



Untersuchung der Expression des Onkogens HER2 beim Mammakarzinom

J.-P. Rey, S. Fournier, C. Duc, C. Girardet, ZIWS; M. Stalder, CONSILIA, Sitten

Das Mammakarzinom liegt an erster Stelle der krebserkrankten Todesursachen bei Frauen unter 65 Jahren in der westlichen Welt. Die Häufigkeit von Mammakarzinomen nimmt seit 20 Jahren stetig zu (Zunahme um 2,4 % pro Jahr). Von dieser Krebsart ist 1 von 11 Frauen im Alter unter 75 Jahren betroffen.

Beim Mammakarzinom bestimmen die Grösse des Tumors, die Auswertung der lokal-regionalen Lymphknoten und der histologische Grad die Prognose und das Rezidivrisiko. Sie liefern eine Orientierung für die Behandlung. Die Analyse der Östrogen- und Gestagenrezeptoren durch Immunmarkierung anhand von histologischen Schnitten ist ebenfalls für die therapeutische Vorgehensweise von entscheidender Bedeutung.

Durch eine bessere Kenntnis der, an der Brustkrebskarzinogenese beteiligten, Mechanismen wurden mögliche therapeutische Angriffspunkte ermittelt. Einer dieser Angriffspunkte ist das Onkoprotein HER2. Es handelt sich um einen Membranrezeptor, der zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktoren vom Tyrosinkinase-Typ zählt. Das Gen, das für dieses Protein kodiert, wird bei 20 bis 30 % der Mammakarzinome amplifiziert. Diese Amplifikation, die zu einer Überexpression des Proteins HER2 führt, geht mit einer ungünstigen klinischen Prognose für die Patientin einher [1].

Seit einigen Jahren können Patientinnen mit Krebsmetastasen, die eine Amplifikation des HER2-Gens aufweisen, von einer Therapie profitieren, bei der ein neues Molekül, Trastuzumab (Herceptin, Roche) mit einer klassischen Chemotherapie kombiniert wird. Die Kombination Trastuzumab-Chemotherapie ermöglicht die Verbesserung des globalen Überlebens dieser Patientinnen. Jüngste Studien haben den Wert dieses Moleküls bei der adjuvanten Therapie nach lokalisiertem Brustkrebs unterstrichen. Sie weisen eine signifikante Verminderung des Rezidivrisikos in Verbindung mit adjuvanter Chemotherapie [2].

Herceptin ist ein monoklonaler humanisierter Mausantikörper gegen die extrazelluläre Domäne des Proteins HER2. Dieser Antikörper wurde konzipiert, mit dem Ziel, das Protein HER2 gezielt anzugreifen und dessen Funktion zu blockieren.

Nachweis von HER2

Die Pathologen des ZIWS führen den HER2-Status inzwischen routinemässig durch. Die Methoden zur Bestimmung des HER2-Status sind die Immunhistochemie (IHC) und die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Wir benutzen einen Algorithmus, der in den meisten europäischen Ländern für den HER2-Status angewendet wird, wobei primär die immunhistochemische Untersuchung zum Einsatz kommt, und in zweiter Linie, wenn erforderlich, die FISH-Methode.

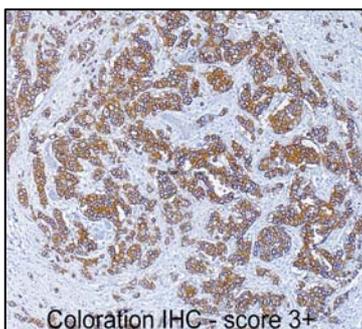


Abbildung 1: HER2 in der Immunhistochemie

a) Immunhistochemie:

Wir prüfen eine mögliche Überexpression des HER2-Gens durch Immunhistochemie mit Nachweis des Proteins mit Hilfe eines spezifischen HER2-Antikörpers (Herceptest, Dako, FDA-genehmigt). Gegenüber der FISH-Methode hat der IHC-Test folgende Vorteile: einfache, kostengünstige und schnelle Anwendung.

Mit dem IHC-Test wird die Überexpression des Proteins HER2 direkt nachgewiesen. Die erzielten Ergebnisse werden als negativ (Score 0 und 1+), schwach positiv (Score 2+) und stark positiv (Score 3+) klassifiziert [Abbildung 1]. Die Intensität 3+ wird als positiv angesehen. Die Tests mit einem Ergebnis 2+ müssen mit der FISH-Methode weiter analysiert werden (20 % der Proben mit einem Score 2+ zeigen eine tatsächliche Amplifikation mittels FISH).

b) FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung):

Das Prinzip des FISH-Tests (Abbott, Vysis) liegt in der Hybridisierung des Patienten-DNA mit zwei DNA-Fluoreszenzsonden. Die erste DNA-Fluoreszenzsonde erkennt das HER2-Gen, die zweite das Centromer von Chromosom 17 (das HER2-Gen liegt auf dem Chromosom 17q21-q22). Die Auszählung der von den beiden Sonden ausgesandten Signale (HER2 und Centromer 17) erfolgt durch Untersuchung des Tumorknotens mittels Fluoreszenzmikroskop. Sie erlaubt die Bestimmung des Verhältnisses der Zahl der Kopien des HER2-Gens und derjenigen von Chromosom 17. Ein Verhältnis über 2 wird als positiv angesehen [Abbildung 2].

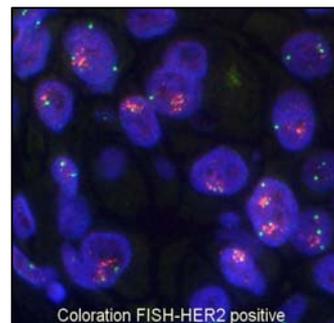


Abbildung 2: Expression von HER2 bei der FISH-Methode

Schlussfolgerung

Die Ermittlung des HER2-Status ist ein unumgänglicher Test für das therapeutische Vorgehen und die Behandlung des Mammakarzinoms geworden.

Referenzen

- [1] Burstein HJ, The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers, *New Engl J Med* 2005; 353: 1652-1654.
- [2] Hortobagyi GN, Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer, *New Engl J Med* 2005; 353: 1734-1736.

Kontaktpersonen

Dr. Jean-Philippe Rey	Tel. 027 603 4764
Biologe, Verantwortlicher des Molekular-Biologie-Labors	
Frau Sabine Fournier	Tel. 027 603 4763
Verantwortliche des Immunhistochemie-Labors	
Dr. Christophe Duc	Tel. 027 603 4753
Leitender Arzt, Histozytopathologie	
Dr. Christophe Girardet	Tel. 027 603 4750
Chefarzt, Histozytopathologie	
Dr. Michèle Stalder	Tel. 027 603 4810
Chefärztin, Hämatologie	