

## Prädiktive Marker für die Therapie des Kolonkarzinoms

Im Gegensatz zu den Fortschritten in der Behandlung des Kolonkarzinoms, ist unser Wissen um den Einsatz prädiktiver Marker nach wie vor gering. Durch die Intensivierung molekularbiologischer Studien wurde und wird zwar kontinuierlich neues Datenmaterial geliefert, die klinische Validierung hängt aber weit zurück. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu umgehen, ist die Verwendung von Patientenmaterial aus prospektiv randomisierten Studien, wie in diesem Fall der ABCSG-Studie 91 (adjuvante Therapie mit 5-Fluorouracil).

In einem groß angelegten Projekt wird nun an der Medizinischen Universität Graz durch enge Kooperation von Pathologie (Koll. Höfler) und Onkologie (Koll. Gerger) versucht, mittels Genexpressionsanalysen erhobene Markerprofile zu validieren. Dafür gibt es nur eine klinische Plattform: die prospektiv, randomisierte Studie - alle anderen Designs generieren Hypothesen. Aufbauend auf den Arbeiten von Wang und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004 werden von der Grazer Pathologie Tissue Arrays hergestellt und in weiterer Folge eine Reihe von Markern mittels Immunhistochemie evaluiert sowie mittels RT-PCR auf Ebene der mRNA bestätigt. Diese Daten werden dem klinischen Ansprechen und dem Überleben des Patienten gegenübergestellt.



**Robert Mader**  
 Leiter der Task Force  
 Tumorbank

Dieses Beispiel zeigt, dass es sehr wohl möglich ist, mit vernünftigem Aufwand zu klinisch aussichtsreichen Daten zu gelangen, wenn die interdisziplinären Kooperationen stimmen. Davon leben Projekte wie die Tumorbank, die in der Zukunft das Material für Untersuchungen dieser Art bereits „on-line“ sammelt. Projekte wie die Grazer Initiative sind ein wunderbarer Anfang, ein erster Schritt in die richtige Richtung: Bei der Prädiktion des Kolorektalkarzinoms gibt es noch (unendlich) viel zu tun!

Ihr Robert Mader

Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group

## Cyclin D1 als Biomarker zur Vorhersage des Therapieansprechens auf Tamoxifen

Tamoxifen ist ein wichtiges Medikament in der Behandlung von hormonsensitiven Brustkrebspatientinnen. Ein Teil der Patientinnen spricht jedoch trotz positivem Hormonrezeptor-Status nicht auf die Therapie an oder entwickelt eine Resistenz im Laufe der Behandlung. Diese Patientinnen wären geeignete Kandidatinnen für andere Therapieformen, z.B. einer Therapie mit Aromataseinhibitoren. Eine Vorhersage des Ansprechens auf Tamoxifen durch spezifische Biomarker wäre daher von großer klinischer Bedeutung.

Einer der vielversprechendsten Biomarker ist Cyclin D1, ein Schlüsselprotein der Zellzyklusregulation. Bei Untersuchungen von Tumorproben von Brustkrebspatientinnen, die im Rahmen der ABCSG-Studien 5 und 6 behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der Cyclin D1-Expression und dem Ansprechen auf Tamoxifen gibt. Brustkrebspatientinnen mit Cyclin D1-negativen Tumoren profitieren mehr von einer Therapie mit Tamoxifen als Frauen mit Cyclin D1-positiven Tumoren. Besonders bemerkenswert an dieser Studie war, dass Patientinnen aus zwei randomisierten Studien getrennt analysiert wurden und ein vergleichbares Resultat lieferten. Die Ergebnisse wurden in Tumorproben von Patientinnen aus der ABCSG-Studie 5 etabliert und an Tumorproben von Patientinnen aus der ABCSG-Studie 6 validiert. Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts wurden beim diesjährigen ASCO-Meeting in Chicago im Rahmen einer „Poster Discussion Session“ präsentiert.

*Besonderer Dank gilt jenen Personen, die an diesem Forschungsprojekt teilgenommen haben, unter anderem: M. Rudas, M. Lehnert, A. Huynh, R. Jakesz, C. Singer, S. Lax, W. Schippinger, O. Dietze, R. Greil, W. Stiglbauer, W. Kwasny, R. Grill, M. Stierer, M. Gnant, M. Filipits*

Das Institut für Pathologie des LKH Graz West ist nunmehr die dritte Pathologie, die sich an der ABCSG-Tumorbank beteiligt. Im Interview spricht Institutsvorstand Univ.-Prof. Dr. Sigurd Lax über die Zusammenarbeit und die Entwicklung von abcsbg.research:

### Was waren Ihre Gründe, am Projekt Tumorbank der ABCSG teilzunehmen?

Es hat für mich mehrere Gründe gegeben:



Sigurd Lax      LKH Graz West

Zum einen bin ich mir der großen Bedeutung der klinischen Studien für die Patientinnen voll und ganz bewusst, zum anderen sehe ich die Pathologie als eine wesentliche onkologische Fachdisziplin. Die ABCSG-Studien sind die Grundlage für hochkarätige klinische Forschung, die aber zunehmend in den translationalen Bereich kommen muss, will sie ihren internationalen Spitzenplatz behaupten. Einerseits ist eine moderne translationale Wissenschaft ohne Gewebeanalyse unvorstellbar, andererseits ist aber auch eine Gewebeanalyse ohne entsprechende klinische Daten nur von halbem Wert. Daher sehe ich im Projekt Tumorbank der ABCSG eine ideale Synthese von klinisch orientierter Pathologie und Molekularpathologie mit dem klinischen Anwendungsbereich und der Grundlagenforschung.

Ein weiterer wesentlicher Grund am Projekt ABCSG Tumorbank teilzunehmen war mein starkes Interesse an der Molekularpathologie. Ich habe während meiner früheren Tätigkeit am Institut für Pathologie der Universität Graz – nach einem zweijährigen Aufenthalt an der Johns Hopkins University – aktiv molekularpathologische Forschung betrieben und so die Entwicklung der Molekularpathologie, wie auch die zunehmende Bedeutung des Gewebes für die klinische Forschung, miterlebt. Daher ist es für mich ein zentrales Interesse, aktiv an der Entwicklung des Projektes Tumorbank teilzunehmen.

Es ist sehr wichtig für die Pathologie, sich in klinische und translationale Studien aktiv einzubringen, wenn sie eine hochwertige praxisorientierte Wissenschaft betreiben und unterstützen will.

Als Pathologe sehe ich mich einerseits als klinisch tätiger Arzt, andererseits als „Arzt der Lebenden“. Deshalb habe ich schon während meiner Ausbildungszeit immer wieder an chirurgischen, internistischen und gynäkologischen Fachkongressen teilgenommen. Ich habe auch aktiv einen Kontakt zur ABCSG gesucht, indem ich an der Jahrestagung in Saalfelden teilgenommen habe. Dies ist nun seit mehreren Jahren ein Fixpunkt in meinem Tagungskalender.

## Wie sehen Sie das auf prospektive, klinische Prüfungen zugeschnittene Konzept von abcsg.research?

Nur prospektive randomisierte klinische Studien an einer entsprechend großen Anzahl an PatientInnen ermöglichen eine relevante Aussagekraft einer Therapie und lassen eine statistische Signifikanz zu. Im Gegensatz dazu haben retrospektive, klinisch-pathologische Analysen eine wesentlich geringere Aussagekraft.

## Wie sehen Sie Ihre Rolle als Pathologe im Umfeld einer Tumorbank?

Vor allem aktiv, ich möchte mein histomorphologisches und molekularbiologisches Wissen und meine Erfahrung auf dem Gebiet der Gewearchivierung und -verarbeitung konstruktiv einbringen. In meinem eigenen Umfeld bin ich Organisator und Ausführender der Tumorbank. Ich möchte nicht nur histomorphologische Gewebediagnostik betreiben und das Gewebe ordnungsgemäß archivieren, sondern darüber hinaus auch die zielgerichtete Verwendung des Gewebes für die Forschung in Abstimmung mit anderen Wissenschaftlern gestalten und steuern. Ich glaube, dass Pathologen für zentrale Aufgaben im Rahmen einer Tumorbank aufgrund ihrer morphologischen Ausbildung geradezu prädestiniert sind.

## Wie funktioniert die Zusammenarbeit mit Kollegen beispielsweise aus der Chirurgie, der internen Abteilung und der Tumorbank der ABCSG?

Von Seiten der Zentrale der ABCSG (Dr. Christopher Schludermann) und von Seiten der Kollegen aus dem Bereich der Molekularbiologie (Prof. Robert Mader, Doz. Martin Filipits) wird alles getan, um bestmöglich zusammenzuarbeiten. Es besteht eine gute Kooperation, vor allem eine sehr positive Stimmung für die Weiterentwicklung des Projektes.

Hier in Graz funktioniert die Zusammenarbeit mit den Chirurgen im Haus sowie mit meinen Kooperationspartnern (KH d. Barmherzigen Brüder, KH der Elisabethinen) und den Onkologen (Klinische Abteilung für Onkologie der Universitätsklinik Graz unter der Leitung von Prof. Hellmut Samonigg) exzellent.

Von unserer Seite wird regelmäßig Gewebe von Tumoren eingefroren, nicht nur bei jenen Fällen, bei denen Patientinnen in Studien eingebracht werden. Ein wöchentliches Tumorboard (seit längerem im LKH Graz West, seit kurzem auch im KH der Barmherzigen Brüder) mit Chirurgen, Onkologen und Pathologen, in welchem der Pathologe ein gleichberechtigter Partner ist, zeugt von der guten Zusammenarbeit.

## Gibt es von Ihrer Seite Verbesserungsvorschläge oder Änderungswünsche?

Das Projekt Tumorbank ist ein sich stetig veränderndes und in Entwicklung befindendes Projekt. Als Mitglied der Task Force und Konsilium habe ich in gewisser Weise auch die Möglichkeit, am kontinuierlichen Verbesserungsprozess mitzuwirken. Ich würde mir derzeit vor allem wünschen, dass mehr österreichische Pathologen aktiv an dem Projekt mitarbeiten.

## Haben Sie bzw. Ihre Mitarbeiter daran gedacht, die Plattform der Tumorbank für eigene wissenschaftliche Projekte zu nutzen?

Ich war bereits in der Vergangenheit in wissenschaftliche Projekte der Arbeitsgruppe an der Klinischen Abteilung für Onkologie der Medizinischen Universitätsklinik Wien aktiv eingebunden. Diese AG arbeitet höchst professionell und sehr erfolgreich. Ich denke im Moment in erster Linie an eine aktive Zusammenarbeit mit dieser Gruppe, für die Zukunft im Rahmen meiner zeitlichen Möglichkeiten, aber auch an die Verwirklichung eigener wissenschaftlicher Ideen.

## Die ABCSG ist In



Christa  
Freibauer

### Prim. Dr. Christa Freibauer: sympathisch, kommunikativ und kompetent

Das Landeskrankenhaus Wien-Mitte zählt zu den niederösterreichischen Zentren der ABCSG. Dr. Christa Freibauer ist Pathologin und hat seit mehr als vier Jahren das Primariat am Institut für Klinische Pathologie über. Ihr großer Arbeitseinsatz führte zur Weiterentwicklung des Institutes mit einem onkologischen Schwerpunkt. Gerade zum rechten Zeitpunkt, um in Zukunft die Tumorbank der ABCSG in ihrer Arbeit zu unterstützen. Die Karrieresteps der 44-Jährigen sind beeindruckend und führten sie unter anderem auch nach New York an das Memorial Sloan Kettering Hospital. Zahlreiche Zusatzausbildungen, darunter ein postgradueller Universitätslehrgang für medizinische Führungskräfte an der Universität Salzburg, ihre Lehrtätigkeit und Erfahrungen im Qualitätsmanagement zeigen das große Engagement der Pathologin. Die Zusammenarbeit mit der ABCSG sieht sie als weitere Herausforderung.

*„Ich bin über ein Satellitensymposium der PathologInnen in Saalfelden zur ABCSG gekommen. Ich war begeistert von dem Schwung, der Professionalität und der positiven Stimmung, die in dieser Studiengruppe zu spüren sind. Als Pathologin schätze ich ganz besonders die interdisziplinäre Zusammenarbeit, die hier gelebt wird.“*

Privat legt die Ärztin Wert auf gesunde Ernährung, wie überhaupt auf eine gesunde Lebensführung mit viel Sport. Sie liest gerne österreichische Gegenwartsliteratur und ist für einen Theater- oder Konzertbesuch immer zu haben.

### Website abcsbg.research

Im passwortgeschützten Bereich unserer Website / Members befindet sich ein Menüpunkt zu abcsbg.research. Wir laden Sie ein auch dort Informationen zu Tumorbank einzuholen.

### 16. Jahrestagung der ABCSG

Ein Themenblock beschäftigt sich wie immer mit abcsbg.research:



Wir freuen uns auf Ihr Kommen  
ABCSG

