

## Klinischer Hintergrund - Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Jährlich werden 1,1 Millionen Frauen mit dieser beängstigenden Diagnose konfrontiert und 411.000 Frauen versterben an dieser Erkrankung. In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 56.000 Frauen und 12.000 Frauen versterben an Brustkrebs. Etwa 70% der Tumore werden in früheren Stadien entdeckt. Neben Operation, Bestrahlung und Chemotherapien sind gezielte Therapien möglich, die allerdings nur bei spezifischen Tumoren wirken. So sind anti-hormonelle Therapien (z.B. Tamoxifen, Aromatase-Inhibitoren) insbesondere in Hormonrezeptor-positiven und Anti-Her-2/neu Therapien (z.B. Trastuzumab, Lapatinib) in Her-2/neu positiven Tumoren effektiv und rechtfertigen möglicherweise auftretende Nebenwirkungen.

## Diagnostisches Problem

Die seit 30 Jahren durchgeführte immunhistochemische Bestimmung der Hormonrezeptoren und von Her-2/neu ist nach neuesten Erkenntnissen in bis zu 20% der Fälle fehlerhaft <sup>(1)</sup>. Ursache hierfür sind schwer kontrollierbare technische Einflussgrößen und die nur semiquantitative, subjektive Abschätzung der Tumorgewebefärbungen. Die führt dazu, dass bei jeder fünften Patientin die Hormonrezeptorbestimmung strittig ist und ein wirksames Medikament nicht gegeben wird oder Nebenwirkungen unnötig in Kauf genommen werden. Bei der Bestimmung sogenannter „Triple-Negativer Tumore“ liegt die Fehlbestimmungsrate sogar bei bis zu 40% <sup>(2)</sup>.

## Technische Lösung

Im Rahmen industrieller Spitzenforschung wurden in den letzten Jahren hochpräzise Techniken zur molekularen Analyse von Tumorgewebe aus der klinischen Routine entwickelt. Durch einen hohen Grad an Standardisierung werden höchste diagnostische Qualitätsansprüche erfüllt. In den vergangenen Jahren wurde diese Technologie in der translationalen Forschung großer internationaler Krebsstudien erfolgreich eingesetzt und eine objektive, rein quantitative Hormonrezeptormessung und Her-2/neu Testung mittels molekularer Methodiken validiert <sup>(3)</sup>.

## Neue Diagnostik

Die molekularen Methoden identifizierten erstmals sogenannte „Molekulare Subtypen“, die die Heterogenität der Brustkrebserkrankung hinsichtlich Rückfallrisiko und Ansprechen auf Therapien erklären. Demnach gibt es vier Arten von Brustkrebs: Luminal A, Luminal B, Her-2/neu und Triple-Negativ. Die Zellteilungsaktivität ist nur bei „Luminalen Tumoren“ von Bedeutung <sup>(4)</sup>, die in der klassischen Testung als „Östrogenrezeptor-positiv“ und „Her-2/neu negativ“ bezeichnet werden. Die molekulare Testung der Zellteilungsaktivität ist der histopathologischen Bewertung durch Ki-67 Färbung allerdings überlegen:

| Factor      | HR   | p-value |
|-------------|------|---------|
| Lymph nodes | 2.73 | <0.001  |
| RACGAP1     | 1.50 | 0.007   |
| Chemother.  | 0.55 | 0.010   |
| Age         | 0.97 | 0.056   |
| Tumor size  | 1.01 | 0.166   |
| ER status   | 1.55 | 0.217   |
| Hist. grade | 1.29 | 0.241   |
| Ki-67       | 1.00 | 0.941   |
| PR status   | 1.01 | 0.976   |

Fig.1 Aussagewert klassischer Risikomarker und des molekularen Markers für Zellteilungsaktivität (RACGAP1) im direkten Vergleich (n=790)

## Neue Behandlungssicherheit

Angesichts der Probleme bei der immunhistochemischen Bestimmung von wichtigen Therapieparametern (i.e. bis zu 20% Fehlerrate bei der Bestimmung des Östrogenrezeptors) erscheint es sinnvoll eine zusätzliche, quantitative Bestimmung von etablierten Markern durch Integration molekularer Methoden für mehr Behandlungssicherheit gemäß den Empfehlungen von Sankt Gallen 2009 durchzuführen.

## Literatur

- (1) Hammond et al. (2010) ASCO/CAP Guideline Recommendation for IHC testing of ER and PgR in breast cancer. J Oncol Pract 6(4):195-7.
- (2) Allred DC (2008) Commentary: hormone receptor testing in breast cancer: a distress signal from Canada. Oncologist 13(11):1134-6.
- (3) Müller B. et al. (2010) Quantitative Determination of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 mRNA in Formalin-fixed Paraffin-embedded Tissue —A New Option for Predictive Biomarker Assessment in Breast Cancer. Diagnos Mol Pathol (in press).
- (4) Desmedt C. et al. (2008) Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 15;14(16):5158-65.