

Genexpressionsprofile

Bericht von Beate Schmidt & Gudrun Kemper

Für Frauen mit Brustkrebs in frühen Tumorstadien sind mittlerweile zahlreiche experimentelle Testverfahren im Angebot, die zusätzliche Informationen zu dem individuell vorliegenden Tumor liefern sollen. Diverse Beiträge in unterschiedlichen Medien berichteten bereits über diese Testverfahren.

Doch die Tests sind bisher nicht ausreichend evaluiert, ihre Zuverlässigkeit ist also bisher nicht ausreichend belegt und die Ergebnisse können für betroffene Frauen sehr belastend sein, wenn sie nach einem solchen Test erfahren, dass sie einer Hochrisikogruppe angehören. Auch ein niedriges Metastasierungsrisiko kann Ergebnis des Tests sein, mit den gleichen Einschränkungen für die Richtigkeit. Ob Frauen deswegen auf Therapien verzichten möchten, können nur sie allein im informed consent, also informiert über die Zusammenhänge, entscheiden.

Die NBCC stellte ihre Position zu Genexpressionsprofilen [1.] erstmals im April 2005 vor, eine Aktualisierung erfolgte im Oktober 2006 und März 2007. Auf unserer Webseite haben wir über dieses Positionspapier erstmals im August 2007 berichtet.

Die "Übertherapie" ist ein wissenschaftlich weit beachtetes Thema im Zusammenhang mit Brustkrebs. Immer mehr, massivere - und länger andauernde Therapien - werden miteinander gekoppelt und verursachen auch viele, mitunter gravierende Nebenwirkungen. Es ist schwierig, den optimalen Weg im Spektrum von Nutzen und Schaden bei einer "Ersttherapie" von Brustkrebs zu bestimmen. Leitlinien und die interdisziplinäre Zusammenarbeit von ExpertInnen sollen helfen, die geeignete Therapie zu finden. Ob im Zusammenhang von Screening oder therapeutischen Maßnahmen, die individuelle Patientin im Blick bleibt es schwer, herauszufinden, welche Frau von den Therapien profitiert. Auch die NBCC weist in ihrem Positionspapier darauf hin, dass es lange bekannt ist, dass viele Frauen, bei denen die Diagnose Brustkrebs gestellt wird, Therapien erhalten, die sie nicht benötigen und von denen sie nicht profitieren werden. Der Preis des als „Überbehandlung“ bekannten Phänomens sei beträchtlich in Hinsicht auf die Kurzzeit- und Langzeittoxizität („Giftigkeit“), negative Auswirkungen wie etwa Nebenwirkungen von Medikamenten, Einbuße von kurzfristiger und langfristiger Lebensqualität und nicht zuletzt in Bezug auf unnötige Geldausgaben, das betont die NBCC.

In der Forschung hat man gerade erst damit begonnen, mit den erst seit kurzem verfügbaren Technologien den Versuch zu unternehmen, mit einer gewissen wissenschaftlichen Sicherheit diejenigen Frauen vielleicht besser zu bestimmen, die eine Therapie nicht benötigen, so vorsichtig beschreibt es die NBCC.[2.] Deswegen sei es sehr wichtig, zuverlässigere und präzisere Wege ausfindig zu machen, um herauszufinden, welche Patientinnen von einer speziellen Brustkrebstherapie profitieren und welche nicht.

Ein großer Teil der gegenwärtigen Krebsforschung konzentriert sich darauf, Wege zu finden, Eigenschaften der Krebszellen individueller Tumoren besser zu verstehen. Ein solches Verständnis würde es ÄrztInnen erlauben, besser zu erkennen, welche Krebsarten bestimmte Therapien nicht benötigen, und Therapien für diejenigen zu entwickeln, die sie benötigen, so auch die Hoffnung der NBCC. Jede lebende Zelle trägt Gene in sich, die die Produktion spezifischer Proteine steuern. Krebszellen sollen über eine zu hohe oder zu geringe Produktion der Proteine nun identifiziert werden. Eine solche Unter- oder Überproduktion von Proteinen sei typisch für Zellen mit einer Funktionsstörung - wie Krebszellen, erklärt die NBCC.

Das heutige Verständnis der Gene in einer menschlichen Zelle habe zusammen mit der Entwicklung neuer Technologien verschiedene Möglichkeiten eröffnet, die Funktion der Gene in normalen Zellen mit ihrer Funktion in Krebszellen zu vergleichen. Solche Vergleiche erlaubten Forschern, Gene auszuwählen, die zuverlässig zwischen Krebszellen und gesunden Zellen unterscheiden helfen. Sobald ein eindeutiges Muster identifiziert ist, das die Krebszellen von den normalen Zellen unterscheidet, hofft man darauf, dass damit eine Vorhersage über Eigenschaften von Krebszellen, etwa in Bezug auf das Teilungsverhalten möglich wird.


Was ist ein Genexpressionsprofil?

Bei einem "Genexpressionsprofil" für Brustkrebsgewebeproben werden Gene aus einzelnen Zellen, die mit Brustkrebs in Verbindung gebracht werden, identifiziert und man versucht, die Aktivität in den Krebszellen zu messen. Verschiedene Techniken stehen inzwischen zur Verfügung und es kommen immer neue hinzu. Die sogenannte "Microarray-Analyse" misst die Genaktivität in "frischen" ("unkonservierten") Gewebeproben. Diese Analyse kann nicht mit Gewebeproben durchgeführt werden, die bereits paraffiniert und auf diese Art konserviert wurden. Hier wird also das „frische“, unkonservierte Gewebe - nach einer OP z.B. - benötigt, um Genexpressionsprofile zu nutzen. Auch eine Methode, die als „Reverse Transcriptase-Polymerase-Kettenreaktion“ (RT-PCR) bekannt ist, eignet sich zur Messung der Genexpression. Unterschiedliche Arbeitsweisen und Praxis in der Pathologie hat in unterschiedlichen Teilen der Erde zu verschiedenen Methoden der Gewebeaufarbeitung sowie auch zur Entwicklung unterschiedlicher Tests geführt, bei denen jeweils ganz unterschiedlicher Gensätze genutzt werden.

Welche Tests werden bisher eingesetzt?

In Europa wurde mit dem Microarray-Verfahren bei Tumoren von nodalnegativen Patientinnen im Frühstadium von Brustkrebs die Brauchbarkeit von zwei unterschiedlichen Gensätzen untersucht. Der eine Gensatz nutzt 70, der andere 76 Gene.[\[3.\]](#) [\[4.\]](#) Diese beiden Gensätze haben nur drei Gene gemeinsam.[\[5.\]](#) Trotz dieses Unterschieds haben beide Gensätze, so berichtet die NBCC, "vielsprechende Ergebnisse" gezeigt.[\[6.\]](#) Ein kommerzieller Test, der auf dem Gensatz mit 70 Genen basiert, ist unter dem Produktnamen „MammaPrint®“ (Hersteller Agendia, Laura van't Veer) verfügbar. In Europa setzt hier ein großes europäisches Forschungsprojekt, das u.a. mit Geldern der europäischen Union gefördert wird (Transbig mit der sog. "MINDACT"-Studie), an.

Das "RT-PCR-Verfahren" wurde in den USA anhand von Brustkrebszellen von nodal-negativen, Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen untersucht. Eine Signatur mit 21 Genen, kommerzieller Produktname „Oncotype DX™“, ist ebenfalls in den USA erhältlich. Die National Breast Cancer Coalition hat zu diesem Test ein

 [Infopapier \(in amerikanischem Englisch\)](#) herausgegeben. Bei den Gensignaturen von Oncotype und „MammaPrint®“ stimmt lediglich ein einziges Gen überein. Gründe für den sehr geringen Grad an Überschneidung zwischen den verschiedenen Gensignaturen, die untersucht werden, können lt. der Information der NBCC etwa Unterschiede in der Gewebeaufbereitung, Unterschiede in den Labormethoden und Unterschiede in den Messtechniken, die in den einzelnen Einrichtungen und Ländern angewendet werden, sein. Ob nachgewiesen werden kann, dass eine der vorhandenen Signaturen anderen erheblich überlegen ist bzw. wie schnell weitere neue Signaturen gefunden werden, die eine vielleicht noch bessere Prognosequalität haben, weiß man bisher noch nicht so genau, jedoch gibt es die ersten Berichte auch zu preiswerten Verfahren. "Konkurrenzprodukte" werden bei "Innovationen" mit ähnlichem Wirkungsspektrum tendenziell eher nicht miteinander verglichen. Wie die Erfahrungswerte bei anderen konkurrierenden Produkten im Onkologiebereich zeigen, werden prinzipiell notwendige vergleichende Untersuchungen oft nicht durchgeführt, so dass es für Patientinnen schwer bleibt, sich zu orientieren oder gar eine Auswahl zu treffen. Wir bräuchten zusätzliche Studien zur Wertigkeit und mehr klinische Erfahrungen, um die Zuverlässigkeit der Genexpressions-Profile für die Voraussage eines Tumorrezidivs und das Ansprechen auf spezifische Therapien zu belegen. Bisher sind die Tests von Genexpressionsprofilen nur bei Gewebeproben gemacht worden, die man „auf Lager“ hatte, die also rückschauend („retrospektiv“) betrachtet wurden.

Die TAILORx-Studie

Die NBCCF hat sich für die erste in Aussicht stehende Phase-III-Studie, die „TAILORx-Studie“, bei der „Oncotype DX™“ eingesetzt wurde, mit der Eastern Cooperative Oncology Group zusammengeschlossen. „TAILORx“ steht für „Trial for Assigning Individualized Options for Treatments (Rx)“ = **„Versuch zur Bestimmung von individualisierten Therapiemöglichkeiten“**. Diese Studie versucht demnach zu bestimmen, ob bei bestimmten Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium eine adjuvante hormonelle Therapie allein ebenso wirkungsvoll ist, wie eine adjuvante hormonelle Therapie plus Chemotherapie. Mehr Informationen zu dieser Studie stellt die NBCC auf ihrer Seite zur „TAILORx-Studie“ vor (die Studie ist inzwischen geöffnet):

( http://www.stopbreastcancer.org/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=35)

Vorschriften zu Tests für Genexpressions-Profile

Obleich die Hersteller eine FDA-Zulassung beantragen können, ist eine FDA-Zulassung keine Vorbedingung für die Vermarktung der Gewebetests. Beide Tests haben inzwischen eine FDA-Zulassung [7.], aber die Sicherheits- und Leistungsstandards der Labore, in denen diese Tests durchgeführt werden, unterliegen in den USA einer gesetzlichen Bestimmung, dem sog. „Clinical Laboratory Improvements Act (CLIA)“ [8.]. Praktisch bedeutet dies, dass für umfassende zukünftige klinische Studien, die von der FDA gefordert werden, um die klinische Wertigkeit dieser Tests nachzuweisen, kein Anreiz besteht und sie möglicherweise nicht gemacht werden, da die Zulassung bereits vorhanden ist. So müssen VerbraucherInnen auf die Daten relativ mageren bereits publizierten Untersuchungen vertrauen, um Schlussfolgerungen über die Nützlichkeit dieser Tests [9.] zu ziehen. In Deutschland werden die Kosten für die Tests von den gesetzlichen Krankenkassen entsprechend bisher nicht übernommen.

Grenzen der Tests

Es gibt eine Reihe wichtiger Fragen zu dieser Art Tests, die Verbraucherinnen kennen müssen, z.B.:


Tests für die Erstellung einer Prognose bei Brustkrebs sind bisher nur für spezifische Tumorarten bzw. Situationen eingesetzt worden:

„MammaPrint®“ ist z.B. für Brustkrebs im Frühstadium (Tumorstadium I oder II), der noch nicht in die axillären Lymphknoten metastasiert hat, entwickelt worden.

„Oncotype DX™“ wurde für Brustkrebs im Frühstadium bei Östrogenrezeptor-positiven Tumoren entwickelt, wenn die Lymphknoten noch tumorfrei sind.

Die Studien haben noch keine Patientinnen mit befallenen Lymphknoten eingeschlossen (bei „MammaPrint®“), bzw. die entweder Hormonrezeptor-negativ oder Lymphknoten-positiv waren (bei Oncotype DX™), so dass für den Nutzen dieser Tests für diese Behandlungsgruppe keinerlei Daten vorliegen.

Veröffentlichte Forschungsergebnisse gibt es bis heute kaum. Weitere klinische Forschung ist erforderlich, um festzustellen, ob solche Tests Frauen wirklich helfen, bessere Behandlungsentscheidungen mit Auswirkungen auf bessere Überlebenschancen zu treffen.

Weitere randomisierte klinische Versuche sind erforderlich, um die klinische Relevanz dieser Tests und ihren Wert im Verhältnis zu traditionellen prognostischen und Vorhersage-Methoden festzustellen. [10.] Eine neue Studie, die dieser Fragestellung nachgeht, ist die Phase III-Studie „MINDACT“ („Microarray for Node negative Disease may Avoid Chemo Therapy“ etwa: Microarray für Rezeptor-negativen Brustkrebs könnte Chemotherapie vermeiden). MINDACT wird dabei die Risikobeurteilung des Produkts „MammaPrint®“ mit „ADJUVANT! Online“ (klinisch-pathologische Kriterien, die mit einem Computer-Programm berechnet werden) bei der Auswahl von Lymphknoten-negativen Brustkrebspatientinnen für eine adjuvante Chemotherapie vergleichen. Die ersten Zwischenergebnisse von MINDACT werden 2010 präsentiert. Das Forschungsprojekt ist sehr komplex, eine hinreichende Information über Aufbau und Inhalt steht für interessierte Frauen in deutscher Sprache bisher nicht zur Verfügung. Die Interessenvertretung bei der MINDACT-Studie hat die europäische „EUROPA DONNA international“ übernommen. Bisher beteiligen sich Belgien, Holland, Spanien, Frankreich und Slovenien an „MINDACT“, mit Stand 16/10/2007 waren laut  EORTC 93 Patientinnen in diese Studie eingeschrieben.

Genexpressions-Tests sind kostspielig und von einer Übernahme der Kosten durch die Versicherung kann zur Zeit nicht ausgegangen werden [11].

Wie bewertet die NBCC Genexpressionsprofile?

Die NBCC, die sich prinzipiell nicht für Produkte ausspricht, bewertet die Aussicht auf Testverfahren, die helfen können, individuelle Tumoren zu charakterisieren und Mittel für die Zuordnung zu spezifisch wirksamen Therapien, die zu diesen Tumoreigenschaften passen, grundsätzlich positiv.

Die NBCC glaubt, dass sämtliche Tests auf der Basis von Genexpressions-Profilen angemessen validiert und in Studien kontrolliert werden müssen, **bevor sie in Kliniken außerhalb von Forschungsprotokollen verwendet werden**. Aus diesem Grund unterstützt die NBCC weitere Forschung an diesen und anderen solcher Tests. Sie wird Frauen weiterhin ermutigen, ihre Teilnahme an **gut entworfenen** klinischen Versuchen **zu erwägen**, um zu helfen, dieses Ziel zu erreichen.

Die NBCC - Wer ist das?

Die National Breast Cancer Coalition Foundation (NBCC) ist der größte Zusammenschluss von Brustkrebsorganisationen in den USA. Als Basisorganisation setzt sie sich für die aktive Bekämpfung von Brustkrebs als Interessenvertretung von Frauen ein. Sie arbeitet dafür mit relevanten Einrichtungen zusammen. Ganz anders als bei uns in Deutschland existiert damit in den USA ein großer Verbund von Brustkrebsorganisationen, der die Interessen von Frauen im Zusammenhang mit Brustkrebs einerseits wirksam vertritt und andererseits eine fundierte und weitestgehend neutrale Fraueninformation vorlegt. Diese Situation ist bei uns in Deutschland zur Zeit nicht gegeben und eine neutrale Patientinnen-Information - wie etwa die des National Health Service in Großbritannien - existiert ebenfalls bei uns nicht. Mittlerweile wurde das IQWiG, unser nationales Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, mit der Bearbeitung von Patientinneninformationen beauftragt. Dennoch sind gerade Informationen von Frauen und Frauengesundheitsorganisationen für uns ebenfalls unverzichtbar, denn weder die Informationsangebote der Deutschen Krebshilfe e.V. noch diejenige des Krebsinformationsdienstes KID sind bei uns hinreichend bezüglich aller Fragen und Einzelthemen bei Brustkrebs verfügbar, ganz abgesehen davon, dass diese Organisationen beide keine Interessenvertretungen von Frauen sind.

Anmerkungen & Quellen

1. auch „Genomprofile“ genannt
2. Behandlungsentscheidungen basieren gewöhnlich auf Variablen wie Alter und allgemeinem Gesundheitszustand, Tumorgroße, Tumorstadium und Grading, dem Nodalstatus, ob der Tumor positiv auf Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren getestet wurde und ob er HER2/neu-positiv ist. Genauere Informationen sind jedoch nötig, um es Ärzten zu erlauben, individuelle Behandlungen zu den exakten molekularen Eigenschaften des einzelnen Tumors zu entwickeln.
3. van't Veer, L, Dai, N, van de Vijver, M, et al. Gene Expression Profiling predicts Clinical Outcome of Breast Cancer (Genexpressionsprofil sagt klinisches Resultat bei Brustkrebs voraus). *Nature*, 2002, 415:530 - 536.
4. Wang, Y, Klijn, J, Zhang, Y, et al. Gene Expression Profiles Predict Distant Metastasis of Lymph-Node-Negative Primary Breast Cancer (Genexpressionsprofil kann Fernmetastasierung bei nodalnegativem Brustkrebs vorhersagen) *Lancet*, 2005, 365:671 - 679.
5. Beide Gensignaturen schließen Cyclin E2, den Origin Recognition Complex (ORC) und das TNF Superfamilyprotein ein.
6. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer (Multicenter-Auswertung prognostischer Genexpressionsmuster bei nodalnegativem primären Brustkrebs) *J Clin Oncol*, 10. Apr. 2006; 24 (11): 1665-71.
7. Paik, S, Shak, S, Zapfen, G, et al. Multigene Assay to predict recurrence of Tamoxifen-treated, node-negative breast cancer (Multigenprüfung zur Vorhersage eines Rückfalls bei Tamoxifen-behandeltem, nodal-negativem Brustkrebs) *N Engl. J Med*, 2004, 351:2817 - 2826.

8. Etwa „Gesetz zu Modernisierungen in klinischen Laboren“, Anm. d. Übers.

9. Am 7. September 2006 hat die FDA einen Entwurf einer gesetzlichen Verordnung für Tests, die Gene und Proteine messen und analysieren oder andere Materialien, die klinische Informationen liefern und die bei Patienten entnommen werden, herausgegeben. Die Regelung soll die Sicherheit bei der Nutzung solcher Tests für Patienten sicherstellen.

10. Es wird z.B. mehr Forschung benötigt, die die Resultate der komplexen Laborversuche bei „MammaPrint®“ und „Oncotype DX™“ mit den einfacheren und besser zugänglichen Tests wie „ADJUVANT! Online“ vergleicht. „ADJUVANT! Online“ basiert auf einem vom Computer erzeugten Algorithmus, der computergestützt die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens des Tumors berechnet, und zwar basierend auf Alter und allgemeinem Gesundheitszustand im Zusammenhang mit klinischen Indikatoren wie Östrogen- und HER2/neu-Status, Tumorstadien, Tumorstöße und Zahl der positiven Achsellymphknoten. („Adjuvant! online“ ist als ein Hilfsmittel für Ärzte gedacht, die dieses mit ihren Patientinnen ggf. gemeinsam benutzen können: <http://www.adjuvantonline.com>. Eine deutsche Version, die sich direkt an die Patientin wendet, ist als „Adjuvant Consensus“ zugänglich unter: <http://www.adjuvantconsens.com>. Die simple Berechnung wird eine umfassende ärztliche Beratung aber nicht ersetzen. Sie ist lediglich ein Hilfsmittel.)

11. Der Oncotype DX-Test kostet ca. US \$ 3.400 und der MammaPrint-Test von Agendia kostet € 1.650.

12. Gene-Expression Profile Testing / NBCC

 http://www.stopbreastcancer.org//index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=161

Weiterlesen:

- [Pressemeldungen verstehen lernen ... Die Agendia Pressemeldungen \(Die deutschsprachige Website von Agendia ist mittlerweile nicht mehr online.\)](#)
- [Oncotype DX - Firmenwebsite "Genomic Health"](#)
- [Gentest erhält Zulassung - Berichterstattung im Berliner Tagesspiegel \(07.08.2007\)](#)
- [Gentests erleichtern die Krebstherapie - Seriöse Berichterstattung im Handelsblatt \(15.01.2008\)](#)

Über Breast Cancer Action Germany

Wir sind eine unabhängige Gemeinschaft von Frauen, die sich im Kontext Brustkrebs engagieren. Wir wollen die bestmögliche Behandlung für alle, die von dieser schweren Erkrankung betroffen sind. Wir wollen aber auch, dass die Forschung über die Ursachen von Brustkrebs und über die Möglichkeiten der Primärprävention endlich grundlegend verbessert wird.

Wir sind ein kreatives, privat finanziertes Low-Budget-Projekt, das grundsätzlich jegliche Finanzierung im Interessenkonflikt ablehnt und insbesondere keine Pharmagelder annimmt. Lesen Sie dazu unsere Leitlinie, entsprechend der [Richtlinie zur Einwerbung von Drittmitteln von Breast Cancer Action](#).



Dieser Text wurde von Breast Cancer Action Germany (www.bcaction.de) unter einer Creative Commons Lizenz veröffentlicht. Sie dürfen den Inhalt ausschließlich zu den folgenden Bedingungen vervielfältigen und verbreiten: Namensnennung, keine kommerzielle Nutzung, keine Bearbeitung. (Weiteres siehe <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/deed.de>)