

Prognostische und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom

Von Petra Jungmayr, Esslingen

Prognostische und prädiktive Faktoren gewinnen bei der individualisierten Therapie des Mammakarzinoms zunehmend an Bedeutung. Prognostische Faktoren geben Auskünfte über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf; prädiktive Faktoren weisen auf geeignete therapeutische Maßnahmen hin.

Prognosefaktoren mit gesicherter klinischer Relevanz sind die Tumorgröße, der axilläre Lymphknotenstatus, das Grading, der histologische Tumortyp, der Hormonrezeptorstatus und das Alter der Patientin. Seit der Konsensuskonferenz von St. Gallen 2005 werden der HER-2-neu-Status und die Gefäßinvasion ebenfalls zu den gesicherten Prognosefaktoren gezählt.

Der wichtigste Prognosefaktor im Hinblick auf Rezidiv und Überleben einer Brustkrebspatientin ist der axilläre Lymphknotenstatus. Die Anzahl befallener Lymphknoten korreliert direkt mit dem Risiko eines Rezidivs bzw. dem Gesamtüberleben (Abb. 1).

Zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall besteht ebenfalls eine positive Korrelation; die Größe des Primärtumors und die Überlebenszeit einer Brustkrebspatientin verhalten sich umgekehrt proportional (Abb. 2). Ferner besteht eine Beziehung zwischen dem histologischen Grading und dem rezidivfreien Überleben. So liegt die Überlebensrate bei Grad-1-Tumoren bei über 80%, bei Grad-2-Tumoren bei knapp 60% und bei Grad-3-Tumoren nur noch bei rund 45%. Invasionen in benachbarte Blut- und Lymphgefäße sind mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert und gehen seit St. Gallen 2005 in die Risikoklassifizierung nodalnegativer Patientinnen mit ein.

Neue Prognosefaktoren

Neben diesen etablierten Prognosefaktoren werden weit über 100 morphologische, biochemische, zellkinetische und genetische Aspekte diskutiert, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Es gibt indes nur wenige neue Prognosefaktoren, deren klinischer Nutzen nachgewiesen wurde. Dazu gehören tumorassoziierte Proteolysefaktoren, der Knochenmarkstatus und die Bestimmung des HER-2-neu-Status. Weitere Prognosefaktoren sind derzeit noch Gegenstand der Forschung und spielen nur im Rahmen von Studien eine Rolle, da sich aus dem Ergebnis ihrer Bestimmung keine klinischen Konsequenzen ableiten lassen.

uPA und PAI-1

Tumorassoziierte Proteolysefaktoren wie der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (uPA) und sein Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1) sind am Abbau des Tumorstromas und der Basalmembran beteiligt und tragen so zur Invasions- und Metastasierungsfähigkeit der Tumorzellen bei. Gemeinsam mit dem uPA-Rezeptor ermöglichen sie die gerichtete Invasion der Krebszellen und spielen eine wichtige Rolle bei Adhäsion und Migration von Tumorzellen. Hohe Konzentrationen von uPA und/oder PAI-1 im Primärtumor gehen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko und einem kürzeren Gesamtüberleben einher. Umgekehrt haben nodalnegative Patientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1 eine gute Prognose, so dass bei ihnen wahrscheinlich auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann. Brustkrebspatientinnen mit einem hohen uPA- und

hohem PAI-1-Wert haben einen signifikant höheren Nutzen von einer adjuvanten Chemotherapie als Patientinnen mit niedrigem uPA/PAI-1. Die Bestimmung von uPA und PAI-1 erfolgt aus dem Tumorgewebeextrakt mittels eines standardisierten Testverfahrens (ELISA).

Knochenmarkstatus

Der immunzytochemische Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark wird in der TNM-Klassifikation erfasst. In mehreren Studien konnte eine Korrelation disseminierter Tumorzellen im Knochenmark mit einer schlechteren Prognose nachgewiesen werden. Insbesondere bei Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall weist das Vorhandensein disseminierter Tumorzellen im Knochenmark nach adjuvanter Chemotherapie auf ein Therapieversagen bzw. auf ein hohes Rezidivrisiko hin. Eine generelle Therapieempfehlung lässt sich aus dem Knochenmarkbefund derzeit noch nicht ableiten. Im Rahmen von Studien werden die im Knochenmark nachgewiesenen Tumorzellen charakterisiert sowie das Monitoring systemischer Chemotherapien mittels wiederholter Knochenmarkpunktion untersucht.

Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus kann als prognostischer und prädiktiver Parameter eingestuft werden, wobei seine prognostische Aussagekraft im Lauf der Erkrankung an Bedeutung verliert. Ein positiver Estrogenrezeptorstatus signalisiert vor allem für die ersten postoperativen Jahre eine günstige Prognose, für die Beurteilung des Langzeitüberlebens ist er weniger geeignet. Der Nachweis von Progesteronrezeptoren geht wesentlich enger mit einer günstigen Prognose einher. Beide Rezeptoren besitzen eine prädiktive Bedeutung für den Erfolg einer endokrinen Therapie, da ein hoher Rezeptorstatus eine höhere Ansprechwahrscheinlichkeit auf Hormone bedeutet. Sind beide Rezeptoren positiv, liegt die Ansprechrate bei rund 70 bis 80%. Patientinnen mit einem rezeptornegativen Status scheinen besser auf eine primäre Chemotherapie anzusprechen als Frauen mit einem positiven Status. Estrogen- und Progesteronrezeptoren werden immunhistochemisch oder biochemisch bestimmt. Prämenopausal weisen ungefähr 50 bis 60%, postmenopausal 70 bis 80% aller Mammakarzinome Estrogenrezeptoren auf. Nicht selten wird ein Wechsel von positivem Rezeptornachweis am Primärtumor zum Rezeptorverlust in der metastasierenden Phase beobachtet, der dann mit einer Resistenz auf eine endokrine Therapie einhergeht. Eine mögliche Ursache könnte die Selektion rezeptornegativer Zellklone aus dem Tumorverband sein.

HER-2-neu-Status

Auch der HER-2-neu-Status kann als prognostischer und prädiktiver Faktor eingestuft werden. Eine Amplifikation des HER-2-neu-Gens und die damit verbundene Überexpression des HER-2-neu-Proteins wird bei 20 bis 30% aller Mammatumoren nachgewiesen und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Ein positiver HER-2-neu-Status ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine Therapie mit dem humanisierten Antikörper Trastuzumab. Bislang ist Trastuzumab für die Therapie von Brustkrebs im metastasierenden Stadium zugelassen, drei neue, auf dem ASCO 2005 vorgestellte Studien (die HERA-Studie [Herceptin Adjuvant-Studie], die NSABP-B 31-Studie [National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial]

6. Romond E et al.: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353, 1673-1684 (2005).
7. Hortobagyi G.: Trastuzumab in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 353, 1734-1736 (2005).
8. Janicke F et al.: Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. J Natl Cancer Inst. 93, 913-920 (2001).
9. Funke I et al.: Prognostische und prädiktive Faktoren beim primären Mammakarzinom. Manual Mammakarzinome. Tumorzentrum München 2005 und Zuckschwerdt Verlag München.
10. Zemzoum I et al.: Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. JCO 21, 1022-1028 (2003).

Kontaktadresse:

Dr. Petra Jungmayr
Paracelsusstr. 37
73730 Esslingen
p.jungmayr@tiscali.de

KASTEN

Klassische Prognosefaktoren

- axillärer Lymphknotenstatus
- primäre Tumorgröße
- Grading
- Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus
- HER-2-neu-Status
- Alter der Patientin bzw. Menopausenstatus
- Gefäßinvasion

Neue Prognosefaktoren

- tumorassoziierte Proteolysefaktoren uPA und PAI-1
- Knochenmarkstatus (KM)

Prädiktive Faktoren

- Rezeptorstatus
- Menopausenstatus
- HER-2-neu-Status

ABBILDUNGEN

Zellen eines Mammakarzinoms (angefärbt mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung) [Foto: Dr. Christian Öhlschlegel, St.Gallen] = *jungmayr-mammakarzinomzellen.jpg*

Nachweis einer Überexpression von HER-2-neu (immunhistochemisch bestimmte semiquantitative Überexpression des HER-2-neu-Rezeptors auf der Zellmembran) [Foto: Dr. Christian Öhlschlegel, St.Gallen] = *jungmayr-3plus Her2.jpg*

GRAPHIKEN

Abb. 1: Lymphknotenbefall und Überleben; die Anzahl befallener Lymphknoten geht mit sinkenden Überlebensraten einher (Zahlen TUZ München)

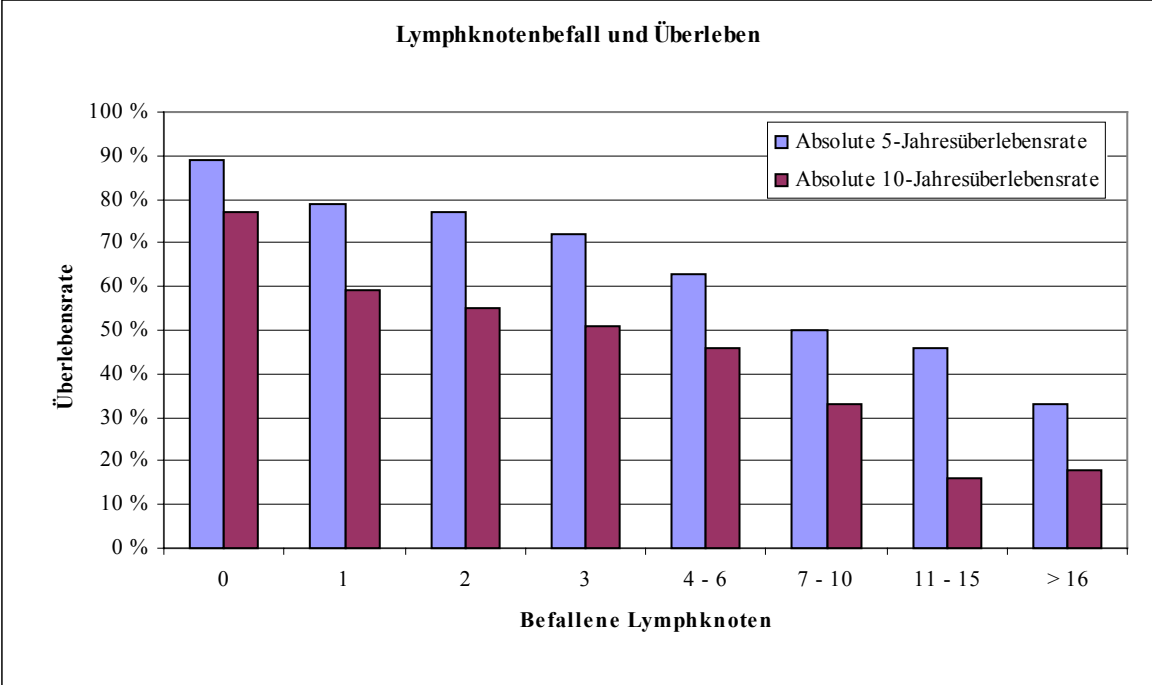


Abb. 2: Tumorgröße und Überleben; bei steigender Tumorgröße sinkt die Überlebensrate (Zahlen TUZ München)

