Brustkrebs

Eine Krankheit mit vielen Gesichtern

Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass es sich bei Brustkrebs nicht um eine einzelne, immer gleich verlaufende Erkrankung handelt. Vielmehr dürfen wir heute davon ausgehen, dass Brustkrebs eine vielseitige Erkrankung mit verschiedenen Untergruppen darstellt. Genetische Untersuchungen am Tumorgewebe zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen, die somit auch die verschiedenen klinischen Ausprägungen, wie auch die Aggressivität und Prognose der Erkrankung wiedergeben. Das Ziel derartiger Grundlagenforschung und Entwicklung von Genexpressionsprofilen ist, möglichst individuell für jeden Patienten beziehungsweise seinen/ihren Tumor die Prognose abzuschätzen und eine angepasste Therapie für jeden einzelnen Patienten auszusprechen.

Derzeit gehören zur standardmäßigen Untersuchung beim Brustkrebs die mikroskopische Bestimmung von Tumorgröße, Tumortyp (am häufigsten invasiv-duktal oder invasiv-lobulär), der Differenzierungsgrad (Grading) sowie die Bestimmung der Hormonrezeptoren (Östrogen/Progesteron) und des HER2-Status (Wachstumsfaktor auf der Zelloberfläche). Daneben werden zur Festlegung der Behandlung die Information über die Achsel-Lymphknoten und das Patientenalter herangezogen. Grundsätzlich ist bekannt, dass trotz dieser Informationen dennoch nicht in zufriedenstellendem Maße die Vorhersage über das individuelle Patientenrisiko getroffen werden kann. Vielmehr ist die Biologie des einzelnen Tumors hierfür bedeutend. Somit bestehen nur sehr begrenzte Möglichkeiten, die absolute Erforderlichkeit und den Nutzen einer Chemotherapie oder Antihormontherapie individuell vorherzusagen. Leider wird aus diesem Grunde bei einem großen Teil der Patienten übertherapiert, allerdings besteht auch die Gefahr der Untertherapie. In Zukunft soll durch die molekularpathologische/-genetische Analyse des Tumorgewebes dieses Problem besser gelöst werden.

Vor etwa fünfzehn Jahren haben amerikanische Forscher der Universität von North Carolina eine neue Methode beschrieben und das genetische Profil von vielen Brustkrebstumoren untersucht. Die Wissenschaftler haben zum ersten Mal zeigen können, dass morphologisch verschiedene Brustkrebstumoren mit molekular-genetisch unterschiedlichen Subtypen übereinstimmen und diese Subtypen sich in ihrem genetischen Muster deutlich unterscheiden. Sie konnten auf diese Weise folgende fünf Untergruppen definieren, die sich hinsichtlich ihres Verhaltens und ihrer Aggressivität und Prognose unterscheiden:

- Luminal-A-Karzinome
- Luminal-B-Karzinome
- „normal breast-like“ Karzinome
- „basal-like“ Karzinome
- HER2-positive Karzinome

Weitere Untersuchungen in den folgenden Jahren belegen, dass auch innerhalb der oben genannten fünf Untergruppen wiederum Untergliederungen möglich sind. Im klinischen Alltag ist es jedoch (noch) nicht routinemäßig etabliert, dass Genanalysen/Expressionsprofile vom Tumorgewebe durchgeführt werden, um eine Einteilung des Tumors in eine der oben genannten Gruppe vorzunehmen. Stattdessen wird eine histopathologische Einteilung auf Basis von Hormonrezeptor- und HER2-Status gemeinsam mit dem Grad der Aggressivität (Grading) und der Profilerationseigenschaft (Ki-67) des Tumors vorgenommen. Studien konnten zeigen, dass hiermit eine relativ hohe Übereinstimmung mit dem Genexpressionsprofil geschaffen werden kann. Die ursprünglichen Genexpressionsanalysen wurden unter Auswertung mehrerer hundert bis tausend Gene vorgenommen. Somit waren/sind sie jedoch sehr zeit- und kostenaufwändig. Zudem müssten diese Bestimmungen aus Tumorfrischgewebe erfolgen, wodurch ein einfacher Umgang und die Umsetzung in der klinischen Routine nicht problemlos gegeben waren. In den letzten Jahren konnten technische

Verbesserungen vorgenommen werden, wodurch es zum einen möglich ist, auch an Paraffin-fixiertem Gewebe die Analysen durchzuführen und durch eine Kondensierung der Gene einen „einfacher“ umsetzbaren Testkit herzustellen. Kommerziell erwerbliche Gen-Tests werden daher immer häufiger zur Abschätzung der Prognose dieser Erkrankung und Entscheidung über die Notwendigkeit einer Chemotherapie, insbesondere bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem und HER2-negativem Karzinom, im klinischen Alltag herangezogen.

Eine deutliche Vereinfachung der Untersuchungsmethode zur flächendeckenden Anwendung ist dringend erforderlich. Zusätzlich muss in Studien der Nutzen dieser molekulargenetischen Untersuchung für die Patientinnen bewiesen werden, um so die Individualisierung der Krebstherapie aufgrund molekularer Marker des Tumors zu ermöglichen. Einige vielversprechende Testsysteme hierzu sind bereits auf dem Markt und werden teilweise bereits in die klinische Therapieentscheidung mit eingebunden.

Luminale Karzinome

Luminale Karzinome bilden die größte Gruppe von Mammakarzinomen, die sich auf Basis einer Genchip-basierten Diagnostik identifizieren lassen. Diese Karzinome weisen in der konventionellen Aufarbeitung des Tumorgewebes eine Ausprägung der Hormonrezeptoren (Östrogen- und/oder Progesteron) auf.

Luminal-A-Karzinome

Die Untergruppe der Luminal-A-Karzinome, die sich durch eine starke Ausprägung des Östrogenrezeptors und Progesteronrezeptors an der Zelloberfläche und somit durch eine besonders gute Prognose auszeichnet, ist am besten charakterisiert. Meist sind diese Tumoren gut differenziert (G1) verbunden mit geringer Wachstumsgeschwindigkeit und entsprechend geringer Aggressivität. Die Prognose dieser Tumoren ist im Vergleich zu den anderen Subtypen mit Abstand am besten.

Luminal-B-Karzinome

Die Luminal-B-Karzinome sind im Gegensatz dazu zwar ebenfalls hormonrezeptorpositiv, jedoch zumeist nur gering. Verglichen mit Luminal-A-Typen sind Luminal-B-Tumoren aggressiver, weisen ein geringeres Ansprechen auf antihormonelle Therapie auf und haben eine schlechtere Prognose.

Die molekulare/genetische Unterteilung bietet also die Möglichkeit, die große Gruppe der hormonrezeptorpositiven Mammakarzinome in mehrere biologisch unterschiedliche Gruppen einzuteilen, woraus sich therapeutische Einflüsse ergeben.

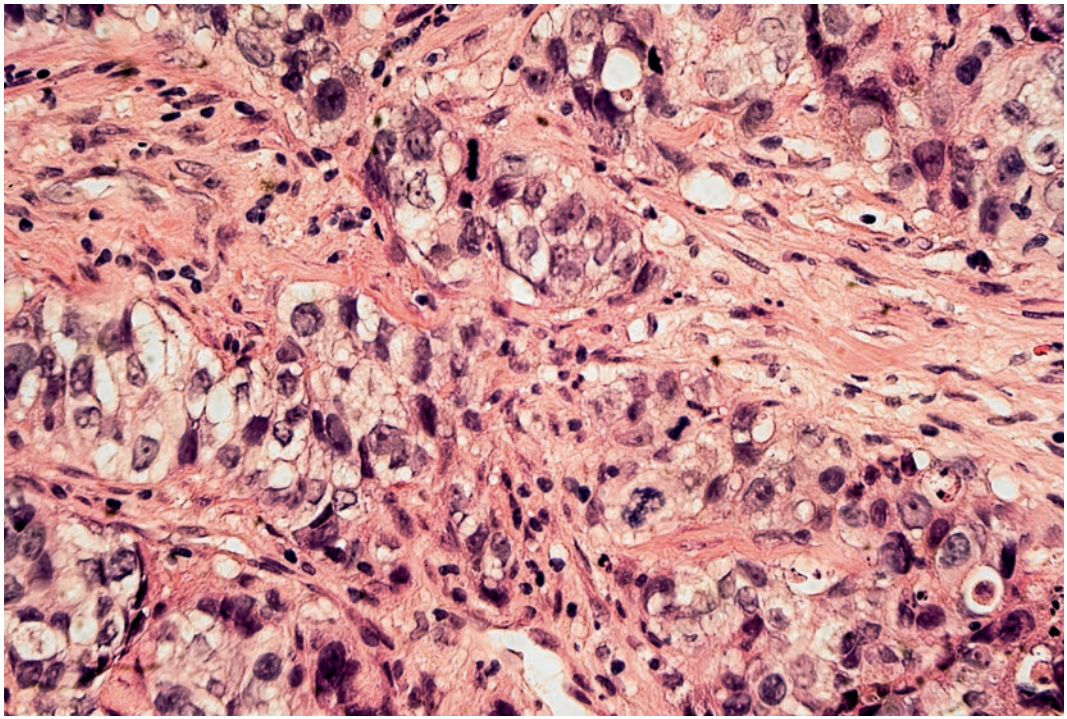
Die hormonrezeptornegativen Mammakarzinome können mindestens in zwei biologisch unterschiedliche Untergruppen eingeteilt werden, nämlich „basal-like“ und HER2/neu-positive Tumoren, welche insgesamt im Vergleich zu den luminalen Karzinomen eher einen aggressiven klinischen Verlauf zeigen, insbesondere wenn eine zielgerichtete Therapie unterlassen wird.

„Basal-like“-Karzinome

Die „basal-like“ Karzinome zeigen oft weder Östrogen- und Progesteronrezeptoren noch HER2/neu-Aktivität. Sie werden heutzutage als „triple negative“ Mammakarzinome bezeichnet, wenngleich bekannt ist, dass hier zwischen den genetischen („basal-like“) und mikroskopischen („triple negativ“) Merkmalen zwar eine Überschneidung, aber nicht eine völlige Deckung vorliegt. Diese Tumoren sind meist schnellwachsend und mit einer ungünstigen klinischen Prognose einhergehend. Gezielte Therapiemöglichkeiten außer einer Chemotherapie bestanden lange Zeit nicht. Derzeit werden neue Substanzen, die in den Genreparaturmechanismus eingreifen (PARP-Inhibitoren), bei diesen Tumoren getestet. Darüber hinaus wird diskutiert, ob diese Tumoren eventuell besser auf eine platin-haltige Chemotherapie ansprechen.

HER2-positive Karzinome

Bei den HER2-positiven Karzinomen ist ein Wachstumsfaktor auf der Zelloberfläche vermehrt vorhanden. Diese



Tumoren zeichnen sich ebenfalls durch einen aggressiven Verlauf aus. Erfreulicherweise wurden in den letzten Jahren für diesen Tumortyp neue Therapieinnovationen gefunden. Heute besteht für diese Art von Brusttumoren eine zielgerichtete Therapiemöglichkeit („anti-HER2-Therapie"), die zu sehr guten Heilungsverbesserungen beitragen kann.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Gen-Analysen am Tumorgewebe in Zukunft eine ganz wesentliche Ergänzung der bisherigen histopathologischen und immunhistochemischen Diagnostik beim Brustkrebs darstellen werden. Die wichtigsten Voraussetzungen für den routinemäßigen Einsatz bestehen in einer weiteren Standardisierung und Vereinfachung der Methoden und in der gezielten Auswahl jener Marker, denen die größte prognostische Information zukommt. Je besser die Signalwege in der Krebszelle verstanden werden, umso individueller kann in Zukunft die Therapie auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. Zudem müssen die Kosten dieser Testverfahren für eine flächendeckende Anwendung deutlich gesenkt werden.

Autorin

PD Dr. med. B. Ataseven
Klinik für Gynäkologie &
Gynäkologische Onkologie
Kliniken Essen-Mitte
Evangelische Huyssens-Stiftung
Henricistraße 92
45136 Essen
Tel.: +49 (0)201 174-34001
Fax: +49 (0)201 174-34000
E-Mail: b.ataseven@kliniken-essen-mitte.de