

# Mammakarzinom – prognostische und prädiktive Faktoren

**Ziel bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen ist es, das Therapiekonzept für die einzelne Patientin zu erstellen, das für sie in ihrer individuellen Krankheitssituation die größten Erfolgsaussichten, d. h. in der Primärtherapie Heilungschancen beinhaltet. Hierzu ist es wichtig, den Krankheitsverlauf möglichst korrekt vorherzusagen, um so ein individuelles Risikoprofil erstellen zu können. Außerdem ist es notwendig, das Ansprechen auf die geplanten Therapiestritte möglichst genau abschätzen zu können. Hierzu werden bestimmte Charakteristika der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Primärtherapie, sog. prognostische und prädiktive Faktoren verwendet.**

## Prognostische und prädiktive Faktoren: Qualitätskriterien und klinischer Nutzen

*Prognostische Faktoren* erlauben eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs und somit die Abschätzung des individuellen Rezidiv- und Sterberisikos einer Patientin. Bei Patientinnen ohne adjuvante Systemtherapie spiegelt die Korrelation zwischen Prognosefaktor und Krankheitsverlauf (bis zum Rezidiv) den direkten Einfluss des Faktors auf die Tumoraggressivität wieder. Bei Patientinnen mit adjuvanter Systemtherapie wird die Korrelation zwischen Prognosefaktor und aggressivem Krankheitsverlauf unter Umständen durch einen Einfluss des Faktors auf das Therapieansprechen beeinflusst. So kann z. B. eine fehlende Korrelation zwischen Prognosefaktor und aggressivem Krankheitsverlauf durch ein gutes Ansprechen der „Hochrisikopatientinnen“ auf die verabreichte adjuvante Therapie bedingt sein, der gleiche Faktor aber bei unbehandelten Patientinnen sehr stark mit einer schlechten Prognose korrelieren. *Prädiktive Faktoren* bezeichnen Merkmale der Tumorerkrankung, die helfen, die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolgs vorherzusagen und damit zu einer selektiven Therapiewahl beitragen.

Im Wesentlichen sind es 3 Gründe, die die Verwendung von prognostischen und prädiktiven Faktoren für der Therapieplanung beim Mammakarzinom klinisch sinnvoll erscheinen lassen. Diese Faktoren sollen helfen (modifiziert nach [6]),

- ▶ Patientinnen mit sehr guter Prognose zu identifizieren, die aufgrund ihres sehr geringen Rezidivrisikos nach der lokoregionären Behandlung in Anbetracht der damit verbundenen Nebenwirkungen nicht von einer adjuvanten systemischen Therapie (v.a. Chemotherapie) profitieren;
- ▶ Patientinnen mit einer schlechteren Prognose zu erkennen, die unbedingt eine adjuvante systemische (Chemo-) Therapie, ggf. auch eine aggressive Therapie, benötigen;
- ▶ festzustellen, welche Patientin von welcher Therapie profitiert, und eine Vorhersage über Ansprechen oder Resistenz für bestimmte Therapeutika zu ermöglichen.

Bevor sie als klinische Entscheidungshilfen herangezogen werden können, müssen Prognosefaktoren (und auch prädiktive Faktoren) gewissen Qualitätskriterien genügen (Tabelle 1):

Von Hayes et al. wurden diese Qualitätskriterien weiterentwickelt, Evidenzniveaus festgelegt und Kriterien für den klinischen Nutzen neuer Marker erarbeitet [18]. Das höchste Evidenzniveau erreichen hierbei nur Faktoren, deren Bedeutung in einer prospektiven (Therapie-)Studie mit ausreichender Fallzahl

© Springer-Verlag 2002

PD Dr. N. Harbeck  
Frauenklinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München,  
Ismaninger Straße 22, 81675 München,  
E-Mail: nadia.harbeck@lrz.tum.de

**Hier steht eine Anzeige**  
**Kevatril S.809**



**Springer**

**Hier steht eine Anzeige**  
**Springer S.810**



**Springer**

Tabelle 1

### Kriterien für die Einführung neuer tumorbiologischer Prognosefaktoren in die klinische Routine. (Modifiziert nach [6, 14, 24])

- Biologisches Modell
- Einfache und zuverlässige Bestimmungsmethode, Qualitätssicherung des Tests
- Prospektive Planung der statistischen Analyse: Markerevaluierung als (primäres) Zielkriterium, Überprüfen der Korrelation zu etablierten Faktoren, Etablierung von Schwellenwerten
- Unabhängige Validierung der klinischen Bedeutung unter Berücksichtigung der „Level-of-Evidence (LOE)“-Kriterien
- Klinische Relevanz für Therapieentscheidung

oder in einer Metaanalyse validiert wurde. Neben der Frage, ob ein Marker mit ausreichender Evidenz abgesichert ist, ist auch die Frage, ob der Einsatz dieses Markers eine klinische Entscheidung beeinflussen kann. Nicht jeder signifikante Prognosefaktor ist auch klinisch sinnvoll. Eine unzureichende prognostische Diskriminierung oder eine Risikogruppeneinteilung ohne eine sich daraus ableitende therapeutische Konsequenz macht die Verwendung eines Faktors in der klinischen Routine sinnlos.

#### Klinisch relevante Prognosefaktoren

Nur wenige klinische und histomorphologische Prognosefaktoren haben eine gesicherte klinische Relevanz und sollten daher bei jeder Patientin mit Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Primärtherapie obligat bestimmt werden: Nodalstatus, Tumorgröße, histologischer Typ, Grading und Steroidhormonrezeptorstatus (Tabelle 2). Diese Empfehlung wird auch von der Konsensuserklärung des College of American Pathologists (1999) [11] sowie den letzten Konsensuskonferenzen des National Institute of Health der USA (NIH, 2001) und St. Gallen [13] unterstützt.

Der *axilläre Lymphknotenstatus* ist immer noch der stärkste Prognosefaktor beim Mammakarzinom. Hierbei korreliert nicht nur die Tatsache, ob eine axilläre Tumorausbreitung vorliegt oder nicht, sondern auch die Anzahl befallener Lymphknoten mit dem Rezidivrisiko [5]. Während bei den nodal-negativen Patientinnen etwa 70% durch die lokoregionäre Therapie allein geheilt sind, so sind dies bei den nodal-positiven Patientinnen weniger als 25%.

Die *Größe des Primärtumors* korreliert ebenfalls mit der Rezidivwahrscheinlichkeit, kleine Tumoren (<1 cm)

haben in der Regel eine sehr gute Prognose [5, 6]. Da die Tumorgröße jedoch auch mit dem axillären Lymphknotenbefall korreliert [5], hat sie bei nodal-positiven Patientinnen eine untergeordnete prognostische Bedeutung.

*Histologischer Typ:* Invasive duktale an erster (etwa 75%) und invasive lobuläre Karzinome an zweiter Stelle (etwa 10%) sind die häufigsten histologischen Typen beim Mammakarzinom. Einige prozentual viel seltenere Subtypen (z. B. tubuläre, muzinöse oder medulläre Karzinome), die jeweils etwa 5% der Mammakarzinome darstellen, sind mit einem geringen metastatischen Potenzial und mit einer guten Prognose verbunden [8]. In Patientinnenpopulationen mit einem erfolgreichen Mammographie-Screening zeigt sich eine Änderung der histologischen Charakteristika: Es finden sich mehr In-situ-Läsionen, kleinere invasive Karzinome, ein höherer Differenzierungsgrad und eine Häufung bestimmter histologischer Subtypen wie z. B. tubulärer Karzinome [33]. Es ist anzunehmen, dass sich diese histologischen Auffälligkeiten auch in einer verbesserten Prognose widerspiegeln werden.

In Deutschland ist das am meisten verbreitete *Grading*system beim Mammakarzinom das nach Scarff-Bloom-Richardson, das Differenzierung, Aussehen des Zellkerns und Mitoseindex berücksichtigt und auf einer Skala von 1–3 beschreibt [9]. Sehr gut differenzierte (G1) haben eine deutlich bessere Prognose als schlecht differenzierte Karzinome (G3). Die klinische Relevanz des Grading wird jedoch durch die Tatsache eingeschränkt, dass diese beiden Gruppen nur etwa 20–30% der Patientinnen umfassen. Die Mehrzahl hat einen mittelgradig differenzierten Tumor (G2)

und für diese Patientinnen müssen andere prognostische Kriterien herangezogen werden.

Patientinnen mit Östrogen (ER)- und/oder Progesteronrezeptor (PR)-positiven Tumoren stellen die Mehrzahl der Mammakarzinompatientinnen da (etwa 75%). Die prognostische Bedeutung des *Steroidhormonrezeptor-Status* unterliegt einer starken Zeitabhängigkeit. Initial haben rezeptorpositive Patientinnen eine signifikant bessere Prognose, die Überlebenskurven näherten sich jedoch nach einigen Jahren einander an [6]. Insgesamt ist der Steroidhormonrezeptor-Status weniger ein prognostischer als vielmehr ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Hormontherapie.

Auch das *Alter der Patientin* hat eine prognostische Bedeutung. Sehr junge Patientinnen (<35 Jahre) haben eine schlechte Prognose. Mammakarzinome in dieser Altersgruppe zeigen häufig auch histologische Merkmale eines äußerst aggressiven Tumors [26]. Der mit dem Alter korrelierte Menopausenstatus ist ein prädiktiver Faktor und spielt bei der Auswahl der Hormontherapie eine wichtige Rolle.

#### Neue tumorbiologische Prognosefaktoren

Zahlreiche Studien zu morphologischen, biochemischen, zellkinetischen und genetischen Eigenschaften des Mammakarzinoms sind bemüht, neue Faktoren zu etablieren, deren Bestimmung eine genauere Aussage über den Krankheitsverlauf ermöglichen soll. Die klinische Notwendigkeit für neue Prognosefaktoren besteht v. a. bei nodal-negativen Patientinnen. Hier empfehlen die aktuellen Konsensrichtlinien anhand der etablierten Prognosefaktoren eine adjuvante systemische Therapie, oft eine Chemotherapie, bei mehr als 90% der Patientinnen, obwohl nur etwa 30% der nodal-negativen Patientinnen jemals ein Rezidiv ihrer Erkrankung erleiden werden. Diese Überbehandlung macht die Notwendigkeit neuer und genauer Möglichkeiten zur optimalen Risikoabschätzung deutlich.

Außerdem erhofft man sich durch die Erforschung tumorbiologischer Eigenschaften (Abb. 1) ein besseres Verständnis der Entstehungs- und Ausbreitungsmechanismen und letztlich auch

damit die Option auf eine gezielte therapeutische Behandlung des Mammakarzinoms. Weit über 100 mögliche neue tumorbiologische Prognosefaktoren werden für den klinischen Einsatz vorgeschlagen. Auch wenn einige dieser neuen Faktoren viel versprechende Zielstrukturen für den Einsatz neuer tumorbiologischer Therapeutika darstellen, so sind nur sehr wenige für den routinemäßigen Einsatz als Prognosefaktoren geeignet.

Der Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp uPA und sein Inhibitor PAI-1 sind die ersten neuen tumorbiologischen Faktoren beim Mammakarzinom, deren klinische Relevanz auf höchstem Evidenzniveau durch eine prospektive randomisierte klinische Therapiestudie [19] und eine Metaanalyse [22] validiert wurde. Beide Faktoren spielen eine Schlüsselrolle bei Invasion und Metastasierung von Tumorzellen [2]. Sie werden durch standardisierte und qualitätsgesicherte ELISA [36] im Primärtumorgewebe bestimmt. Klinisch relevante immunhistochemische Daten liegen nicht vor. Ein Grund hierfür ist sicherlich die heterogene Expression von uPA und PAI-1 auf Tumor- und Stromazellen. Dieses heterogene Expressionsmuster wird durch eine biochemische Bestimmungsmethode wie ELISA, gut erfasst und reproduzierbar quantifiziert.

Patientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1 im Primärtumorgewebe haben eine signifikant bessere Prognose

hinichtlich rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben als Patientinnen mit hohen Werten. Dies wurde übereinstimmend in vielen Studien gezeigt und kürzlich in deiner Metaanalyse an über 8000 Patientinnen bestätigt [22]. Die Bestimmung beider Faktoren, uPA und PAI-1, erlaubt individualisierte Therapieentscheidungen beim primären und v. a. beim nodal-negativen Mammakarzinom [17]. Die Prognose nodal-negativer Patientinnen mit niedrigem uPA und PAI-1 (etwa die Hälfte der No-Patientinnen) ist so gut, dass sie keine adjuvante Chemotherapie brauchen. Dies gilt v. a. für G2-Tumoren. Hingegen entspricht die Prognose nodal-negativer Patientinnen mit hohem uPA und/oder PAI-1 der von Patientinnen mit mehreren befallenen Lymphknoten. Für diese Patientinnen ist eine adjuvante Chemotherapie indiziert. In einer prospektiven, randomisierten Therapiestudie beim nodal-negativen Mammakarzinom, die von 1993–1998 an 13 deutschen (Universitäts-)Frauenkliniken und einem Zentrum in Slowenien durchgeführt wurde, konnte die signifikante prognostische Bedeutung von uPA und PAI-1 bestätigt werden. Außerdem zeigte sich, dass die Hochrisikopatientinnen mit hohem uPA und/oder PAI-1 von einer adjuvanten Chemotherapie (CMF) profitieren [19]. Bei Erstellung der Konsensusempfehlungen des NIH (2000) und von St. Gallen (2001) lagen diese Daten auf dem höchsten Evidenzniveau

noch nicht vor, sodass die Bestimmung von uPA und PAI-1 keine Berücksichtigung finden konnte. In den aktuellen Mammakarzinom-Leitlinien (2001) der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) sowie im Manual Mammakarzinom (2001) des Tumorzentrums München sind diese neuen Daten zu uPA und PAI-1 bereits mitaufgenommen.

Vielsprechende klinische Daten zur prognostischen Bedeutung liegen für HER2, für die Bestimmung der Proliferationsseigenschaften des Primärtumors sowie für den Nachweis disseminierter Tumorzellen im Knochenmark vor.

Die Datenlage hinsichtlich einer prognostischen Bedeutung von HER2 ist uneinheitlich [6]. Dies hängt sicherlich mit der mangelnden Standardisierung der Nachweismethode, v. a. bei den älteren retrospektiven immunhistochemischen Arbeiten, zusammen. Aber auch die prädiktive Bedeutung von HER2 hinsichtlich Ansprechen bzw. Resistenz gegenüber systemischen Therapiemaßnahmen beeinflusst bei adjuvant systemisch behandelten Patientinnen die prognostische Aussagekraft. Relativ einheitlich sind die Daten zur HER2-Genamplifikation, die eine signifikant schlechtere Prognose der Patientinnen bei durch FISH [15, 30] oder Southern-Blot [3] nachgewiesener Genamplifikation beschreiben. Dennoch liegt derzeit die klinische Relevanz von HER2 beim Mammakarzinom v. a. in der Unterstützung der Therapiewahl.

Proliferationsmarker geben Aufschluss über Wachstumsverhalten des Tumors. Ein Teil des histomorphologischen Grading, der Mitose-Index, beurteilt die Proliferationsaktivität des Tumors. Weitere objektivierbare zellkinetische Parameter sind die durchflusszytometrisch oder bildanalytisch bestimmbare DNA-Ploidie und S-Phasenfraktion sowie die immunhistochemisch bestimmte Proliferationsfraktion mittels monoklonaler Antikörper Ki67 (für Gefrierschnitte) und MIB1 (für formalinfixierte Schnitte) oder PCNA. Einzig für den radioaktiv bestimmten Thymidinlabeling-Index (TLI) gibt es Daten auf hohem Evidenzniveau (LOE I–II): Es liegen Daten an großen Kollektiven mit über 3000 Patientinnen aus der Mailänder Arbeitsgruppe vor [34]. Paradiso et al. (2001) konnten überdies zeigen, dass nodal-negative Patientinnen mit stark pro-

**Tabelle 2**  
**Klinisch relevante Prognosefaktoren beim Mammakarzinom**

*Klinische Daten:*

Alter

Routinemäßige Bestimmung empfohlen:

Lymphknotenstatus

Tumorgroße

Histologischer Typ

Grading

Steroidhormonrezeptor-Status

*Klinische Relevanz in ausgewählten Krankheitsituationen:*

uPA / PAI-1<sup>a</sup>

*Interessante neue tumorbiologische Prognosefaktoren (Nachweismethodik nicht standardisiert/Evidenz für prognostische Bedeutung nicht ausreichend validiert, LOE II–III):*

HER2

Tumorzellnachweis im Knochenmark

Proliferationsfaktoren

<sup>a</sup> Nodal-negatives Mammakarzinom

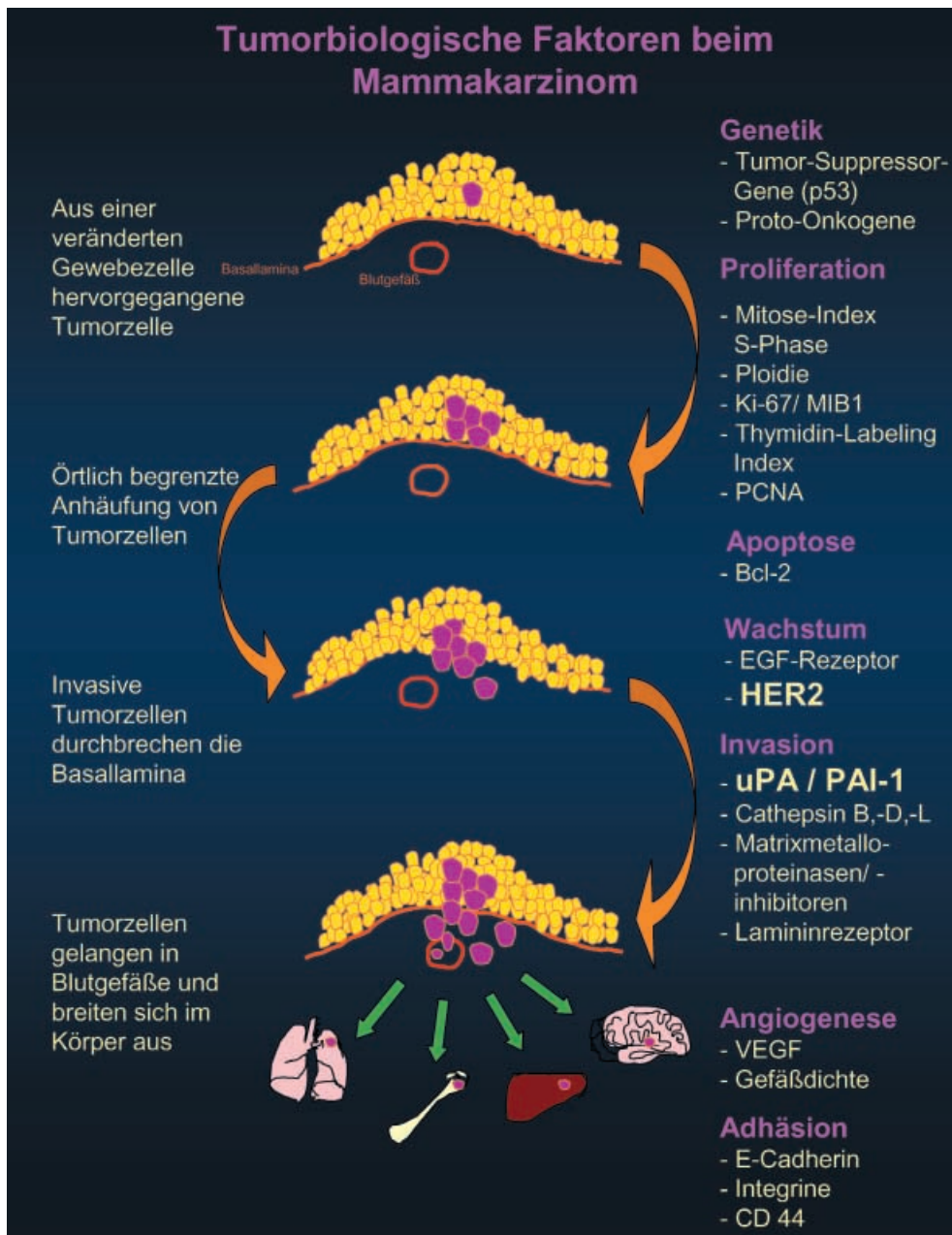


Abb. 1 ◀ **Tumorbiologische Faktoren beim Mammakarzinom**

liferierenden Tumoren von einer adjuvanten Therapie profitieren. Obwohl die vorgelegten Daten für eine reproduzierbare und standardisierbare Anwendung des TLI-Assays unter Beachtung entsprechender Qualitätskontrollen sprechen [34], hat der TLI aufgrund der radioaktiven Bestimmungsmethode keine weite Verbreitung gefunden. Neben dem TLI liegen die überzeugendsten Daten für die S-Phasenfraktion vor: Wenger et al. [38] konnten an über 15.000 Patientinnen zeigen, dass Patientinnen mit einer hohen S-Phasefraktion eine schlechtere Prognose haben. Dennoch erschweren fehlende Standardisierung und mangel-

hafte Reproduzierbarkeit der bildanalytischen, durchflusszytometrischen oder immunhistochemischen Bestimmungsmethoden die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander und die endgültige Wertung ihrer prognostischen Relevanz. Die Bestimmung der Proliferations-eigenschaften des Tumors sollte deshalb Studien vorbehalten bleiben. Klinische Konsequenzen leiten sich aus den Ergebnissen momentan nicht ab.

Gleiches gilt für den Nachweis *disseminierter Tumorzellen im Knochenmark*. Auch hier erlaubt die fehlende Standardisierung der Methoden derzeit noch keine routinemäßige Bestimmung

außerhalb spezialisierter Zentren oder gar eine generelle Empfehlung klinischer Konsequenzen. Mehrere Arbeitsgruppen haben Daten vorgelegt, dass Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Primärtherapie Tumorzellen im Knochenmark nachgewiesen werden, eine signifikant verschlechterte Prognose haben (Übersicht in [32]). In einer Metaanalyse konnte sich die unabhängige prognostische Bedeutung des Tumorzellnachweises im Knochenmark jedoch nicht bestätigen [12]. Wenn es gelingt, eine standardisierbare Nachweismethode zu etablieren, so bietet die Detektion disseminierter Tumorzellen mehrere



klinisch relevante Ansatzpunkte: einerseits als Prognosefaktor, andererseits zum Monitoring systemischer Therapien und insbesondere – nach weiterer Charakterisierung der nachgewiesenen Zellen – als Zielzellen für biologische Therapeutika wie z. B. Antikörpertherapien.

Weitere tumorbiologischen Faktoren (s. Abb. 1), z. B. andere Invasionsfaktoren (MMP, Cathepsine B, D, L, Lamininrezeptor), Angiogenesefaktoren (VEGF, Gefäßdichte), Onkogene (p53, nm23), oder Apoptosemarker (bcl-2), sind derzeit noch Gegenstand der Forschung. Mit Ausnahme von uPA und PAI-1 ist es bisher für keinen neuen tumorbiologischen Parameter gelungen, ihn als neues Prognosekriterium in die klinische Routine einzuführen. Entweder ist die Literatur zur klinischen Relevanz nicht einheitlich und überzeugend genug oder methodische Probleme bei Standardisierung und Qualitätskontrolle stehen einer routinemäßigen klinischen Anwendung entgegen. Deshalb sollten diese neuen Faktoren derzeit nicht außerhalb von Studien bestimmt und auch nicht zur klinischen Therapieentscheidung herangezogen werden.

### Klinisch relevante prädiktive Faktoren

Der wichtigste prädiktive Faktor beim Mammakarzinom ist der *Steroidhormonrezeptor-Status* (Tabelle 3). Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren sprechen gut auf eine antihormonelle Therapie an. Überdies zeigte die letzte Oxford-Metaanalyse (2000) eindeutig, dass Patientinnen mit Östrogenrezeptor-negativen Tumoren nicht von einer Tamoxifentherapie profitieren [7]. Eng mit dem Steroidhormonrezeptor-Status verbunden ist der Menopausenstatus. Für prämenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven Tumoren ist die ovarielle Suppression eine wirksame Therapieoption.

Etwa ein Viertel aller Mammakarzinompatientinnen weisen im Tumorgebe eine HER2-Protein-Überexpression oder eine Genamplifikation auf [31]. Der Nachweis von *HER2-Überexpression oder -Amplifikation* ist ein wichtiger prädiktiver Faktor beim Mammakarzinom, v. a. für das Ansprechen auf eine Herceptin-Therapie. In der palliativen Situation bewirkt der Einsatz von Herceptin in Kombination mit Chemotherapie

(AC oder Paclitaxel) eine signifikante Steigerung des Therapieansprechens und der Gesamtüberlebenszeit gegenüber Chemotherapie allein [35]. Die adjuvante Herceptin-Therapie wird derzeit in internationalen Studien geprüft. Neue Daten weisen daraufhin, dass die HER2-Genamplifikation mittels FISH besser mit dem Therapieansprechen korreliert als die immunhistochemisch nachgewiesene Proteinüberexpression [23]. Der Nachweis der Extrazellulärdomäne von HER2 im Serum scheint ebenfalls mit dem Ansprechen auf eine Herceptin-Therapie zu korrelieren [10]. Auch für Ansprechen bzw. Resistenz gegenüber konventioneller Systemtherapien gilt HER2 als prädiktiv [39]. Erste Daten deuten daraufhin, dass HER2-positive Patientinnen schlecht auf CMF-Chemotherapie, jedoch gut auf Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Chemotherapie ansprechen [1, 21, 25, 28]. Auch ein schlechtes Ansprechen auf Tamoxifen-Therapie wurde für HER2-positive Patientinnen postuliert [4]. Da diese Erkenntnisse jedoch überwiegend aus retrospektiven zusätzlichen Auswertungen von bereits abgeschlossenen Therapiestudien stammen, sollten sie noch nicht für die klinische Therapieentscheidung herangezogen werden. Eine Validierung dieser Daten mittels prospektiver Therapiestudien oder entsprechender Metaanalysen steht noch aus.

### Neue Perspektiven

Neue Ansätze zur besseren Abschätzung des Metastasierungsrisikos einer Patientin und des voraussichtlichen Therapieansprechens berücksichtigen nicht nur einzelne Faktoren, sondern versuchen,

ein Profil der Erkrankung unter Berücksichtigung möglichst vieler einzelner Parameter zu erstellen. So werden in Zukunft nicht nur ein einziger Prognosefaktor, sondern vielmehr die Kombination mehrerer Faktoren, die die Tumorgressivität beschreiben, zur Therapieentscheidung herangezogen werden.

Zum einen können hierbei moderne mathematische Verfahren helfen, die Vielzahl der Informationen zu einem klinisch verwertbaren *Prognosescore* zusammenzuführen [6, 16]. Nichtlineare mathematische Verfahren wie z. B. *neuronale Netze* tragen der Komplexität der Erkrankung und der Wechselwirkung der einzelnen Faktoren miteinander Rechnung und sind in der Lage, eine genaue Risikoabschätzung für jede einzelne Patientin zu erstellen [16]. Zum anderen bieten moderne Nachweismethoden wie die Chiptechnologien die Möglichkeit, ein *molekulares Tumorprofil* z. B. auf RNA-Ebene mittels Arrayanalytik [37] oder auf Proteinebene durch Proteomics-Technologien [29] zu erstellen. Diese neuen Verfahren zur Charakterisierung der Tumorerkrankung sind sehr viel versprechend, sie benötigen jedoch prospektive Validierungsstudien mit entsprechender Qualitätskontrolle, bevor sie in die klinische Entscheidungsfindung miteinbezogen werden können. Außerdem sind auch hier komplexe biometrischen Techniken notwendig, um die Datenfülle auf klinisch verwertbare Informationen zu reduzieren [20]. In Kombination mit entsprechenden klinischen Daten können diese molekularen Profile nicht nur prognostische, sondern auch prädiktive Informationen liefern. Nicht zuletzt erhofft man sich dadurch auch *die Identifikation neuer Zielstrukturen für tumorbiologische Therapiean-*

Tabelle 3

### Klinisch relevante prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom

Faktor		Prädiktiv für Ansprechen auf
Steroidhormonrezeptorstatus	Positiv	Hormontherapie
Menopausenstatus	Prämenopausal	Ovarablation
HER2-Status	Positiv	Herceptin in der Palliation
	Positiv	Chemotherapie (Antrazykline/Taxane) <sup>a</sup>
	Negativ	Chemotherapie (CMF) <sup>a</sup>
	Negativ	Hormontherapie <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Derzeit nicht für Therapieentscheidung empfohlen, da nur retrospektive Daten vorliegen

sätze. Nach der Zulassung von Herceptin als erste spezifische biologische Tumorthherapie werden in den nächsten Jahren weitere zielgerichtete Therapeutika folgen. Zum Teil befinden sich entsprechende Substanzen bereits in klinischen Phase-I-II-Prüfungen. Weitere tumorbiologische Faktoren (s. Abb. 1) werden derzeit hinsichtlich ihrer Eignung als Zielstrukturen für neue Therapieansätze überprüft. Der Nachweis der Zielstrukturen im Tumorgewebe ist als prädictiv für das Ansprechen auf die entsprechende Therapie zu werten. In Anbetracht der klinischen Relevanz solcher Therapien ist daher die konsequente Entwicklung qualitätsgesicherter Testsysteme zur Gewbeanalytik unabdingbar.

Insgesamt werden diese neuen Ansätze zur Prognoseeinschätzung und Prädiktion von Therapieansprechen gemeinsam mit der zu erwartenden Vielfalt an biologischen Therapieoptionen mit Sicherheit zu einer stärkeren Individualisierung der Therapiekonzepte beim Mammakarzinom beitragen.

## Fazit für die Praxis

Prognostische und prädiktive Faktoren erlauben beim primären Mammakarzinom die Erstellung individualisierter Therapiekonzepte unter Berücksichtigung der Tumorbiologie. Hierbei sollten nur die Faktoren berücksichtigt werden, deren klinischer Nutzen ausreichend evidenzbasiert ist. Als etablierte und obligate Prognosekriterien gelten neben dem Alter der axilläre Lymphknotenstatus sowie Tumorgroße, histologischer Typ, Grading und Hormonrezeptor-Status. Von den tumorbiologischen Faktoren ist der klinische Nutzen nur für die Invasionsfaktoren uPA und PAI-1 auf höchstem Evidenzniveau durch eine klinische Studie und eine Metaanalyse (n=8377) belegt. Prädiktive Faktoren, die zuverlässig das Therapieansprechen vorhersagen, sind Hormonrezeptor-Status (endokrine Therapie), Menopausen-Status (ovarielle Suppression) und HER2 (Herceptin-Therapie). Alle anderen tumorbiologischen prognostischen und prädiktiven Faktoren sind (noch) nicht zur klinischen Entscheidungsfindung geeignet und sollten derzeit nur Studien vorbehalten bleiben.

## Literatur

- Allred DC, Clark GM, Tandon AK, Molina R, Tormey DC, Osborne CK, Gilchrist KW, Mansour EG, Abeloff M, Eudey L. and cooperating investigators (1992): Her-2/neu node-negative breast cancer. Prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in-situ carcinoma. *J Clin Oncol* 10: 599–605
- Andreasen PA, Kjöllér L, Christensen L, Duffy MJ (1997) The urokinase-type plasminogen activator system in cancer metastasis: A review. *Int J Cancer* 72:1–22
- Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KPH, Hartwick RW, Hanna W, Lickley L, Wilkinson R, Qizilbash A, Ambus U, Lipa M, Weizel H, Katz A, Baida M, Mariz S, Stoik G, Dacamara P, Strongitharm D, Geddie W, McCready D for the Toronto Breast Cancer Study Group (1998) Neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 1340–1349
- Carlomagno C, Perrone F, Gallo C, De Laurentiis M, Lauria R, Morabito A, Pettinato G, Panico L, D'Antonio A, Bianco AR and De Placido S (1996) *c-erbB-2* overexpression decreases the benefit of adjuvant tamoxifen in early-stage breast cancer without axillary lymph node metastases. *J Clin Onc* 14: 2702–2708
- Carter CL, Allen C, Henson DE (1989) Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63: 181–187
- Clark G (2000) Prognostic and predictive factors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds) *Diseases of the breast*, 2<sup>nd</sup> edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 489–514
- EBCTCG (2000) Fifth main meeting of the early breast cancer trialists collaborative group. Oxford (Tagungsunterlagen)
- Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. (1992) Pathological prognostic factors in breast cancer II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20: 479
- Elston CW, Ellis IO (1991) Pathologic prognostic factors in breast cancer I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403
- Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, Cristofanilli M, Arun B, Esmali B, Fritsche HA, Sneige N, Smith TL, Hortobagyi GN (2002) Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 1800–1808
- Fitzgibbons PL, Page D, Weaver D, Thor A, et al. (2000) Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 124: 966–978
- Funke I, Schraut W (1998) Meta-analysis of studies on bone marrow micrometastases: an independent prognostic impact remains to be substantiated. *J Clin Oncology* 16: 557–566
- Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al (1998) Meeting highlights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 1601–1608
- Graeff H, Jänicke F, Schmitt M (1991) Klinische und prognostische Bedeutung tumorassoziiierter Proteasen in der gynäkologischen Onkologie. *Geburtsh Frauenheilk* 51: 90–99
- Harbeck N, Ross J, Yurdseven S, Dettmar P, et al (1999) HER-2/neu gene amplification determined by in-situ hybridization (FISH) allows risk group assessment in node-negative breast cancer. *Int J Oncology* 14: 663–671
- Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M (2000) Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 15: 116–122
- Harbeck N, Kates R, Schmitt M (2002) Clinical relevance of invasion factors uPA and PAI-1 for individualized therapy decisions in primary breast cancer is greatest when used in combination. *J Clin Oncology* 20: 1000–1009
- Hayes DF, Bast R, Desch CE, Fritsche Jr H, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, Macdonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ (1996) A tumor marker utility grading system (TMUGS): a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 88: 1456–66
- Jänicke F, Prechtel A, Thomssen C, et al (2001) Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 93: 913–920
- Kates R, Schmitt M, Harbeck N (2002), Advanced statistical methods for the definition of new staging models. *Recent Results in Cancer Research*. Im Druck
- Konecny G, Thomssen C, Pegram M, Lück H, Untch M, Pauletti G, Dandkar U, Ramos L, Kuhn W, Eidtmann H, DuBois A, Olbricht S, Steinfeld D, Moebus V, von Minckwitz G, Slamon D (2001) HER-2/n3eu Genamplification and response to paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *ASCO Proc Abstr*. 88
- Look MP, van Putten WLJ, Duffy MJ et al. (2002) Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in 8,377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 94: 116–128
- Mass R, Press M, Anderson S, Slamon D (2001) Improved survival benefit from Herceptin (trastuzumab) and chemotherapy in patients selected by fluorescence in situ hybridization. *Breast Cancer Res Treat* 69: 213
- McGuire WL (1991) Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 83: 154–155
- Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, Cirrincione CT, Budman DR, Wood WC, Barcos M and Henderson IC (1994): C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *New Engl J Med* 330: 1260–1266



26. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR (1994) Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 12: 888–894
27. Paradiso A, Schittulli F, Cellamare G, Mangia A, Marzullo F, Lorusso V, De Lena M. (2001) Randomized clinical trial of adjuvant fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for patients with fast-proliferating, node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3929–3937
28. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, Yothers G, Park C, Wickerham DL, Wolmark N (2000) HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 92: 1991–1998
29. Petricoin III EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA (2002) Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 359: 572–77
30. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, Hung G, Robinson RA, Harris C, El-Naggar A, Slamon DJ, Phillips RN, Ross JS, Wolman SR, Flom KJ (1997) HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 15: 2894–2904
31. Revillon F, Bonnetterre J and Peyrat JP (1998) Review: ERBB2 Oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer* 34: 791–808
32. Roggel F, Hocke S, Lindemann K, Sinz S, Welk A, Bosl M, Pabst M, Schmitt M, Braun S, Harbeck N (2002) Minimal residual disease in breast cancer and gynecological malignancies: phenotype and clinical relevance. *Recent Results Cancer Res. Im Druck*
33. Schnitt SJ, Guidi AJ. (2000) Pathology and biological markers of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK (eds) *Diseases of the breast*, 2<sup>nd</sup> edn. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 425–474
34. Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, Mastore M, Leutner M, Salvadori B (1997) Cell proliferation in 3,800 node-negative breast cancers: consistency over time of biological and clinical information provided by 3H-thymidine labelling index. *Int J Cancer*; 74: 122–127
35. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783–792
36. Sweep CG, Guerts-Moespot J, Grebenschikov N, de Witte JH, Heuvel JJ, Schmitt M Duffy MJ, Janicke F, Kramer MD, Foekens JA, Brunner N, Brugal G, Pedersen AN, Benraad TJ (1998) External quality assessment of trans-European multicentre antigen determinations (enzyme-linked immunosorbent assay) of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its type 1 inhibitor (PAI-1) in human breast cancer tissue extracts. *Br J Cancer* 78: 1434–1441
37. 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 (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415 (6871): 530–536
38. Wenger CR, Clark GM (1998) S-Phase-fraction and breast cancer- a decade of experience. *Breast cancer Res Treat* 51: 255–265
39. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF (2001) When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 2334–2356