

# Die Notch-Signalkaskade als prognostischer Faktor beim Mammakarzinom

Julia Engel<sup>1</sup>, Sandy Kaufhold<sup>1</sup>, Eva Johanna Kantelhardt<sup>1,2</sup>, Christoph Thomssen<sup>1</sup>, Martina Vetter<sup>1</sup> im Auftrag der PiA-Studie

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

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

## Hintergrund und 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 und dessen Zusammenhang mit dem Krankheitsverlauf zu untersuchen.

## Methodik

- ❖ Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie (PiA: Prognose im Alltag, n=1270, NCT 01592825)
- ❖ Quantitative Bestimmung der RNA-Expression für **NOTCH1** aus Tumorfriechgewebe (qRT-PCR)
- ❖ Klinische Schwellenwert-Bestimmung mittels ROC-Analyse
- ❖ Dichotomisierung in Gruppen mit niedriger und hoher NOTCH1-Expression
- ❖ **Endpunkte:**
  - (1) **NOTCH1-Expressionsrate** im Tumorfriechgewebe
  - (2) Assoziation der NOTCH1-RNA-Expression zum krankheitsfreien Intervall (**Recurrence-free Interval, RFI**) und Gesamtüberleben (**Overall survival, OS**)
- ❖ Mediane Nachbeobachtungszeit: 62 Monate (6-126)
- ❖ Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse

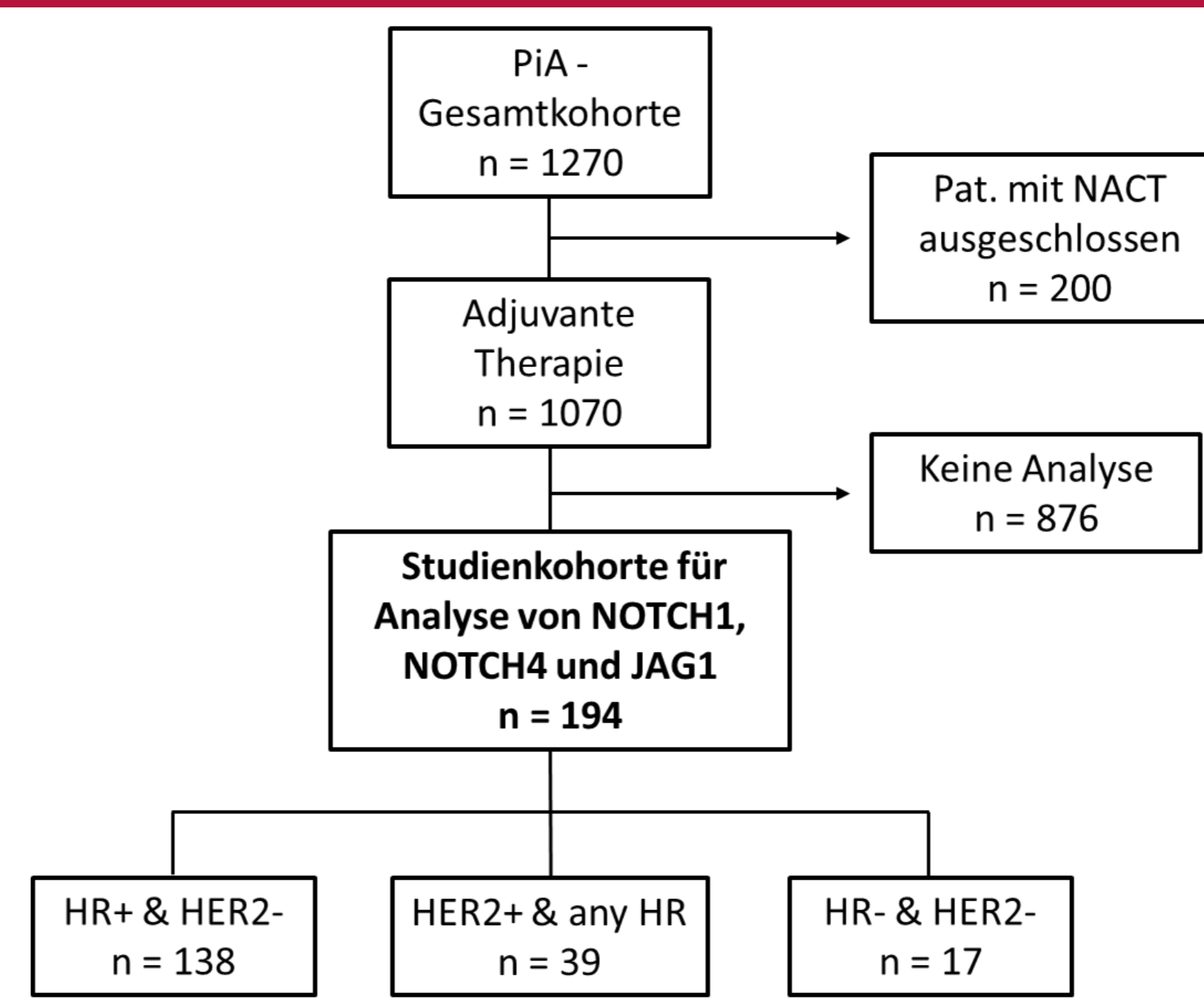


Abb. 1: Konsort-Diagramm der PiA-Kohorte

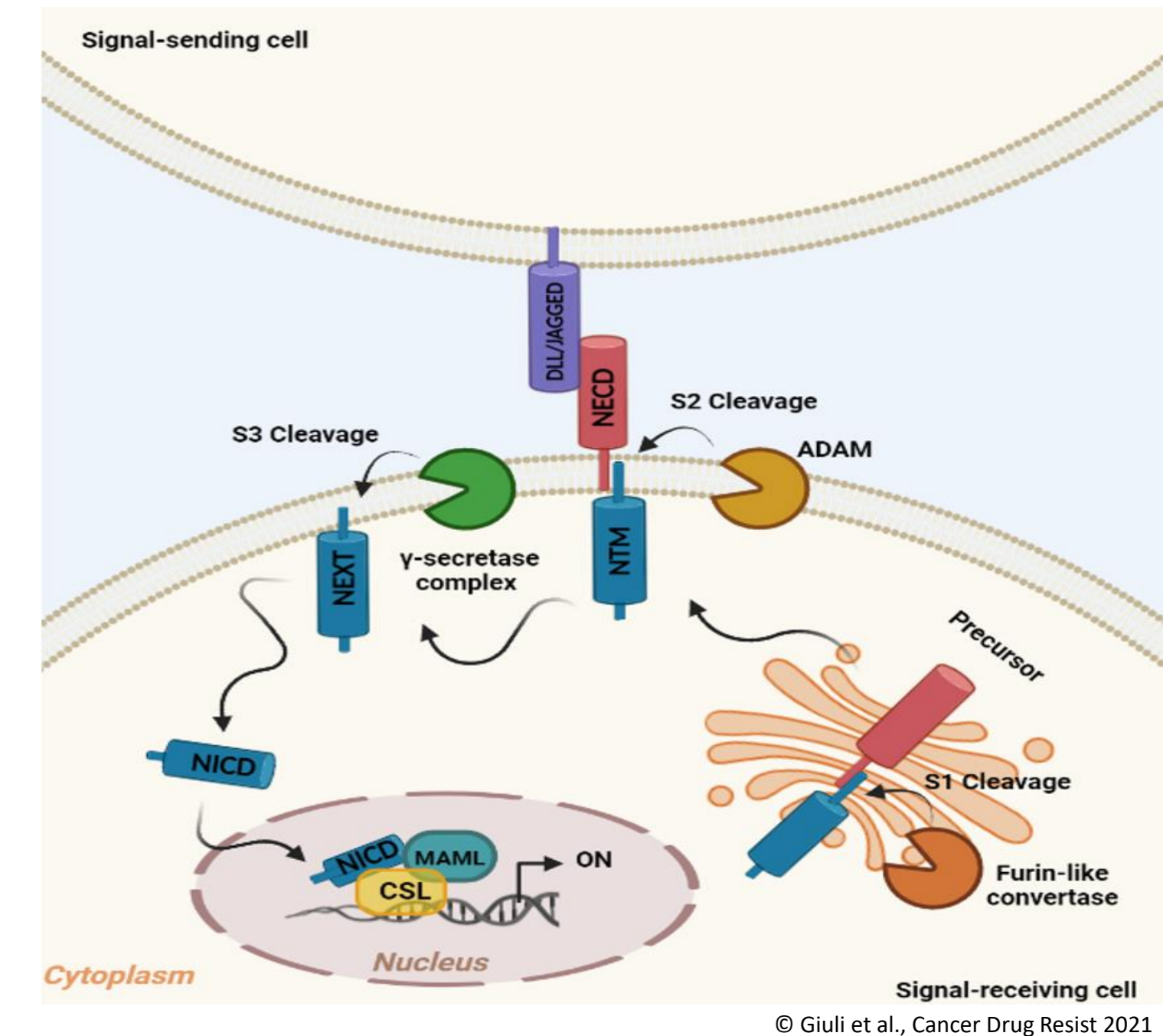


Abb. 2: Notch-Signalkaskade

## Ergebnisse

Tab. 1: Ausgewählte klinische und histopathologische Parameter

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

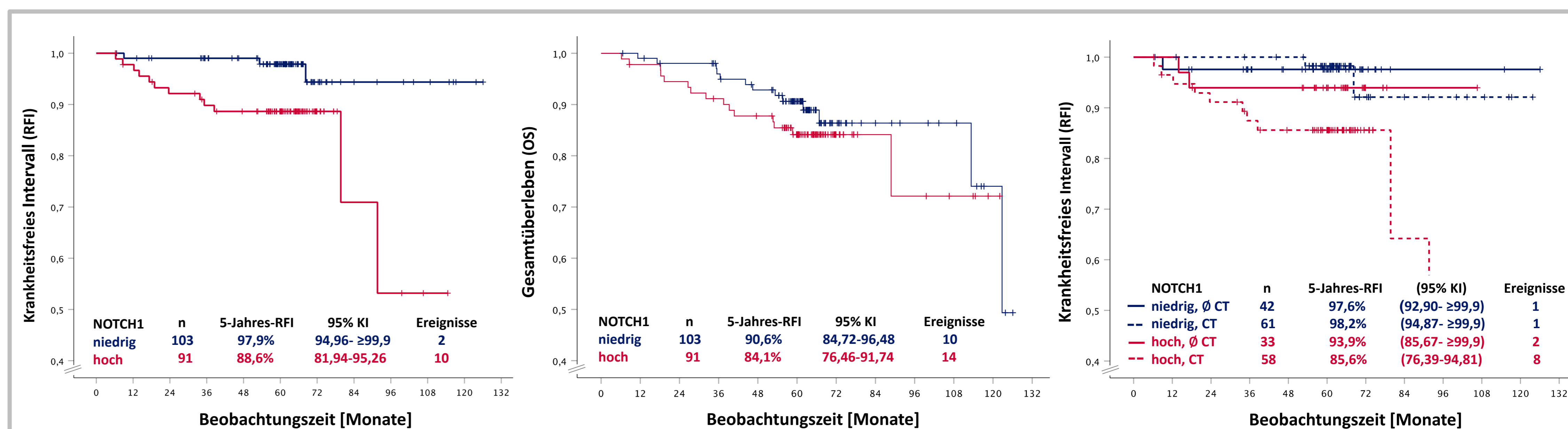


Abb. 3: Überlebensanalysen für RFI und OS

- ❖ 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 NOTCH1-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 für RFI und OS adjustiert an ausgewählte Parameter

Parameter	Anzahl n=194	Krankheitsfreies-Intervall (RFI), 5 Jahre (12 Ereignisse)				Gesamtüberleben (OS), 5 Jahre (24 Ereignisse)					
		Ereignisse	Univariate Analyse p-Wert	Multivariate Analyse HR	Multivariate Analyse 95% KI	p-Wert	Ereignisse	Univariate Analyse p-Wert	Multivariate Analyse HR	Multivariate Analyse 95% KI	p-Wert
<b>NOTCH 1</b>											
niedrig	103	2		1		10		1			
hoch	91	10	<b>0.022</b>	6.614	1.448-30.215	<b>0.015</b>	14	0.259	1.768	0.785-3.981	0.169
<b>Tumorgroße</b>											
< 2cm	101	3		1		3		1			
≥ 2cm	93	9	0.058	3.496	0.938-13.036	0.062	21	<b>&lt;0.001</b>	8.264	2.457-27.795	<b>&lt;0.001</b>
<b>Grading</b>											
G1, G2	144	6		1		13		1			
G3	50	6	0.053	2.924	0.936-9.140	0.065	11	<b>0.019</b>	<b>2.291</b>	1.024-5.125	<b>0.044</b>

## Schlussfolgerung

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

- ❖ Weiterführende Hypothese: Kann die Hemmung von NOTCH-1 (z.B. durch einen γ-Sekretase-Inhibitor) den Effekt für eine Chemotherapie bzw. den Krankheitsverlauf verbessern?