

#### 4. COMBAT Meeting

18. und 19.11.2011 – München

**Stories of Success  
and Failure**

#### Scientific Chairs

Prof. Dr. Nadia Harbeck, Köln

Prof. Dr. Achim Rody, Homburg

Prof. Dr. Manfred Kaufmann, Frankfurt

[www.combating.de](http://www.combating.de)



#### Pressegespräch

17.11.2011 – München

**Aus dem Labor in die Klinik und  
wieder zurück • Erkenntnisse und  
Ernüchterung in Sachen Brustkrebs**

#### Referentinnen und Referenten

Prof. Dr. Nadia Harbeck, Köln

Prof. Dr. Achim Rody, Homburg

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Doris Schmitt, Radolfzell

Prof. Dr. Klaus Friese, München

## Diagnostik bei Brustkrebs – aktueller Stand und Blick in die Zukunft

Diagnostik bei Brustkrebspatientinnen hat immer das Ziel herauszufinden, welche Behandlung bei jeder einzelnen Patientin die ist, die den besten Erfolg bei geringsten Nebenwirkungen verspricht. Wichtig sind dabei nicht nur allgemeine Charakteristika des Tumorgewebes, sondern Laboregebnisse, die anzeigen können, ob und dass ein bestimmtes Medikament exakt den einzelnen Tumor erreicht. Ziel ist es, künftig von dem Konzept wegzukommen, dass Medikamente allen Patientinnen verabreicht werden in der Hoffnung, dass sie einem Teil dieser Patientinnen nutzen.

Einen entscheidenden Durchbruch in der Diagnostik des Brustkrebs erhoffen sich alle Beteiligten durch Untersuchungen der Stoffwechselwege und des Genoms des Tumorgewebes. Vor allem Analysen des Genoms vor und nach einer Chemotherapie, die bereits heute möglich sind, werden künftig eine immense Bedeutung für Therapieentscheidungen bekommen.

### Diagnostik um 1980

- Beschreibung des Zelltyps und der Tumorgrenzen unter dem Mikroskop

### Diagnostik um 1990

- Beschreibung des Zelltyps und der Tumorgrenzen unter dem Mikroskop
- Bestimmung von Hormonrezeptoren (Östrogen) auf den Tumorzellen

### Diagnostik ab 2001/2002

- Beschreibung des Zelltyps und der Tumorgrenzen unter dem Mikroskop
- Bestimmung von Hormonrezeptoren (Östrogen) auf den Tumorzellen
- Bestimmung von Rezeptoren des Typs Her2Neu auf den Tumorzellen

### Diagnostik heute

- Beschreibung des Zelltyps und der Tumorgrenzen unter dem Mikroskop
- Bestimmung von Hormonrezeptoren (Östrogen) auf den Tumorzellen
- Bestimmung von Rezeptoren des Typs Her2Neu auf den Tumorzellen
- Standardisierung der Untersuchungsmethoden in Deutschland und weltweit, Ringversuche

### Diagnostik in Zukunft

- Standardisierte Beschreibung des Zelltyps und der Tumorgrenzen unter dem Mikroskop
- Standardisierte Bestimmung von Hormonrezeptoren (Östrogen) auf den Tumorzellen
- Standardisierte Bestimmung von Rezeptoren des Typs Her2Neu auf den Tumorzellen
- Auswertung molekularer Marker und des genetischen Fingerabdrucks jedes einzelnen Tumors: Neigung zur Zellteilung, zur Metastasierung, Besonderheiten bei Rezeptoren und Stoffwechsel

### Her2Neu-Diagnostik – erfolgreiches Konzept

Kenntnisse über die Biologie, über den Rezeptorstatus und den Stoffwechsel eines Tumors bekommen erst dann Bedeutung, wenn sie Folgen für die Behandlung der Krankheit haben. So wusste man schon seit längerer Zeit, dass Tumoren, bei denen sich der Her2Neu-Rezeptor an der Zelloberfläche findet, besonders aggressiv wachsen, selbst dann, wenn der Tumor bei seiner Entdeckung noch sehr klein ist. In die Routinediagnostik wurde die Her2Neu-Bestimmung aber erst aufgenommen, als Medikamente entwickelt wurden, die diesen Rezeptor und die Stoffwechselwege, die durch ihn beeinflusst werden, blocken.



### **Neubildung von Blutgefäßen – Diagnostik geht ins Leere**

Das Wachstum von Tumoren ist zumindest teilweise davon abhängig, dass der Tumor in der Lage ist, neue Blutgefäße zu bilden, die das Innere des Tumors versorgen. Deshalb wurden Medikamente entwickelt, die die Neubildung von Blutgefäßen hemmen, indem sie ein Protein hemmen, das für das Gefäßwachstum wichtig ist (Vascular Endothelial Growth Factor = Gefäß-Wand-Wachstums-Faktor, VEGF). Allerdings wurde festgestellt, dass die Erfolgchancen dieser Medikamente unabhängig davon sind, ob ein Tumor viel oder wenig Wachstumsfaktoren produziert. Die Untersuchung dieses Faktors hat also keine Bedeutung für die Therapie und die Heilungschancen.

### **uPA und uPAI1 – ein Marker für die Aggressivität**

Das Enzym „Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator“ uPA steht unter Verdacht, an der Ausbreitung von Tumorzellen im Körper beteiligt zu sein. Stellt man fest, dass im Tumorgewebe uPA und auch sein Gegenspieler, der „Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1“ uPAI1 in hoher Konzentration enthalten sind, so scheint dies ein Anzeichen dafür zu sein, dass der Tumor die Fähigkeit hat, schnell zu wachsen. Diese Tumoren scheinen durch eine Chemotherapie besonders gut erreichbar zu sein. Umgekehrt wird untersucht, ob Patientinnen ohne erhöhte uPA/uPAI1-Aktivität eventuell eine Chemotherapie erspart werden kann.

Die uPA-uPAI1-Untersuchung ist derzeit noch keine Routine, sondern wird nur in einigen Brustkrebszentren und im Rahmen von Studien durchgeführt.

### **Molekulare Marker verändern sich während der Therapie**

Ob eine medikamentöse Therapieform für eine Patientin und eine bestimmte Tumorart geeignet ist, lässt sich bei modernen Behandlungsverfahren künftig immer besser erkennen. Zu diesem Zweck wird Tumorgewebe aus der ersten Gewebsprobe untersucht; danach werden Brustkrebspatientinnen heute noch vor der Operation meist routinemäßig einer Chemotherapie unterzogen, danach wird der Tumor operativ entfernt. Bei dieser Operation kann wiederum Tumorgewebe entnommen werden; definierte Marker werden erneut untersucht, und die Ergebnisse werden mit denen aus dem unbehandelten Gewebe verglichen. Die Erkenntnisse können direkt in die weitere Behandlung der Patientin und in Weiterentwicklung der medikamentösen Therapie einfließen.

Diese Untersuchungen sind nicht als Standard in der Brustkrebstherapie vorgeschrieben. Sie werden nur im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt.

### **Genetischer Fingerabdruck – großer Aufwand, große Hoffnung**

Es ist heute möglich, in einem standardisierten Laborverfahren nicht nur das Genom einer Zelle zu entschlüsseln, sondern auch zu untersuchen, welche Bereiche des Genoms zum Zeitpunkt der Entnahme besonders aktiv, welche abgeschaltet waren. Eine solche Untersuchung ist heute für 2.000 bis 3.000 Euro möglich; sie wird im Rahmen einiger Studien bereits an einigen wenigen Brustkrebszentren in Deutschland durchgeführt.

Allerdings ist die Forschung, um dieses Wissen für die Klinik zu nutzen, noch ganz am Anfang. Das Ziel dieser Forschung ist es, charakteristische Merkmale zu finden, mit denen sich der Tumor so stark von anderen Körperzellen unterscheidet, dass man Therapieformen daraus entwickeln kann, die nur noch auf den Tumor wirken und keine Wirkungen auf andere Zellen mehr haben, also auch keine Nebenwirkungen. Ein weiteres Ziel wäre es, anhand des Genoms unterscheiden zu können, bei welchen Patientinnen eine definierte Tumortherapie Erfolg verspricht, und zwar nicht nur anhand von statistischen Wahrscheinlichkeiten, sondern anhand eindeutiger Definitionen.

Es ist aber bereits abzusehen, dass durch die Genom-Analyse so kleine Patientinnengruppen mit ähnlichem oder identischem Tumor-Genom entstehen, dass man an einem einzigen Zentrum oder auch innerhalb der Grenzen Deutschlands keine Studien mehr durchführen kann, weil die Patientinnengruppen zu klein werden. Hier sind international angelegte Studien und international standardisierte Labors mit Tumorproben aus der ganzen Welt notwendig, in denen dann Therapieformen entwickelt werden können, die vielleicht nur für einen ganz kleinen Prozentsatz von Patientinnen hilfreich sind, für diese aber den Durchbruch bringen.



### **Welche Diagnostik wo?**

Viele moderne diagnostische Verfahren werden nicht überall angeboten. Patientinnen können sich vor dem Beginn der Behandlung auf den Homepages der Zentren, bei Selbsthilfegruppen und auch in der Beratung durch ihre/n Frauenärztin/arzt darüber informieren, welche diagnostischen Verfahren für sie sinnvoll sind, und in welchen Studien sie derzeit durchgeführt werden.

### **Tumorgewebe aufbewahren**

Es ist möglich, Tumorgewebe und Serum von Brustkrebspatientinnen tiefgekühlt aufzubewahren. Dadurch können in der Zukunft an diesen Geweben bzw. Seren Untersuchungen durchgeführt werden, die heute noch nicht möglich sind. Diese Möglichkeit besteht derzeit in Deutschland nur an wenigen Zentren und als Angebot der PATH-Stiftung. Diese Stiftung eröffnet Patientinnen unabhängig vom Ort ihrer Behandlung die Möglichkeit, ihr eigenes Tumorgewebe in einer Tumor-Gewebebank einzulagern, damit es nicht verloren geht, sondern für spätere diagnostische Untersuchungen und auch für die Forschung zur Verfügung stehen kann.

---

Prof. Dr. med. Achim Rody, Homburg  
Vorsitzender des COMBAT-Meetings 2011  
Stellvertretender Direktor der Universitätsfrauenklinik Saarland