

Individualisierte Medizin – die Grenzen des Machbaren

Diagnose- und Therapieoptionen in der gynäkologischen Onkologie

PROF. DR. DR. H.C. MANFRED KAUFMANN, EHEMAL. DIREKTOR DER KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE /
DR. THOMAS KARN, ARBEITSGRUPPENLEITER FÜR TRANSLATIONALE GYNÄKOLOGIE UND ONKOLOGIE, KLINIK FÜR
GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE DER GOETHE-UNIVERSITÄT, FRANKFURT AM MAIN



Der Ausgangspunkt der Suche nach einer individualisierten Medizin in der gynäkologischen Onkologie, die Frage „Welche Patientin benötigt welche Therapie?“, hat die Forschung nach neuen Therapieansätzen befördert. Diese Untersuchungen haben zu der Vorstellung geführt, dass es sich bei Brustkrebs nicht um eine einzelne Erkrankung, sondern um eine ganze Gruppe von verschiedenen Subtypen von Erkrankungen handelt. Entsprechend hat sich der Ansatz durchgesetzt, dass eine personalisierte Medizin auf verschiedene individuelle Eigenschaften eingehen muss. Dies sind zum einen Tumor-Charakteristika, zum anderen Patienten-Charakteristika sowie auch Stoffwechsel-Charakteristika. Die große Tumorerogenität, die die Forschung aufgedeckt hat, spricht dafür, dass in Zukunft eine personalisierte Tumorsequenzierung denkbar erscheint, um für den individuellen Tumor sowohl therapeutische Angriffspunkte, als auch Resistenzmutationen zur Prädiktion des Ansprechens zu identifizieren. Nach dieser Vorstellung lassen sich zudem patientenspezifische, personalisierte Tumormarker identifizieren, die für ein Monitoring der Erkrankung große Vorteile bieten.

Einleitung

Unter der modernen Vorstellung der Individualisierung der Medizin ist vor allem eine maßgeschneiderte medizinische Versorgung für jeden individuellen Patienten zu verstehen, also eine personalisierte Medizin. Die dabei zu beantwortende Frage lautet grundsätzlich „Welcher Patient benötigt welche Therapie?“, ein Punkt, der besonders im Rahmen der Onkologie herausragende Bedeutung besitzt.

Betrachtet man z.B. eine Gruppe von Patientinnen, die sich durch die eine einheitliche Diagnose wie Brustkrebs auszeichnen, und weiterhin auch die gleiche therapeutische Intervention erhalten, so lassen sich diese Patientinnen theoretisch in vier Klassen einteilen: Solche, die eine Heilung durch das Medikament erhalten ohne dass Nebenwirkungen auftreten, sowie jene, für die die Medikation zwar mit toxischen Nebenwirkungen verbunden aber zugleich doch gleichzeitig förderlich für ihre weitere Prognose ist.

Zum anderen kann es Patienten geben, die vom Medikament weder einen Nutzen noch einen Schaden haben, aber auch solche, die ohne eine positive Wirkung nur den schädlichen Effekten des Therapeutikums ausgesetzt sind. Das Ziel der personalisierten Medizin ist es nun, diese Patientengruppen im Voraus zu identifizieren und zu stratifizieren. Die Parameter, aufgrund derer eine solche Identifizierung erfolgt, können dabei sehr verschiedener Natur sein. Befragt man z.B. das Dictionary des National Cancer Institut (NCI) der USA zum Stichwort „personalized medicine“, so lautet die entsprechende Antwort „a form of medicine that uses information about a person’s genes, proteins, and environment to prevent, diagnose, and treat disease“.

Solche Gene und Proteine oder andere biologische und klinische Parameter werden als „Biomarker“ bezeichnet. Sie lassen sich dazu verwenden, Angriffsziele (Targets) für einen therapeutischen Ansatz zu definieren oder auch die Überwindung von Resistenzen gegen Medikamente zu ermöglichen und damit bei der Therapie-Entscheidung zu helfen. Ziel der Anwendung von Biomarkern muss immer sein, für jeden Patienten die erfolgversprechendste Therapie bei minimalen Nebenwirkungen zu erhalten.

Unterscheidung von Prognose und Prädiktion

Eine wichtige Unterscheidung bei Biomarkern ist die zwischen einem Prognose-Faktor, der das Risiko für die Rückkehr der Erkrankung unabhängig von der angewandten Therapie beschreibt, und einem prädiktiven Faktor. Dieser letztere dient dazu, das Ansprechen auf eine ganz spezielle Therapieform vorauszusagen. In der Praxis sind allerdings prognostische und prädiktive Faktoren teilweise schwer zu differenzieren. So hat beispielsweise beim Brustkrebs die Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status auf der einen Seite eine prognostische Bedeutung, auf der anderen Seite sind jedoch beide Parameter gleichzeitig die wichtigsten prädiktiven Marker für die Auswahl der medikamentösen Therapie, da sie auch die Zielstrukturen der entsprechenden Therapieformen definieren.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich der Status solcher prädiktiver Faktoren manchmal im Verlauf der Erkrankung verändern kann. Für den klinischen Einsatz eines Biomarkers müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt und Anforderungen gestellt werden. Zunächst muss seine Bedeutung sicher validiert sein. Weiterhin ist es entscheidend, dass der Biomarker einen unabhängigen Wert besitzt, der

über jenen bereits vorliegender Marker hinausgeht. Zusätzlich sollte der Marker auch einfach zu messen und klar zu interpretieren sein. Und schließlich ist es entscheidend, dass sich aus dem Ergebnis der Bestimmung des Markers eine therapeutische Konsequenz ergibt, sei es hinsichtlich der Prognose oder der Anwendung einer spezifischen Therapie.

Diese hohen Anforderungen sind die Ursache, dass die Zahl von jenen Markern, die es in die Anwendung in der Klinik geschafft haben, mehr als drei Größenordnungen unter der hohen Zahl wissenschaftlicher Publikationen zu Biomarkern liegt.

Individualisierung in der Brustkrebstherapie

Die gynäkologischen Onkologie ruht auf mehreren Säulen. Dabei handelt es sich zum einen um die chirurgische Operation, zum anderen den Einsatz der Strahlentherapie und schließlich um die medikamentöse Therapie. Auf all diesen Gebieten bestehen Möglichkeiten der Individualisierung der therapeutischen Interventionen und entsprechende Entscheidungsfaktoren.

Operative Therapie

Für die Auswahlmöglichkeiten der chirurgischen Therapie spielen verschiedene Kriterien eine Rolle: Der Wunsch der Patientin, die Tumorgöße bzw. der Umfang der lokalen Ausbreitung, sowie das Ausmaß des Lymphknotenbefalls. Die Ziele einer chirurgischen Operation sind hierbei immer die maximale operative Kontrolle des Krebsgeschehens, ein optimales kosmetisches Ergebnis sowie eine exakte Stadien-Bestimmung, wozu auch die Gewebeasservierung zur Untersuchung prognostischer und prädiktiver Faktoren gerechnet

werden kann. Betrachtet man die historische Entwicklung der Brustkrebstherapie, so ist eine deutliche und konsequente Abnahme der operativen Radikalität zu beobachten. Die 1894 durch Halsted eingeführte radikale Mastektomie hielt sich bis in die 1960er Jahre und wurde durch die modifizierte radikale Mastektomie abgelöst. Aufgrund des Konzepts von B. Fisher, dass es sich bei Brustkrebs vorwiegend um eine systemische anstelle einer lokalen Erkrankung handelt, wurde im folgenden die brusterhaltende Operation mit adjuvanter (begleitender) Bestrahlung und medikamentöser systemischer Therapie immer weiter entwickelt.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie bei Brustkrebs spielen ebenfalls individuelle Entscheidungsfaktoren eine große Rolle. Dabei handelt es sich vor allem um das Tumorstadium, das Ausmaß des Lymphknoten-Befalls und das Alter der Patientin. Generelles Ziel der Strahlentherapie ist die Reduktion des Risikos für Lokalrezidive und Fernmetastasen. Zur Personalisierung steht heute auch das Verfahren der intraoperativen Bestrahlung zur Verfügung. Hier wird eine direkte Bestrahlung des Tumorbettes im Rahmen der Operation anstelle einer anschließenden Strahlentherapie durchgeführt, die sonst eine Dauer von drei bis sechs Wochen aufweist. Aufgrund der direkten Anwendung ist zudem eine geringere Strahlendosis bei gleicher Wirksamkeit notwendig.

Medikamentöse Therapie

Die dritte Säule der Behandlung von Brustkrebs ist die medikamentöse Therapie, die auch als adjuvante Therapie bezeichnet wird. Bei einem primären Mammakarzinom existieren eine Reihe von Kriterien, welche die Therapie-Entscheidungen beeinflussen. Abgesehen von Alter und Menopausenstatus der Patientin werden die meisten dieser Parameter durch die pathologische Gewebeuntersuchung bestimmt: Histologischer Typ des Karzinoms, Tumorgöße, Resektionsrand, Lymphknotenbefall, Lymphangiosis, Grading sowie molekulare Eigenschaften des Tumors wie der Hormonrezeptorstatus (Östrogen- (ER)/Progesteron(PR)-Rezeptor), die Amplifikation des HER2-Gens und die Expression des Proliferationsmarkers Ki67.

Wie bereits angesprochen, sind Hormonrezeptor- und HER2-Status auch wichtige prädiktive Faktoren für eine anschließende adjuvante medikamentöse Therapie. Solche medikamentösen Therapien lassen sich drei Grundformen zuordnen, der endokrinen Therapie (wie z.B. Ta-

moxifen oder Aromatase-Inhibitoren), der zytotoxischen Chemotherapie, sowie der „zielgerichteten“ (targeted) Therapie. Bei Brustkrebs als klassischer hormonabhängiger Karzinomerkrankung spielt die endokrine Therapie eine herausragende Rolle und Tamoxifen stellt bis heute das erfolgreichste Krebsmedikament dar. Die Langzeitüberprüfung aus kontrollierten Studien einer fünfjährigen Tamoxifen-Behandlung von über zehntausend Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs zeigte eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von etwa einem Drittel bei einer Beobachtungszeit von 15 Jahren.

Eine Weiterentwicklung des endokrinen Therapieansatzes stellt die Substanzklasse der Aromatase-Inhibitoren dar, welche die Bildung von Östrogenen durch das Enzym Aromatase im Fettgewebe blockieren, und nur bei postmenopausalen Patientinnen zu einer weiteren deutlichen Risikoreduktion führen. Zur Entscheidungsfindung bezüglich einer endokrinen Therapie sind die besten prädiktiven Faktoren verfügbar. Den klarsten prädiktiven Wert besitzt dabei der Östrogenrezeptor(ER)-Status des Tumors. Allerdings zeigen nicht alle ER-positiven Patientinnen ein Ansprechen, oder es treten trotz endokriner Therapie Rezidive auf. Viele Biomarker zur Prädiktion einer solchen endokrinen Resistenz wurden bereits vorgeschlagen und untersucht.

Eine Rolle kann z.B. eine pharmakologische Tamoxifen-Resistenz spielen, denn Tamoxifen wird erst in der Leber zum aktiven Wirkstoff Endoxifen metabolisiert und diese Umwandlung erfolgt im Wesentlichen über das Enzym CYP2D6. Aufgrund genetischer Unterschiede, je nach ethnischer Herkunft der Patientinnen, finden sich hierbei Gering-Metabolisierer, die schlechter bis gar nicht auf eine Tamoxifen-Therapie ansprechen, während solche mit einem guten Metabolisierungstyp eventuell von Tamoxifen in gleicher Weise profitieren wie von Aromatase-Inhibitoren. Allerdings besteht noch kein Konsens zu teilweise widersprüchlichen klinischen Daten zu CYP2D6-Polymorphismen. Damit ist ein klinischer Einsatz noch nicht möglich.

Im Gegensatz zur endokrinen Therapie existieren für die zytotoxische Chemotherapie bisher keine validen prädiktiven Faktoren, die ein Ansprechen auf spezifische Therapeutika vorhersagen können. Die Individualisierung der Therapieauswahl ist in diesem Fall vor allem durch das Fehlen von prädiktiven Faktoren für ein Ansprechen auf endokrine oder targeted Therapie gekennzeichnet, bei gleichzeitigem Vorliegen einer ungünstigen Konstellation der prognostischen Faktoren. Für zielgerichtete (targe-

ted) Therapien besteht dagegen der wichtigste prädiktive Faktor in der Anwesenheit des entsprechenden Targets. Die größte Bedeutung hat in diesem Zusammenhang der HER2-überexprimierende Typ des Mammakarzinoms.

Während die meisten Erfahrungen dazu in der Anwendung der HER2-Antikörper-Therapie (Trastuzumab) bestehen, wurden in neuerer Zeit verschiedene weitere Wege der HER2-Hemmung entwickelt, um die Wirksamkeit zu verbessern, Resistenzen zu überwinden, oder Kombinationstherapien durchzuführen. So spielen dort zum einen „small molecules“ wie Lapatinib eine Rolle, die die intrazelluläre Enzymaktivität der HER2-Rezeptortyrosinkinase inhibieren. Zum anderen existieren auch neue Antikörper, die andere Wirkmechanismen aufweisen, wie die Hemmung der Dimerisierung von HER2 (Pertuzumab) oder das Konjugat aus einem Antikörper und einem zytotoxischen Wirkstoff T-DM1 (Trastuzumab-Emtansin).

Mehrere Biomarker sind noch in der Präklinik

Für andere neue zielgerichtete Therapien wie z.B. mTOR-Inhibitoren (Everolimus, RAD001) sind verschiedene prädiktive Biomarker (PTEN, AKT, und S6) noch in der präklinischen Untersuchung. Die Verwendung von Mutationen in PTEN, PI3KCA oder des Phosphorylierungsstatus von AKT, um das Ansprechen auf mTOR-Inhibitoren vorauszusagen, zeigten bisher in ihrer klinischen Validierung noch nicht den ausreichenden Erfolg. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die Verwendung von Wirtsfaktoren als Angriffsziel wie beispielsweise die Blutgefäßversorgung des Tumors (z.B. Antiangiogenese-Faktoren wie Avastin).

Eine konsequente Weiterentwicklung der adjuvanten medikamentösen Therapie ist die bereits vor der Operation durchgeführte neoadjuvante medikamentöse Therapie. Diese wurde im Wesentlichen von B. Fisher aufgrund des Konzeptes der systemischen Brustkrebserkrankung eingeführt. Sie erlaubt aufgrund eines Schrumpfens des Tumors durch die Chemotherapie, den Anteil an Patientinnen, die brusterhaltend operiert werden können deutlich zu erhöhen. Weiterhin ermöglicht die neoadjuvante Therapie ein Ansprechen des Tumors auf das Medikament direkt zu beobachten.

Diese Möglichkeit bietet mehrere verschiedene Vorteile gegenüber der klassischen adjuvanten Therapie. Zum einen kann bei unzureichendem Ansprechen auf ein spezifisches Medikament die Therapie durch Wechsel auf eine andere Substanz umgestellt und dadurch perfekt personalisiert werden. Zum zweiten hat die unmittelbare Beobachtung

des Therapieerfolges im Gegensatz zur abstrakten potentiellen Risikoreduktion einen förderlichen Einfluß auf die Compliance der Patientin. Und schließlich wird es für die klinische Forschung sehr viel schneller möglich, den therapeutischen Nutzen von Substanzen zu beurteilen, wenn das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie als Surrogatmarker für den langfristigen Therapieerfolg anstelle von langjährigen Nachbeobachtungen verwendet wird.

In Bezug auf die Ebenbürtigkeit von neoadjuvanten und adjuvanten Ansätzen sind detaillierte Studien durchgeführt worden, die aufzeigen konnten, dass beide Methoden das Langzeitrisiko gleichwertig senken. Weitere Individualisierungen im therapeutischen Vorgehen, die sich aus der neoadjuvanten Therapie ergeben können sind z.B. die folgenden: Eine Verkürzung der adjuvanten Trastuzumab-Therapie bei solchen Patientinnen, die eine pathologische Komplettremission (pCR) nach neoadjuvanter Behandlung aufweisen (also auch mikroskopisch keinerlei Nachweis auf Resttumor zeigen), oder der Einsatz neuer Substanzen bei jenen tripel negativen Brustkrebsen (TNBC), die keine pCR auf die neoadjuvante Chemotherapie zeigten.

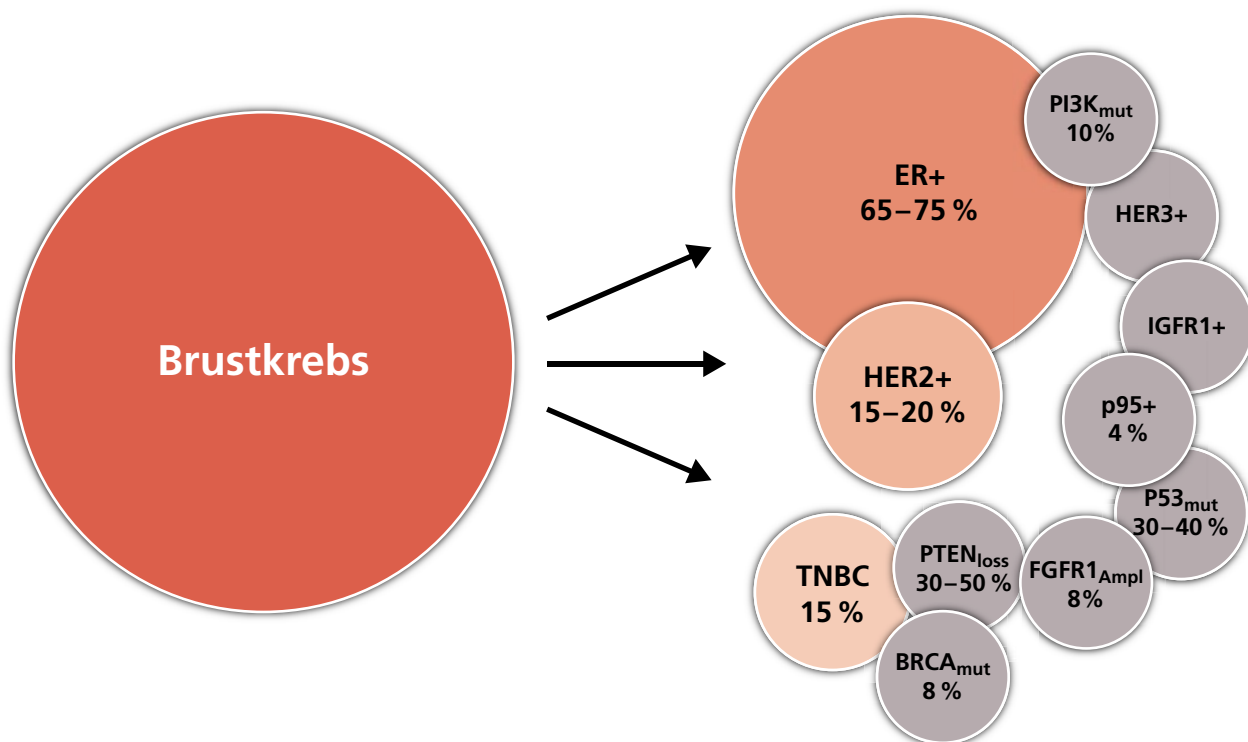
Ziel: Patientinnen eine unnötige Therapie ersparen

Jede zusätzliche medikamentöse Therapie liefert einen statistisch erfassbaren Gewinn für einen gewissen Anteil aller behandelten Patientinnen. Dies lässt sich am Beispiel einer ganz genau definierten Gruppe von Patientinnen aufgrund der heute klinisch angewandten Faktoren verdeutlichen. Betrachtet werden beispielsweise nur Patientinnen mit einem Alter von 60 Jahren, die ein Östrogenrezeptor-negatives, HER2-positives Mammakarzinom bei einer Tumorgöße von weniger als 2 cm ohne Lymphknotenbefall aufweisen. Diesen Patientinnen ist aufgrund der Datenlage der evidenzbasierten Medizin klar eine Chemotherapie mit zusätzlicher anti-HER2-Therapie (Trastuzumab) zu empfehlen.

Allerdings werden statistisch 4 % dieser Patientinnen aus anderen Gründen als ihrem Mammakarzinom versterben, 43 % der Patientinnen würden auch ohne medikamentöse Therapie nie ein Rezidiv erleiden und 21 % wären aufgrund der alleinigen Chemotherapie geheilt. Tatsächlich profitieren demnach nur 12 % der Patientinnen von der Trastuzumab-Behandlung.

Somit sollte eine perfekte personalisierte Medizin es in diesem Falle ermöglichen, 47 % dieser Patientinnen durch optimale prognostische Faktoren eine unnötige medikamentöse Therapie zu ersparen, 33 % der jeweils individuell

Brustkrebs umfasst viele Subtypen von Erkrankungen



Quelle: Kaufmann / persönliche Mitteilung, Pier-Franco Conte, Mailand, 2012



In dem Bestreben, die Heterogenität des Mammakarzinoms zu verstehen, wurden Subgruppen der Erkrankung definiert. Demnach handelt es sich bei Brustkrebs um eine ganze Gruppe verschiedener Subtypen von Erkrankungen.

effektivsten medikamentösen Behandlung zuzuführen und für die verbleibenden 20 %, welche hier immer noch einen Rückfall erleiden, innovative neue Medikamente zu entwickeln. Dieses Dilemma ist der Ausgangspunkt des Wunsches, die Heterogenität des Mammakarzinoms weiter zu verstehen und Subgruppen der Erkrankung zu definieren.

Diese Untersuchungen sind im letzten Jahrzehnt deutlich vorangeschritten und haben zu der Vorstellung geführt, dass es sich bei Brustkrebs nicht um eine einzelne Erkrankung handelt, sondern um eine ganze Gruppe von verschiedenen Subtypen von Erkrankungen (siehe Abb.).

Molekulare Tests aus der Genomics-Forschung

Molekulare Analysen durch moderne „Genomics“-Methodiken haben aufgedeckt, dass neben der histopathologischen Heterogenität des Mammakarzinoms, die dem Pathologen schon lange bekannt war, auch eine molekulare Heterogenität beschrieben werden kann. Wegweisende Arbeiten

waren hierzu die Definition der sogenannten „intrinsischen Subtypen“ des Mammakarzinoms.

In ihrer einfachsten Fassung stellen diese den sogenannten „Basal-like“ Subtyp, den „HER2-like“ Subtyp und zwei verschiedene „Luminal A“ und „Luminal B“ Subtypen dar. In Tabelle auf Seite 23 ist dargestellt, dass jene intrinsischen Subtypen auch mit den bekannten immunhistochemischen Kriterien wie Hormonrezeptor- und HER2-Positivität korrelieren und ebenfalls Unterschiede in ihrem Ansprechen auf medikamentöse Therapien aufweisen. So zeigt z.B. der Basal-like Brustkrebs eine schlechte Prognose, weist jedoch ein relativ gutes Ansprechen auf Chemotherapie auf. Neueste Untersuchungen deckten zudem auf, dass die molekulare Heterogenität noch weiter geht, und sich beispielsweise auch innerhalb der Gruppe der Basal-like Karzinome durch zusätzliche molekulare Marker Subtypen mit guter und schlechter Prognose unterscheiden lassen. Außerdem haben Genomics-Methoden auch zur Entwicklung einer Reihe von molekularen Tests geführt,

von denen es einige bereits bis zur Anwendung in der Klinik geschafft haben.

Zum größten Teil besitzen diese Tests vor allem einen prognostischen Wert und sind nur z.T. zur Prädiktion einsetzbar. In der Tabelle auf Seite 24 sind eine Reihe solcher genomischen Tests aufgeführt. Der MammaPrint® Assay der Firma Agendia basiert auf der Entwicklungsarbeit von Rosetta Inpharmatics Inc. und dem Netherlands Cancer Institute. Durch den Vergleich von prämenopausalen Patientinnen mit nodalnegativem Mammakarzinom wurden hier 70 Prognose-assoziierte Gene identifiziert und in einer zweiten Studie validiert. Bis vor kurzem konnte der MammaPrint Assay nur an Frischgewebe durchgeführt werden. Seit 2012 ist die Durchführung des MammaPrint Assays auch mit Paraffin-Material möglich und wird gemeinsam mit weiteren Test zur molekularen Subtypisierung (BluePrint, TargetPrint, TheraPrint) angeboten.

Zur abschließenden Evaluation der klinischen Wertigkeit des Tests wurde die prospektive MINDACT-Studie, deren Rekrutierung 2011 abgeschlossen wurde, durchgeführt. In ihrem Rahmen soll die Wertigkeit von MammaPrint im Vergleich zu den üblichen klinischen Variablen bei Patientinnen mit 0-3 befallenen Lymphknoten untersucht werden.

Recurrence Score gibt Risiko für Metastasierung an

Einer der ersten und gleichzeitig am besten untersuchten prognostischen Multigen-Test ist der Oncotype DX®. Mit Hilfe einer quantitativen PCR werden hier am Paraffinblock des Primärtumors neben fünf Referenzgenen 16 weitere Gene bestimmt, die durch ihren Zusammenhang mit Angiogenese, Proliferation, Invasion und Metastasierung prädiktive Bedeutung für das Auftreten eines Brustkrebsrezidivs besitzen.

Aufgrund eines speziell entwickelten Algorithmus entsprechend der Wertigkeit der einzelnen Faktoren wird der sogenannte Recurrence Score entwickelt, der sich am Risiko für eine Metastasierung innerhalb von zehn Jahren nach Erstdiagnose orientiert. Dabei wurde ursprünglich eine Low-risk-Gruppe bei Werten unter 18, eine Intermediate-risk-Gruppe bei Werten von 18-30 und eine High-risk-Gruppe (>30) definiert. In einer Validierungsstudie konnte bei nodal negativen Patientinnen gezeigt werden, dass die High-risk-Gruppe hinsichtlich ihrer Prognose von einer zusätzlichen Chemotherapie deutlich profitiert, während ein solcher Effekt in der Low-risk-Gruppe nur minimal ist. Die

Medikamentöse Therapie der molekularen Subtypen des Mammakarzinoms nach St. Gallen Konsensus 2011

Subtyp	IHC-Kriterien	Therapie
Basal-like	ER/PR/HER2 neg. (tripel-negativ)	Chemotherapie
HER2-like	HER-2 pos. ER und PR neg.	Chemotherapie + anti-HER2-Therapie
Luminal A	ER oder PR pos. HER-2 neg.	Endokrine Therapie
Luminal B	ER oder PR pos. Ki-67-high oder HER-2 pos.	Chemotherapie + endokrine Therapie + anti-HER2-Therapie (wenn HER2-pos.)

Quelle: Kaufmann, modifiziert nach Goldhirsch et al. 2011



Molekulare Analysen haben gezeigt, dass das Mammakarzinom nicht nur eine histopathologische, sondern auch eine molekulare Heterogenität aufweist.

Ergebnisse zur intermediären Risiko Gruppe sind jedoch noch unklar. Hier werden von der einzigen prospektiven Studie (TAILORx) erste Ergebnisse für 2013 erwartet.

Ebenfalls an Paraffinmaterial anwendbar ist der Endo-predict-Test, der darauf zielt solche Patientinnen zu identifizieren, die mit alleiniger antihormoneller Therapie optimal behandelt werden können und bei denen auf eine belastende Chemotherapie verzichtet werden kann. Dieser Test integriert neben den Ergebnissen des Genexpressionstests auch klinische Parameter mit in das Ergebnis. Der PAM50 Assay ist ein Gentest, der es anhand von Paraffingewebe aufgrund der Expressionsuntersuchung von 50 Genen erlaubt, die o.g. intrinsischen molekularen Subtypen des Mammakarzinoms zu definieren. Generell ist anzumerken, dass all diese genomischen Tests nicht die klassischen klinischen und pathologischen Parameter ersetzen können. Vielmehr kann die molekulare Klassifikation und Prädiktion gemeinsam mit diesen bekannten Faktoren ihren Beitrag für eine personalisierte Therapie liefern.

Individuelle Genom-Sequenzierung

Die allerneuesten Entwicklungen in der Personalisierung der Medizin finden sich auf dem Gebiet der kompletten

Überblick über molekulare Tests, die klinisch eingesetzt werden

Test	Mammaprint	Oncotype DX	Endopredict	PAM 50
Anbieter	Agendia	Genomic Health	Sividon	ARUP
Anzahl untersuchter Gene	70	21	11	50
Gewebematerial	Gefriermaterial	FFPE	FFPE	FFPE
Methode	DNA microarray	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Bestimmung durch Zentrallabor	Ja	Ja	Nein	Ja
Indikation	Prognostisch, <61 J, Stage I–II, N0	Prognostisch, ER+, Tamoxifen	Prognostisch, ER+	Prognostisch, Subtyp-Klassifikator
Level of Evidence	III	II	II	III
AGO-Kriterium	+/-	+/-	+/-	-

FFPE: Formalin fixed paraffin embedded



Quelle: Kaufmann, modifiziert nach AGO-Leitlinie "Prognostische und prädiktive Faktoren"

Genomics-Methoden haben auch die Entwicklung mehrerer molekularer Tests nach sich gezogen, von denen einige inzwischen in der Klinik angewendet werden. Allerdings sind diese Tests nur zum Teil zur Prädiktion einsetzbar.

Genom-Sequenzierung (WGS – „Whole Genome Sequencing“). Die Zunahme der Sequenziergeschwindigkeit bei gleichzeitiger Kostenreduktion durch neue Technologien haben es ermöglicht, komplette Genomsequenzen von Tumoren bei einer Vielzahl von Patientinnen zu erhalten und die entsprechenden Ergebnisse mit den klinischen Eigenschaften des Tumors zu korrelieren.

Während z.B. auf dem Gebiet des Brustkrebs in den Jahren bis 2011 die komplette Genomsequenz von nur insgesamt vier Tumorproben publiziert wurde, erhöhte sich diese Zahl von Februar bis September 2012 auf fast 900 Proben. Die gesammelten Daten deckten eine immense Heterogenität des Mammakarzinoms auf der Ebene der Genom-Mutationen auf. Nur für drei Gene wurden bei mindestens 10 % aller Patientinnen Mutationen gefunden (TP53, PI3KA und GATA3), nur sechs Gene fanden sich bei mindestens 5 % der Patientinnen verändert. Die Mehrheit der etwa 20 000 gefundenen somatischen Mutationen bei 500 Patientinnen traten dagegen nur sporadisch auf.

Die häufigsten Mutationen bei Brustkrebs fanden sich in der PI3-Kinase sowie weiterhin am PI3K-mTOR-Signalweg beteiligter Proteine. Diese Veränderungen werden vor allem in den luminalen Subtypen beobachtet und sind mit einer Therapie-Resistenz bezüglich der endokrinen sowie

der Anti-HER2-Therapie assoziiert. Auch therapeutisch sind sie von großer Bedeutung, da sich eine ganze Reihe von Inhibitoren des PI3K-mTOR-Pathways in der klinischen Erprobung befinden. Das Whole Genome Sequencing kann somit sowohl therapeutische Targets identifizieren, als auch zur Tumorklassifikation beitragen.

Die große Tumorerogenität, die diese Ergebnisse aufgedeckt haben, spricht dafür, dass in Zukunft eine personalisierte Tumorsequenzierung denkbar erscheint, um für den individuellen Tumor sowohl therapeutische Angriffspunkte als auch Resistenzmutationen zur Prädiktion des Ansprechens zu identifizieren. Nach dieser Vorstellung lassen sich zudem patientenspezifische, personalisierte Tumormarker identifizieren, die für ein Monitoring der Erkrankung große Vorteile bieten, da sie z.B. eine hochempfindliche und dennoch hundertprozentig spezifische Detektion einzelner disseminierter Tumorzellen erlauben können.

Visionen

Bereits in der Vergangenheit war die Brustkrebsbehandlung von mehreren Paradigmenwechseln gekennzeichnet. Nach dem Wechsel von der ursprünglichen Vorstellung, dass vor allem loco-regionale Rückfälle das Überleben bei

Brustkrebs bestimmen, zur Theorie von B. Fisher, dass die loco-regionale Komponente keinerlei Einfluss besitzt, besteht heute Konsens, dass es sich bei Brustkrebs um eine systemische Erkrankung handelt trotz eines bedeutenden Einflusses des loco-regionalen Rezidivs.

Entsprechend entwickelte sich die adjuvante systemische Therapie als wichtiger Teil der Behandlung der Erkrankung und deren Fortentwicklung als neoadjuvante Therapie. Zukünftige Verbesserungen sind auf verschiedenen Gebieten anzustreben. Bei den Hormonrezeptor-positiven Luminal A und B Tumoren besteht die vornehmliche Aufgabe in der Überwindung von endokriner Resistenz, ebenso beim HER2-positiven Subtyp in der Überwindung von Resistenzen gegenüber einer Anti-Her2-Therapie. Bei den triple-negativen Karzinomen, die den „Basal-like“-Subtyp repräsentieren müssen neue zielgerichtete Therapien entwickelt werden. Ein begonnener Weg ist hier z.B. die Klasse der PARP-Inhibitoren.

Entwicklung nicht-invasiver Marker angestrebt

Auf dem Gebiet der Biomarker gibt es großes Interesse an einer Entwicklung weg von Markern, die auf Gewebe-Präparaten basieren, hin zu nicht-invasiven Markern z.B. aus dem Serum. Ein stark beforschtes Gebiet sind dabei im peripheren Blut zirkulierende Tumorzellen (CTC). Bei diesen Untersuchungen tritt oft das Problem auf, einzelne vom Tumor abstammende Zellen eindeutig vor dem Hintergrund der großen Zahl anderer Zellen zu identifizieren. Hierbei können wie oben bereits angesprochen die Methoden der kompletten Genomsequenzierung von Tumoren eindeutige Nachweismarker liefern. Denn Krebs ist im allgemeinen eine monoklonale Erkrankung, die ursprünglich aus einer einzelnen Körperzelle hervorgegangen ist. Diese Körperzelle hat aber im Laufe ihrer Entstehung seit der Embryonalentwicklung schon eine Reihe von zufälligen sogenannten „Passenger“-Mutationen erworben, die sie nun an all ihre Nachkommen weitergibt.

So wird es möglich, mehrere Dutzend spezifischer Mutationen zur sicheren Identifikation von Zellen, die aus dem Tumor stammen, zu verwenden. In Zukunft wird die Diagnostik somit immer mehr aufgrund molekularer anstelle von morphologischer Kriterien erfolgen. Therapeutisch werden gezielte Kombinationstherapien für diese molekular definierten Subgruppen Einsatz finden. Weiterhin wird versucht werden, das funktionelle Verständnis von Resistenzmechanismen zu vergrößern und neben den Tu-

morzellen selbst als therapeutischem Ansatz werden auch Wirtsfaktoren wie die Tumorumgebung und das Immunsystem weiter in den Fokus des Interesses wandern.

Literatur bei den Autoren

E-Mail-Kontakt:
Prof.M.Kaufmann@gmx.de und t.karn@em.uni-frankfurt.de

UNIV. PROF. DR. MED. DR. H.C. MANFRED KAUFMANN, M.D.



Professor Kaufmann war bis April 2012 Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt. 2006 bis 2008 war er Kongresspräsident der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG). Zudem ist er Gründer und Vorsitzender der „Aktion Bewusstsein für Brustkrebs“ und Träger vieler Auszeichnungen, zuletzt der Karl-Heinrich-Bauer-Medaille der Deutschen Krebsgesellschaft.



DR. PHIL. NAT. DR. MED. HABIL. THOMAS KARN



Dr. Karn studierte 1984-91 Mikrobiologie und promovierte 1992-95 im Fach Biochemie in Frankfurt. Nach seiner Postdoc-Zeit in Frankfurt und in der Antiinfektiva-Forschungsabteilung der Bayer AG in Wuppertal wechselte er 1998 an die Universitätsfrauenklinik Frankfurt, um eine Arbeitsgruppe für molekulare Gynäkologie im klinischen Umfeld aufzubauen.

