

Die Notch-Signalkaskade als prognostischer Faktor beim Mammakarzinom

Julia Engel¹, Sandy Kaufhold¹, Eva Johanna Kantelhardt^{1,2}, Christoph Thomssen¹, Martina Vetter¹ im Auftrag der PiA-Studie

¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

² Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund & Zielsetzung

Die Notch-Signalkaskade spielt bei der Kommunikation benachbarter Zellen, Migration, Proliferation sowie Metastasierung eine entscheidende Rolle. Es wird diskutiert, dass die differentielle Genexpression der Notch-Signalkaskade mit einer schlechteren Prognose der Patientinnen mit Mammakarzinom assoziiert sind. Weiterhin können erhöhte Expressionen dieser Proteine zu einer Therapieresistenz (Chemotherapie, endokrine Therapie) führen. Ziel unserer Studie war, die differentielle RNA-Expression von NOTCH1, NOTCH4 und JAG1 und deren Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf zu untersuchen.

Methodik

- ❖ prospektive, multizentrische PiA-Kohorte (PiA: Prognose im Alltag, n=1270, NCT 01592825)
- ❖ Bestimmung der RNA-Expression für NOTCH1, NOTCH4 und JAG1 aus Tumorfrischgewebe mittels quantitativer RT-PCR
- ❖ klinische Schwellenwert-Bestimmung durch ROC-Analyse
- ❖ Dichotomisierung in Gruppen mit niedriger und hoher Expression
- ❖ **Endpunkte:** (1) NOTCH-Expressionsrate im Tumorgewebe, (2) Assoziation der NOTCH-Genexpression zum krankheitsfreien Intervall (Recurrence-free Interval, RFI) und Gesamtüberleben (Overall survival, OS)
- ❖ mediane Nachbeobachtungszeit: 62 Monate (6-126)
- ❖ univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse

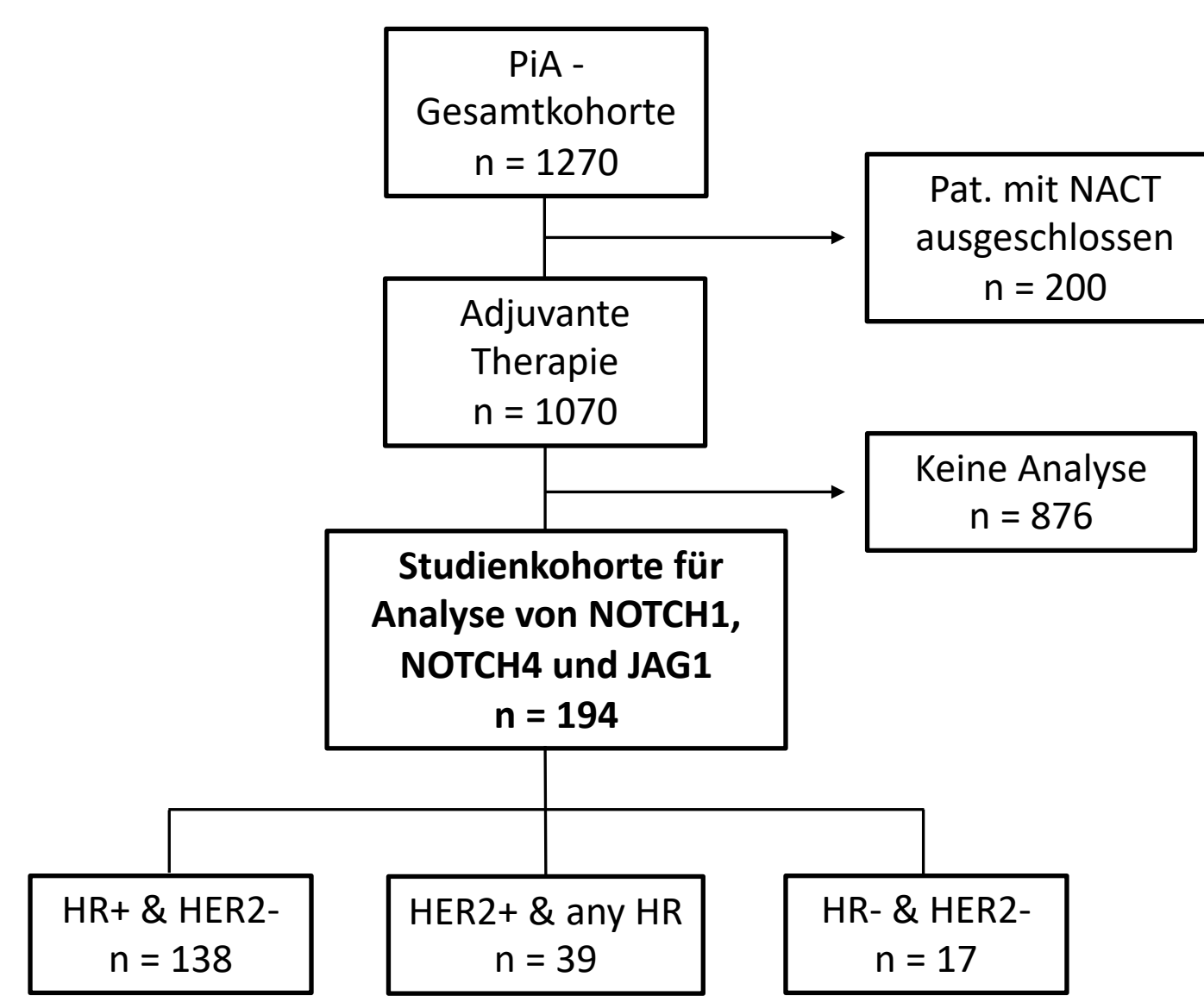


Abb. 1: Konsort-Diagramm der PiA-Kohorte

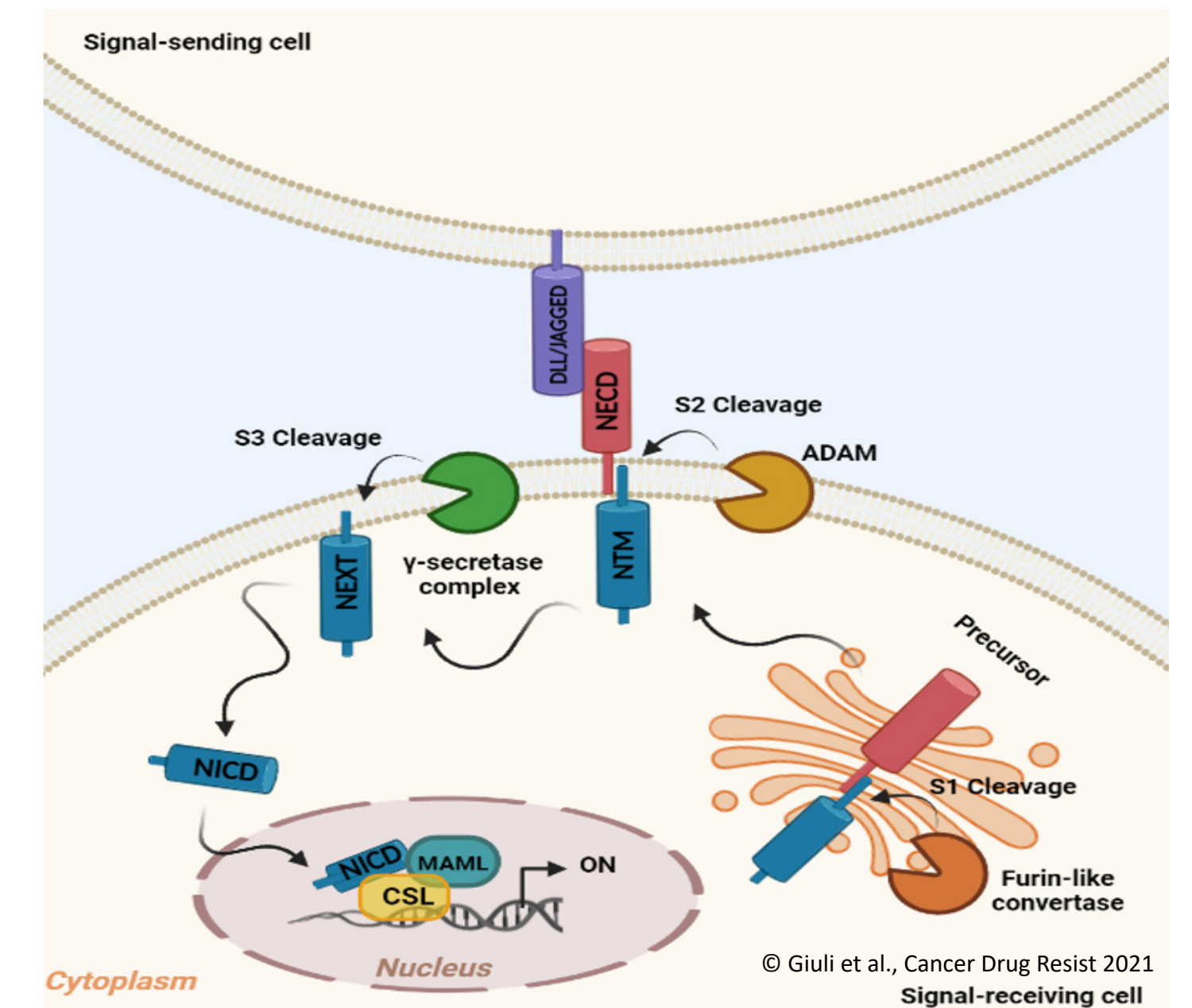


Abb. 2: Notch-Signalkaskade

Ergebnisse

Tab. 1: Ausgewählte klinische und histopathologische Charakteristika

| Parameter | NOTCH Kohorte 194 (100%) | NOTCH1 niedrig 103 (51.5%) | NOTCH1 hoch 91 (46.9%) |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Alter | | | |
| < 50 Jahre | 43 (100%) | 26 (60,5%) | 17 (39,5%) |
| ≥ 50 Jahre | 151 (100%) | 77 (53,1%) | 74 (46,9%) |
| Nodalstatus (pN) | | | |
| Nodal negativ | 121 (100%) | 64 (52,9%) | 57 (47,1%) |
| Nodal positiv | 73 (100%) | 39 (53,4%) | 34 (46,6%) |
| Histologie | | | |
| Duktal (NST) | 156 (100%) | 79 (50,6%) | 60 (49,4%) |
| Lobulär | 27 (100%) | 15 (55,6%) | 12 (44,4%) |
| Andere | 11 (100%) | 9 (81,8%) | 2 (18,2%) |
| Tumorgröße (pT) | | | |
| < 2cm | 101 (100%) | 50 (49,5%) | 51 (50,5%) |
| ≥ 2cm | 93 (100%) | 53 (57,0%) | 40 (43,0%) |
| Grading | | | |
| G1 | 22 (100%) | 12 (54,5%) | 10 (45,5%) |
| G2 | 122 (100%) | 63 (51,6%) | 59 (48,4%) |
| G3 | 50 (100%) | 28 (56,0%) | 22 (44,0%) |
| IHC-Untergruppe | | | |
| HR+ & HER2- | 138 (100%) | 78 (56,5%) | 60 (43,5%) |
| HER2+ & any HR | 39 (100%) | 16 (41,0%) | 23 (59,0%) |
| HR- & HER2- | 17 (100%) | 9 (52,9%) | 8 (47,1%) |

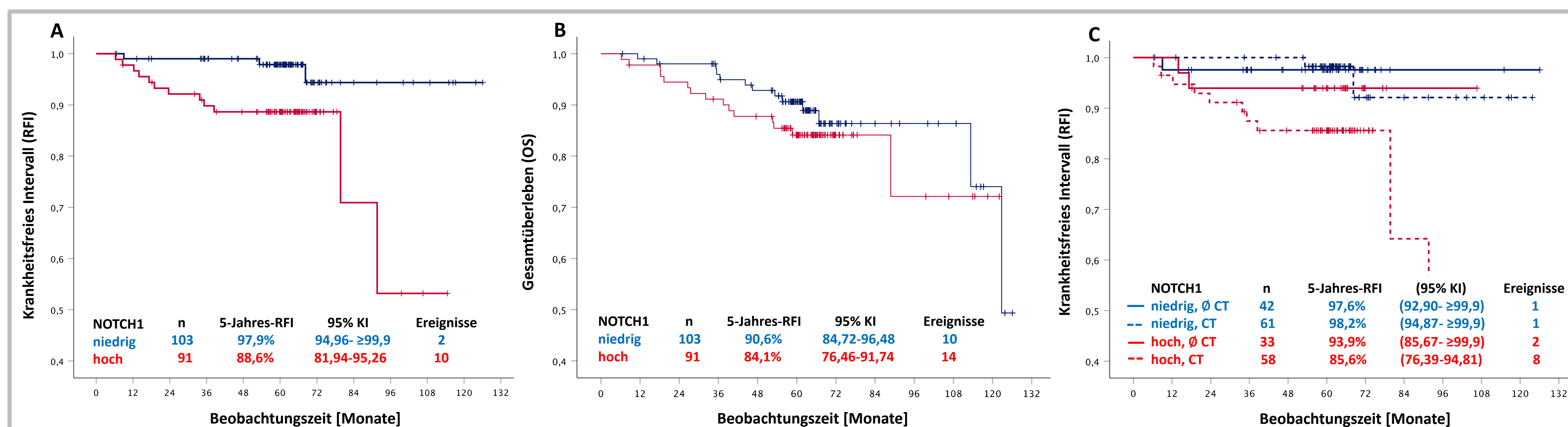


Abb. 3: Überlebensanalysen für RFI und OS

- ❖ Nach fünf Jahren waren 97,9% der Patientinnen mit niedriger NOTCH1-Expression krankheitsfrei, in der Gruppe mit hoher NOTCH1-Expression nur 88,6% (Log Rank p=0,009).

- ❖ Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf Jahren ist für Patientinnen mit niedriger NOTCH1-Expression höher (90,6%) als bei hoher Expression (84,1%).

- ❖ Patientinnen mit erhöhter NOTCH1-Expression und Chemotherapie (n=58) hatten ein neun-fach höheres Risiko für ein RFI-Ereignis (HR 9,4; 1,17-75,01; p=0,035).

Tab. 2: Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse von RFI und OS für ausgewählte Parameter

| Parameter | Anzahl n=194 | Krankheitsfreies Intervall (RFI), 5 Jahre (12 Ereignisse) | | | | | | Gesamtüberleben (OS), 5 Jahre (24 Ereignisse) | | | | | | | | |
|-------------------|-----------------|---|--------------------|--------------|--------|----------------------|--------------|---|------------|--------------------|--------------|--------|----------------------|--------------|--------|--|
| | | Ereignisse | Univariate Analyse | | | Multivariate Analyse | | | Ereignisse | Univariate Analyse | | | Multivariate Analyse | | | |
| | | | HR | 95% KI | P-Wert | HR | 95% KI | P-Wert | | HR | 95% KI | P-Wert | HR | 95% KI | P-Wert | |
| NOTCH 1 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| niedrig | 103 | 2 | 1 | | | | 1 | | | | | | | | | |
| hoch | 91 | 10 | 5,894 | 1,291-26,901 | 0,022 | 6,614 | 1,448-30,215 | 0,015 | 14 | 1,596 | 0,706-3,593 | 0,259 | 1,768 | 0,785-3,981 | 0,169 | |
| Tumorgröße | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 2cm | 101 | 3 | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | | | |
| ≥ 2cm | 93 | 9 | 3,539 | 0,958-13,077 | 0,058 | 3,496 | 0,938-13,036 | 0,062 | 21 | 8,598 | 2,564-28,831 | <0,001 | 8,264 | 2,457-27,795 | <0,001 | |
| Grading | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G1, G2 | 144 | 6 | 1 | | | | 1 | | | | | | 1 | | | |
| G3 | 50 | 6 | 3,053 | 0,984-9,467 | 0,053 | 2,924 | 0,936-9,140 | 0,065 | 11 | 2,623 | 1,175-5,858 | 0,019 | 2,291 | 1,024-5,125 | 0,044 | |

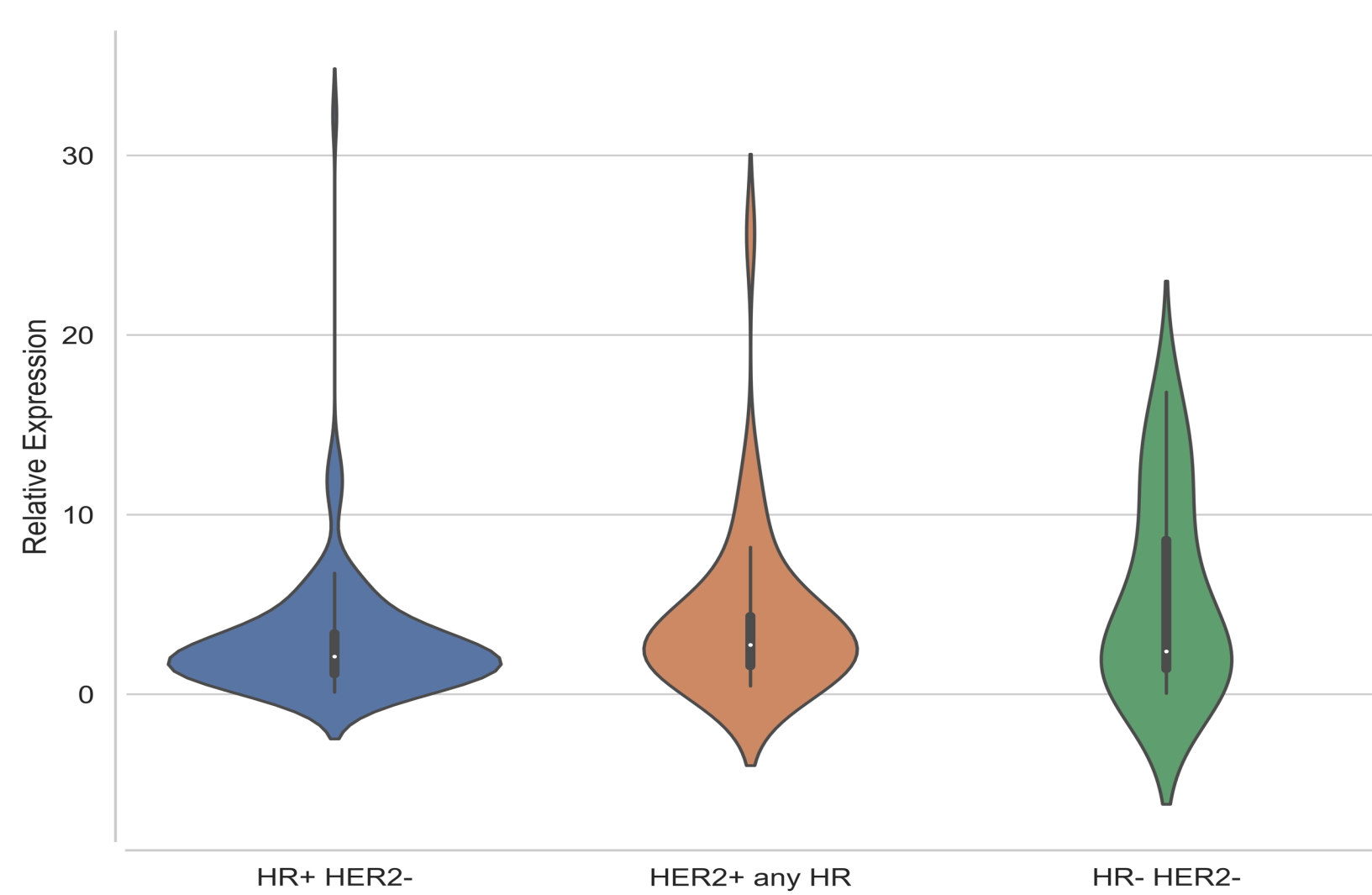


Abb. 4: Violin-Plot. Relative NOTCH1-Expressionen in IHC-Untergruppen

Schlussfolgerung

- ❖ In der NOTCH-Kohorte zeigte sich eine signifikante Assoziation der NOTCH-1 Expression im Tumor zum Krankheitsverlauf.
- ❖ Die prognostische Bedeutung der Notch-Signalkaskade muss in klinischen Studien bewiesen werden.

- ❖ Weiterführende Fragestellung: Kann die Hemmung von NOTCH-1 (z.B. durch einen γ -Sekretase-Inhibitor) das Ansprechen auf eine Chemotherapie bzw. den Krankheitsverlauf verbessern?