaupt eine Therapie indiziert? Bisher wurde eine vermutete Lutealinsuffizienz mit einer medikamentösen Ovulationsinduktion durch Clomifen oder Gonadotropine oder aber durch eine Progesteronsupplementation eventuell hCG-Gabe in der Lutealphase behandelt. Für keine dieser empirischen Therapien gibt es jedoch befriedigende Daten.

Das "Practice-Committee" empfiehlt in dieser Situation folgendes:

- Eine abnorme Lutealfunktion, obwohl nicht messbar, kann als Folge einer endokrinen Problematik auftreten;
 B. Hyperprolaktinämie, Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse. Diese Endokrinopathien sollten abgeklärt und allenfalls behandelt werden.
- 2. Eine valable Lutealdiagnostik gibt es derzeit nicht.
- 3. Keine Lutealtherapie im unstimulierten Zyklus.
- Eine Unterstützung der Lutealphase bei einer ART (IVF, ICSI) durch Progesteron oder hCG verbessert den Schwangerschafts-outcome erhöht aber das Überstimulationsrisiko.
- 5. Es gibt keinerlei Daten, die den Wert einer Progesterongabe nach Feststellung der Schwangerschaft (ausserhalb einer ART-Therapie) belegen.

Michael K. Hohl

