

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Singer CF, Kubista E

## **Prädiktive Onkologie**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (1)  
(Ausgabe für Schweiz), 9-9*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2005; 23 (1)  
(Ausgabe für Österreich), 9-11*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**





## Prädiktive Onkologie

C. F. Singer, E. Kubista

Nach erfolgter chirurgischer Therapie stellt die adjuvante systemische Therapie bei Brustkrebspatientinnen den mit Abstand bedeutendsten Überlebensfaktor dar: Sowohl konventionelle Chemotherapien als auch endokrine Therapiestrategien führen gleichermaßen zu einer signifikant reduzierten Mortalität. Während der Rezeptorstatus bereits seit Jahren als exzellenter Prädiktor für ein Ansprechen auf antihormonelle Therapien gilt, gibt es bis heute keinen klinisch etablierten Marker, der ein Ansprechen auf eine Chemotherapie vorhersagen läßt. Aus diesem Grund erhalten gewöhnlich alle Patientinnen, bei denen eine Chemotherapie indiziert ist, eines jener Therapieschemata, die sich in großen epidemiologischen Studien als besonders wirkungsvoll erwiesen haben. Die Tatsache, daß bei einer Reihe von Patientinnen jedoch Chemoresistenzen auftreten, die im Extremfall zu einem Wirkungsverlust der Substanz führen können, wird dabei bewußt in Kauf genommen. Abgesehen von der Tatsache, daß Patientinnen in solchen Fällen eine wenig wirksame, jedoch mit Nebenwirkungen belastete Therapie zugemutet wird, stellt die unnötige Verabreichung von gewöhnlich mehreren Zyklen einer solchen Chemotherapie einen nicht zu unterschätzenden Kostenfaktor dar. Es ist daher nicht verwunderlich, daß bereits seit Jahren nach neuen Methoden gesucht wurde, die ein individuelles Ansprechen auf ein Chemotherapieschema vorhersagen lassen. Eine solche Methode sollte einerseits eine maßgeschneiderte und somit individualisierte adjuvante Therapie erlauben, andererseits bei gleich wirksamen Chemotherapien die Auswahl der kostengünstigeren Therapieoption ermöglichen.

Im wesentlichen gibt es heute 3 unterschiedliche Ansätze, das Ansprechen eines

Tumors auf eine spezifische Chemotherapie vorherzusagen:

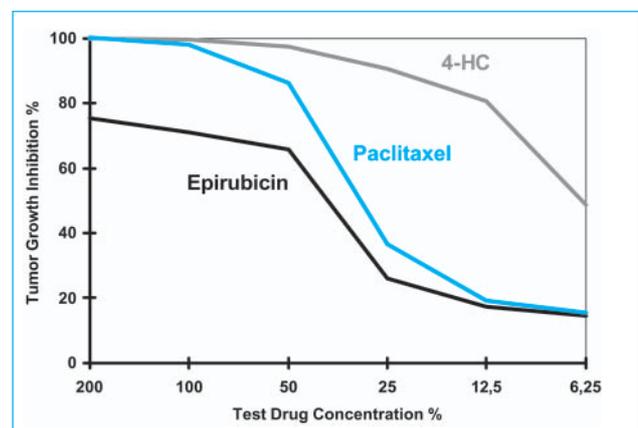
1. Die Messung des Ansprechens von vitalem Tumorgewebe auf Chemotherapien in Kurzzeitkulturen
2. Die Erstellung von Genexpressionsprofilen aus tiefgefrorenem nativem Tumorgewebe
3. Die Analyse von Proteinexpressionsmustern aus Tumorzellextrakten

### *In vitro*-Chemosensitivitätsassays

*In vitro*-Chemosensitivitätsassays beruhen auf der Überlegung, daß das Ansprechen von Tumorzellen einer Patientin im Reagenzglas („*in vitro*“) auf ein vergleichbares Ansprechen *in vivo* schließen läßt. Dazu wird der Patientin Tumorgewebe entnommen und dieses dann nach einer Aufschlüsselung in einzelne Tumorzellen in einer Kurzzeitkultur mit einer Konzentrationsreihe von zytotoxischen Substanzen inkubiert. Die Anzahl der überlebenden Zellen wird nach Beendigung der Kultur – gewöhnlich nach 3–5 Tagen – gemessen (Abb. 1).

Diese „älteste“ aller prädiktiven Methoden war lange Zeit durch eine Reihe von technischen Problemen belastet: So konnten bis vor kurzem Chemosensitivitätsassays nur in relativ großen, lokal fortgeschrittenen Karzinomen durchgeführt werden, um eine ausreichende Anzahl von Tumorzellen zu gewährleisten. Eine Gewebentnahme war daher nur intraoperativ während der chirurgischen Sanierung eines Tumors möglich und eine Korrelation mit dem Ansprechen einer Substanz *in vivo* war nur langfristig durch Beobachtung klinischer Parameter wie dem verminderten

**1:** Chemosensitivitätsprofil eines individuellen Tumors *in vitro*: Beispiel für einen Cyclophosphamid-sensitiven, Paclitaxel- und Epirubicin-resistenten malignen Brusttumor. Die „Test Drug Concentration %“ gibt die Verdünnung des Chemotherapeutikums im Vergleich zur mittleren Serumkonzentration an.



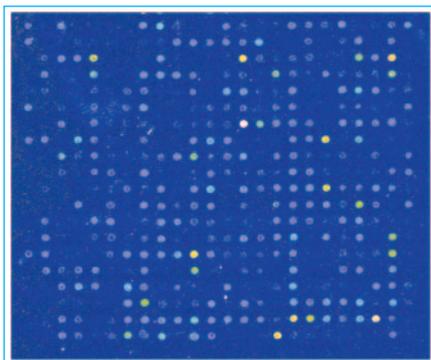
Auftreten von Lokalrezidiven und von Fernmetastasen in einer großen Zahl von Brustkrebspatientinnen möglich. Aus diesen Gründen ist bis heute keine große prospektive randomisierte Studie des prädiktiven Wertes von *In vitro*-Chemosensitivitätsassays in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms erfolgt.

In den letzten Jahren ist es jedoch durch die Entwicklung von hochsensiblen Assays zu einer Renaissance der Chemosensitivitätsassays gekommen. Reproduzierbare Chemosensitivitätsprofile können nunmehr in Tumorproben mit weniger als  $10^5$  Zellen evaluiert werden. Die Technologie eröffnet erstmals die Möglichkeit, bereits aus Core-Biopsien, die zur histologischen Diagnose-sicherung verwendet werden, individuelle Chemosensitivitäten zu bestimmen. So kann heute noch vor Beginn einer (neo-) adjuvanten Chemotherapie das Ansprechen auf 6–8 verschiedene Chemotherapieschemata *in vitro* evaluiert werden. Derzeit laufen sowohl beim Mammakarzinom als auch bei Ovarialkarzinomen Studien, die untersuchen sollen, inwieweit das neoadjuvante Ansprechen auf ein bestimmtes Chemotherapieschema *in vivo* auch tatsächlich durch eine Simulation *in vitro* vorhersagbar ist [1].

## Genexpressionsanalyse

Die Entwicklung von Microarrays („Gen Chips“) stellt zweifelsohne einen Meilenstein auf dem Gebiet der Genexpressionsanalyse dar. Sie erlaubt die simultane Analyse von mehreren tausenden von Genen in einer einzigen Gewebeprobe (Abb. 2). Einzelne Chips erlauben bereits eine Expressionsanalyse des gesamten humanen Genoms. Der Vergleich von bestimmten, gleichzeitig hochexprimierten Genen ermöglicht ein besseres Verständnis von zellbiologischen Zusammenhängen und eine

2: Genexpressionsprofil eines Mammakarzinoms unter Aromataseinhibitor- (AI) Therapie. Jeder Punkt („Spot“) repräsentiert RNA eines bekannten Gens. Gene, deren Expression unter einer AI-Therapie hochreguliert wird, erscheinen als helle Spots. Dunkle Spots zeigen Gene an, deren Expression durch eine AI-Therapie nicht verändert wird (Ausschnitt aus einem NEN cDNA Chip).



Reihe von bislang unbekanntem Signaltransduktionsmechanismen ist bereits auf diese Weise entdeckt worden.

Die in Zukunft wohl bedeutsamste Rolle der Mikroarraytechnik liegt jedoch bei der prognostischen Einschätzung und der Klassifikation von Tumoren anhand ihres globalen Genexpressionsmusters. So lassen sich heute bereits prognostische Genexpressionsprofile beschreiben, die charakteristisch für häufiger metastasierende und somit biologisch besonders bösartige Mammakarzinome sind. Dies konnte erstmals von Van t'Veer et al. gezeigt werden, welche mit Hilfe eines Expressionsmusters aus 5000 Genen jene 70 „Reportergene“ identifizieren konnten, die ein hohes Metastasierungsrisiko anzeigten. Ein Vergleich mit den beiden weltweit verbreitetsten Prognosekriterien (NIH und St. Gallen-Konsensuskriterien) zeigte sogar, daß mit Hilfe der 70 Reportergene Hochrisikopatientinnen nicht nur genauso effektiv identifiziert werden, sondern daß zusätzlich auch noch einer Reihe von Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann, die gemäß NIH und St. Gallen-Konsensuskriterien unnötigerweise behandelt würden [2].

Inzwischen lassen sich auch prädiktive Genexpressionsprofile erstellen, die mit einer beeindruckend hohen Sicherheit das Ansprechen auf bestimmte Chemotherapien „vorhersagen“ lassen. Als Beispiel soll hier nur die Arbeit von Chang et al. angeführt werden, in der aus einem Chip mit mehreren tausend Gensequenzen eine Gruppe von 92 Reportergenen identifiziert wurde, die mit einer Genauigkeit von 88 % ein Ansprechen auf neoadjuvant verabreichtes Docetaxel vorhersagen ließen [3].

Wenngleich derzeit eine Vielzahl von unterschiedlichen Chips sowie noch unzureichend geklärten Validierungen eine Vergleichbarkeit der Genexpressionsanalysen unterschiedlicher Labors noch erschwert, so wird die Genexpressionsanalyse bei der Risikoeinschätzung und als Prädiktor für ein individuelles Ansprechen zweifelsohne in den nächsten Jahren eine zunehmende Bedeutung erlangen.

## Proteomics

Obwohl DNA-Chips die Identifikation von Genexpressionsmustern ermöglichen, die mit Tumorinvasion und Metastasierung ein-

hergehen, so funktionieren Gene letztlich erst über die durch sie kodierten Proteine. Die Messung der Genexpression eines Tumors läßt daher nur bedingt Schlüsse auf die lokale Proteinexpression und -funktion zu. Die Entwicklung von Proteomanalysemethoden schließt diese Lücke. Durch sie kann mit Hilfe von Proteinmicroarrays, analog zu Genexpressionsarrays, die Expression von bereits bekannten und charakterisierten Eiweißmolekülen untersucht werden [4]. Die Technik der 2D-Gelelektrophorese, gefolgt von massenspektrographischen Untersuchungen wie Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization-Time of Flight (SELDI-TOF) und Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF) Verfahren, ermöglicht hingegen die Identifikation von bislang unbekanntem Proteinbausteinen. Obwohl bislang nur erste Machbarkeitsstudien vorliegen, so gibt es bereits Bestrebungen, Proteinmicroarrays zu entwickeln, die das Vorhandensein von potentiellen Angriffspunkten für eine individuelle Therapie aufzeigen: Ein Tumor, in dessen Zellsatz sich Her-2/neu, Epidermal Growth Factor Protein Rezeptor (EGFR) und der Östrogenrezeptor nachweisen lassen, könnte dann mit einer kombinierten Therapie mit antihormoneller Therapie und Herceptin (Hemmung von Her-2/neu) sowie Iressa (Hemmung des EGFR) zu behandeln sein [5].

### Zusammenfassung

Neue Methoden wie *In vitro*-Chemosensitivitätsassays, Genexpressionsarrays und die Proteomicstechnologie haben unser Wissen über die Entstehung und Ausbreitung des Mammakarzinoms nachhaltig erwei-

tert. Insbesondere die Genexpressionsanalyse erlaubt uns nun auch eine erweiterte Klassifikation von Tumoren, die bisherigen prognostischen Parametern wie dem Rezeptorstatus oder dem Grading deutlich überlegen sind. Erstmals besteht nun auch die Möglichkeit, das Ansprechen eines Tumors auf eine Chemotherapie durch sein Genexpressionsprofil vorherzusagen zu können. Bis die beschriebenen Technologien Eingang in die klinische Routine finden werden, müssen jedoch noch so wichtige Fragen wie die der Analysekosten, des tatsächlichen klinischen Benefits und der Standardisierung geklärt werden.

### LITERATUR:

1. Kurbacher C, Untch M, Cree IA. Protocol 97PRT/1. A randomised trial of chemotherapy directed by a tumour chemosensitivity assay versus physician's choice in patients with recurrent platinum-resistant ovarian adenocarcinoma. *Lancet Clinical Protocols*, [www.thelancet.com/info/info.isa?n1=authorinfo&n2=Protocol+reviews](http://www.thelancet.com/info/info.isa?n1=authorinfo&n2=Protocol+reviews)
2. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530–6.
3. Chang JC, Wooten EC, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG, Gutierrez MC, Elledge R, Mohsin S, Osborne CK, Chamness GC, Allred DC, O'Connell P. Gene expression profiling for the prediction of therapeutic response to docetaxel in patients with breast cancer. *Lancet* 2003; 362: 362–9.
4. Hudelist G, Pacher-Zavisin M, Singer CF, Holper T, Kubista E, Schreiber M, Manavi M, Bilban M, Czerwenka K. Use of high-throughput protein array for profiling of differentially expressed proteins in normal and malignant breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86: 281–91.
5. Carr KM, Rosenblatt K, Petricoin EF, Liotta LA. Genomic and proteomic approaches for studying human cancer: prospects for true patient-tailored therapy. *Hum Genomics* 2004; 1: 134–40.

### Univ.-Prof. Dr. Christian Singer

Medizinstudium in Innsbruck und Wien, AiP am Klinikum rechts der Isar in München. Mehrjährige Studienaufenthalte an der Georgetown University in Washington, DC, und an der Université Catholique de Louvain in Brüssel. Facharztausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien. Habilitation an der Universität Wien 2003. Zur Zeit an der Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien tätig.

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer  
Klinische Abteilung für Spezielle Gynäkologie, Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-mail: christian.singer@meduniwien.ac.at



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)