Entwicklung molekularpathologischer Entitäten beim Dickdarmkarzinom

Molekularpathologische Tumorentitäten sind durch einheitliche morphologische, genetische, molekulare und klinische Merkmale gekennzeichnet. Im Idealfall haben sie eine klar umrissene Prognose. Zugleich ist die Festlegung der molekularpathologischen Tumorentität entscheidend für die Therapie. Da die Typisierung auf einer Verknüpfung von morphologischer und molekularer Analyse in Zusammenschau mit dem klinischen Befund beruht, zeigt sich hier im besonderen Maße die Notwendigkeit einer molekularpathologischen Diagnostik, bei der der Pathologe als Arzt die Befunde zu einer Gesamtbewertung integriert.

Wir kennen bereits eine Reihe gut definierter und etablierter molekularpathologischer Tumorentitäten, vor allem aus der Klassifikation der malignen Lymphome, aber auch der Sarkome. Wahrscheinlich lassen sich derartige molekularpathologische Entitäten auch bei den häufigen soliden Karzinomen definieren, sodass hier in Zukunft eine molekularpathologische Subtypisierung zu erwarten ist und sich ein großes Feld für molekulare Analysen in Zusammenschau mit der Morphologie eröffnet. Erste Ansätze einer Entwicklung molekularpathologischer Tumorentitäten beim Dickdarmkarzinom sollen im Folgenden an 3 Beispielen erläutert werden:

- dem serratierten Adenokarzinom,
- dem medullären Karzinom und
- dem mikropapillären Karzinom.

Serratiertes Adenokarzinom des Dickdarms

Der Typ eines serratierten Adenokarzinoms des Dickdarms wurde erstmals von Jass (1992) erwähnt, dann von Yao (2000) beschrieben und schließlich von Mäkinen (2007) in einer umfassenden Übersichtsarbeit charakterisiert [2, 8, 11]. Wenn man 3 mögliche Karzinogenesepfade beim sporadischen Dickdarmkarzinom unterscheidet (■ **Tab. 1**), dann kann sich das serratierte Adenokarzinom entweder von den Karzinogenesepfaden des „Mischtyps“ oder der „alternativen serratierten Route“ ableiten. Vorläuferläsionen können damit traditionelle serratierte Adenome oder sessile serratierte Adenome sein. Etwa 7,5% der kolorektalen Karzinome können dem serratierten Adenokarzinom zugerechnet werden.

Histopathologische Merkmale des serratierten Adenokarzinoms sind ein typisches serratiertes („sägeblattartiges“) Epithel, ein schleimbildendes, klares oder eosinophiles Zytoplasma, vesikuläre Zellkerne sowie keine oder nur geringe fokale Nekrosen (■ **Abb. 1 a, b**). Unter den serratierten Adenokarzinomen kann man 3 Wachstumsformen unterscheiden [8]:

- **Serratierte Form:** Hierbei handelt es sich um gut oder mäßig differenzierte Adenokarzinome mit papillärem oder tubulopapillärem Baumuster.
- **Muzinöse Form:** Sie ist durch Schleimseen gekennzeichnet, die in 23% der serratierten Adenokarzinome vorkommen. Von diesen muzinösen Formen des serratierten Adenokarzinoms haben 43% der Fälle einen Mu-

zinanteil, der mehr als 50% der Tumorfäche ausmacht, sodass sie nach WHO-Kriterien als muzinöse Adenokarzinome einzustufen sind.

- **Trabekuläre Form:** Etwa 7% der serratierten Adenokarzinome zeigen ein trabekuläres Baumuster und sind in der Regel wenig differenziert.

Kenntnisse der verschiedenen Wachstumsformen helfen bei der Erkennung des serratierten Adenokarzinoms. Klinisch bedeutsamer ist jedoch die Unterscheidung von 2 molekularen Subtypen nach den Vorgaben von Mäkinen (■ **Tab. 2; [8]**). Der eine Typ zeigt eine Mikrosatellitenstabilität (MSS) oder niedriggradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-L) und macht über 80% der serratierten Adenokarzinome aus. Er zeigt eine Beziehung zum traditionellen serratierten Adenom als präkanzeröser Läsion sowie eine initiale KRAS-Mutation und ist überwiegend im linksseitigen, distalen Kolorektum lokalisiert. Die Prognose ist ungünstig mit einer Fünfjahresüberlebensrate unter 30%.

Der zweite Subtyp weist eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) auf. Hier besteht eine Beziehung zum sessilen serratierten Adenom als präkanzeröser Läsion und am Beginn eine BRAF-Mutation. Die Karzinome des zweiten Subtyps sind meist im rechtsseitigen, proximalen Kolon lokalisiert. Sie haben eine gute Prognose mit einer Fünfjahresüberlebensrate von über 70%.

Mutmaßlich kann man also einen High-risk-Subtyp des serratierten Adenokarzinoms mit ungünstiger Progno-

se und einen Low-risk-Subtyp mit günstigerer Prognose unterscheiden, die sich evtl. nach den von Jass vorgeschlagenen Karzinogeneseptaden (vgl. ■ **Tab. 1**) unterscheiden, wobei der High-risk-Subtyp vom Karzinogeneseptad „Mischtyp“ und der Low-risk-Subtyp vom Karzinogeneseptad „alternative serratierte Route“ abzuleiten wären. In der Tendenz zeichnet sich also ab, dass die beiden Subtypen und nicht die Gesamtgruppe der serratierten Adenokarzinome die Kriterien einer molekularpathologischen Tumorentität erfüllen. Einen einfachen Vorschlag für eine Unterscheidung der beiden Subtypen des serratierten Adenokarzinoms zeigt ■ **Tab. 3**.

Medulläres Karzinom des Dickdarms

Das medulläre Karzinom des Dickdarms wurde in den 1990er Jahren erstmals von Jessurun et al. beschrieben [4, 5]. Eine ausführliche klinisch-pathologische Charakterisierung erfolgte 1999 durch Lanza et al. [7]. Das medulläre Karzinom ist inzwischen ein von der WHO anerkannter Subtyp des Dickdarmkarzinoms und erfüllt alle Kriterien einer molekularpathologischen Tumorentität. Es macht 3,6% aller kolorektalen Karzinome und 8,9% der Karzinome des proximalen, rechtsseitigen Kolons aus.

Die histopathologischen Kriterien des medullären Karzinoms sind ein solides und expansives Wachstumsmuster, unimorphe oder nur gering pleomorphe Zellen mit eosinophilem Zytoplasma sowie vesikulären Kernen und Nukleolen sowie das Vorkommen einer ausgeprägten peritumoralen und intratumoralen Lymphozyteninfiltration (■ **Abb. 2 a, b**). Eine glanduläre Differenzierung fehlt meist oder ist nur sehr gering ausgeprägt. Einzelne Siegelringzellen können in den soliden Tumorkomplexen vorkommen. Bei der molekularen und immunhistochemischen Analyse zeichnen sich medulläre Karzinome durch eine hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in über 90% der Fälle, durch Negativität für *p53* und Negativität für nukleäres β -Catenin sowie eine DNA-Diploidie aus. 10% der hereditären non-polypösen kolorektalen Karzinome (HNPCC) sind dem me-

Tab. 1 Karzinogeneseptade sporadischer Dickdarmkarzinome. (Mod. nach [3])

Pfad	Präkanzeröse Läsion	Primäre Schlüsselmutation	Sekundäre genetische Alteration	MSI-Status	Häufigkeit	Lokalisation
Klassische Adenom-Karzinom-Sequenz	Adenom	<i>APC</i>	Mutationen von <i>KRAS</i> , <i>TP53</i>	Stabil	60%	li.>re.
Mischtyp	Villöses Adenom oder traditionelles serratiertes Adenom	<i>KRAS</i>	CpG-Methylierung mit Genausfällen, Mutationen von <i>APC</i> , <i>TP53</i>	Stabil oder niedrig instabil	20%	li.>re.
Alternative serratierte Route	Sessiles serratiertes Adenom	<i>BRAF</i>	CpG-Methylierung mit Genausfällen (z. B. <i>hMLH1</i> , <i>MGMT</i> , <i>p16</i>)	Hoch oder niedrig instabil	20%	re.>li.

MSI Mikrosatelliteninstabilität.

Tab. 2 Molekulare Subtypen des serratierten Adenokarzinoms

Kriterien	High-risk-Subtyp des serratierten Adenokarzinoms	Low-risk-Subtyp des serratierten Adenokarzinoms
Mikrosatelliteninstabilität	MSS/MSI-L	MSI-H
Häufigkeit	>80%	<20%
Lokalisation	Meist distal	Meist proximal
Präkanzeröse Läsion	Traditionelles serratiertes Adenom	Sessiles serratiertes Adenom
Schlüsselmutation	<i>KRAS</i> -Mutation	<i>BRAF</i> -Mutation
Sekundäre genetische Alteration	CpG-Methylierung, <i>p53</i> , <i>APC</i> (?)	CpG-Methylierung, <i>hMLH1</i> -Ausfall
Fünfjahresüberlebensrate	<30%	>70%

Tab. 3 Vorschlag zur diagnostischen Unterscheidung von molekularen Subtypen des serratierten Adenokarzinoms

Diagnostik	High-risk-Subtyp	Low-risk-Subtyp
MSI-Diagnostik	MSS/MSI-L	MSI-H
Mutationsanalyse	<i>KRAS</i> mutiert	<i>BRAF</i> mutiert
Immunhistochemie	<i>hMLH1</i> ⁺ <i>p53</i> ⁺ Nukleäres β -Catenin ⁺	<i>hMLH1</i> ⁻ <i>p53</i> ⁻ Nukleäres β -Catenin ⁻

dullären Typ zuzurechnen. Die Mehrzahl der medullären Karzinome sind jedoch sporadische Tumoren, die bei MSI-H einen typischen Ausfall von *hMLH1* in der Immunhistochemie zeigen. Vieles weist darauf hin, dass sich die medullären Karzinome vom Karzinogeneseptad der „alternativen serratierten Route“ ableiten (vgl. ■ **Tab. 1**).

Über 95% der medullären Karzinome sind im proximalen, rechtsseitigen Kolon lokalisiert. Es handelt sich in der Re-

gel um große Tumoren, die in 2/3 der Fälle einen Durchmesser über 7 cm aufweisen und bezüglich der Infiltrationstiefe meist in die pT3- oder pT4-Kategorie fallen. Regionäre Lymphknotenmetastasen kommen in etwa 40% der Fälle vor. Wichtig ist, dass trotz der Lymphknotenmetastasierung das Vorkommen hämatogener Fernmetastasen extrem selten ist. Auch haben die medullären Karzinome eine sehr gute Prognose und nach kurativer Resektion im UICC-Stadium I und II

Abb. 1 ◀ **a** Übersicht und **b** Detail eines serratierten Adenokarzinoms des Dickdarms

Abb. 2 ◀ **a** Übersicht und **b** Detail eines medullären Karzinoms (solides Karzinom vom medullären Typ) des Dickdarms

Abb. 3 ◀ **a** Übersicht und **b** Detail eines soliden Karzinoms vom pleomorphen Typ des Dickdarms

Abb. 4 ◀ **a** Übersicht und **b** Detail eines mikropapillären Karzinoms des Dickdarms

ist ein rezidivfreies Überleben in 100% der Fälle möglich [7]. Alle diese Daten weisen darauf hin, dass es sich bei dem medullären Karzinom des Dickdarms um eine echte molekularpathologische Tumorentität handelt. Dabei ist klinisch und biologisch interessant, dass hier ein Karzinom mit lokaler Ausbreitungstendenz – einschließlich regionärer Lymphknotenmetastasen –, jedoch ohne Gefahr einer Fernmetastasierung vorliegen könnte.

Das medulläre Karzinom besitzt die hervorragende Prognose, obwohl es nach morphologischen WHO-Kriterien als ein wenig differenziertes Karzinom vom Grad 3 einzustufen wäre. Sehr wichtig ist daher, dass die molekularpathologische Entität des medullären Karzinoms von anderen wenig differenzierten, soliden Dickdarmkarzinomen, die ansonsten nicht die Kriterien des medullären Karzinoms erfüllen, abgegrenzt wird. In der Literatur wird daher vorgeschlagen, bei den wenig differenzierten und soliden Dickdarmkarzinomen einen *medullären Typ* (entsprechend dem medullären Karzinom) mit meist MSI-H und fehlender *p53*-Mutation bzw. fehlender nukleärer *p53*-Überexpression und einen *pleomorphen Subtyp* (■ **Abb. 3 a, b**) ohne MSI-H (in über 80% der Fälle) sowie einer häufigen *p53*-Mutation bzw. nukleären *p53*-Überexpression (in über 60% der Fälle) zu unterscheiden [7, 9].

Mikropapilläres Karzinom des Dickdarms

Das mikropapilläre Karzinom des Dickdarms wurde von Sakamoto et al. 2005 in Analogie zu einem mikropapillären Karzinom der Mamma erstmals beschrieben [10]. Es wird in 2 weiteren Arbeiten von Kim et al. [6] und Haupt et al. [1] weiter charakterisiert. Es ist histologisch durch ein besonderes, distinktes Wachstumsmuster charakterisiert. Speziell sieht man kleine trabekuläre oder verzweigte und dann papillär erscheinende Tumorzellkomplexe in Gewebespalten, die an Lymphgefäße erinnern (■ **Abb. 4 a, b**), jedoch keine Endothelauskleidung zeigen und für Podoplanin negativ sind (■ **Abb. 5**). Dieses mikropapilläre Wachstumsmuster in Gewebespalten ist offenbar kein Artefakt, sondern be-

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:264–269 DOI 10.1007/s00292-008-1089-9
© Springer Medizin Verlag 2008

T. Kirchner · S. Reu

Entwicklung molekularpathologischer Entitäten beim Dickdarmkarzinom

Zusammenfassung

Molekularpathologische Tumorentitäten sind durch einheitliche morphologische, genetische, molekulare und klinische Merkmale gekennzeichnet. In Zukunft ist eine stärkere Subtypisierung und Entwicklung hin zu molekularpathologischen Entitäten auch für die häufigen soliden Karzinome zu erwarten. Erste Ansätze einer solchen Entwicklung beim Dickdarmkarzinom werden an 3 Beispielen – dem serratierten Adenokarzinom, dem medullären Karzinom und dem mikropapillären Karzinom – erläutert. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist das medulläre Karzinom des Dickdarms eine sichere molekularpathologische Entität. Für die serratierten

Adenokarzinome zeichnet sich ab, dass ein „High-risk-Subtyp“ und ein „Low-risk-Subtyp“, aber nicht die Gesamtgruppe die Kriterien einer molekularpathologischen Tumorentität erfüllen. Das mikropapilläre Karzinom charakterisiert eher einen besonderen Infiltrationstyp, der als Komponente in Dickdarmkarzinomen vorkommen kann, jedoch keine eigenständige molekularpathologische Entität.

Schlüsselwörter

Dickdarmkarzinom · Serratiertes Adenokarzinom · Medulläres Karzinom · Mikropapilläres Karzinom

Development of molecular-pathologic entities of colorectal cancer

Abstract

Molecular-pathologic tumor entities are characterized by a unique combination of morphological, genetic, molecular and clinical features. Increased molecular subtyping and development of diagnostics towards molecular-pathologic entities can be expected for frequent solid cancer types in the future. Initial steps towards this development are discussed for the subtypes of serrated adenocarcinoma, medullary carcinoma and micropapillary carcinoma of colorectal cancer. Based on current knowledge, medullary carcinoma of the colon is definitely a molecular-pathologic entity. A high-risk-subtype and a

low-risk-subtype – but not the whole group – of colorectal serrated adenocarcinomas also fulfill the criteria of a molecular-pathologic entity. In contrast, micropapillary carcinoma shows a distinct infiltrative pattern, which can occur as part of colorectal cancer, but which is not a molecular-pathologic entity in its own right.

Keywords

Colorectal cancer · Serrated adenocarcinoma · Medullary carcinoma · Micropapillary carcinoma

Abb. 5 ◀ Podoplanin-Expression und Lymphgefäßeinbrüche in einem mikropapillären Karzinom des Dickdarms

Abb. 6 ◀ Villin-Expression eines mikropapillären Karzinoms des Dickdarms

ruht auf einer fehlenden Verzahnung der Tumorzellkomplexe mit der extrazellulären Matrix. Die Ursache der fehlenden Verzahnung könnte eine inverse Polarität der Tumorzellkomplexe sein, wodurch die apikale Zelldifferenzierung zur Matrix hin gerichtet wird und damit die Ausprägung von Tumorzell-Matrix-Haften, z. B. Hemidesmosomen, fehlt. Auf diese inverse Polarität weist eine distinkte Expression apikaler Differenzierungsmoleküle – z. B. MUC1 oder Villin – an der Oberfläche der Tumorzellkomplexe hin (■ **Abb. 6**; [10]). Die intestinale Differenzierung der Tumorzellen ist ansonsten erhalten, was in der Regel durch eine deutliche Cdx2-Positivität belegt wird [6].

Nur sehr selten kommt das mikropapilläre Wachstumsmuster als vorherrschendes Merkmal in einem gesamten Dickdarmkarzinom vor. Häufiger findet man es als Komponente in Dickdarmkarzinomen, die noch andere Differenzierungs-

muster aufweisen. Die Angaben der Publikationen, dass 9,4–19,1% der Dickdarmkarzinome ein mikropapilläres Wachstumsmuster als Komponente aufweisen können, sind nach unserer Erfahrung viel zu hoch [1, 6]. Es steht jedoch außer Frage, dass man Dickdarmkarzinome mit diesem distinkten Wachstumsmuster vorfindet. Sie zeigen eine hohe Assoziation mit Lymphgefäßeinbrüchen (L1), die sich in einer Podoplanin-Markierung an der äußeren Zirkumferenz der Tumorinvasion sehr gut vom Wachstum in Gewebespalten abgrenzen lassen (■ **Abb. 5**). Nach der Literatur besteht ein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen.

Außer der speziellen Villin- oder MUC1-Expression als Zeichen der inversen Polarität der Komplexe gibt es keine weiteren molekularen Marker für das mikropapilläre Karzinom. Nach derzeitigem Wissensstand charakterisiert das

mikropapilläre Wachstumsmuster keine molekularpathologische Tumorentität. Es kann jedoch als Hinweis auf ein höheres Metastasierungsrisiko gewertet werden. Zudem liegt hier ohne Frage ein spezieller Infiltrationstyp des Dickdarmkarzinoms vor, der bezüglich der zugrunde liegenden genetischen Alteration und molekularen Regulation von besonderem Interesse ist. Dieses Infiltrationsmuster ist von dem sogenannten „Budding“ des üblichen Adenokarzinoms des Dickdarms abzugrenzen. Zu klären ist auch, ob bestimmte Typen und molekularpathologische Entitäten des Dickdarmkarzinoms fokal bzw. in größeren Abschnitten zu einem mikropapillären Infiltrationsmuster neigen. Nach der Literatur und unserer eigenen Erfahrung kann beispielsweise der trabekuläre Typ des serratierten Adenokarzinoms ein mikropapilläres Wachstumsmuster ausprägen.

Fazit für die Praxis

Die Beispiele zeigen, dass es erfolgreiche Ansätze zur Etablierung molekularpathologischer Entitäten beim Dickdarmkarzinom gibt. Eine sichere molekularpathologische Entität ist das medulläre Karzinom des Dickdarms. Zudem sind der High-risk-Subtyp und der Low-risk-Subtyp des serratierten Adenokarzinoms gute Kandidaten für eigenständige molekularpathologische Tumorentitäten. Dagegen wird durch das mikropapilläre Wachstumsmuster ein besonderer Infiltrationstyp, jedoch keine eigenständige molekularpathologische Entität des Dickdarmkarzinoms gekennzeichnet.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Kirchner
Pathologisches Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München
Thalkirchner Str. 36, 80337 München
Thomas.Kirchner@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Haupt B, Ro JY, Schwartz MR, Shen SS (2007) Colorectal carcinoma with micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Mod Pathol* 20: 729–733

2. Jass JR, Smith M (1992) Sialic acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer – a morphological, mucin and lectin histochemical study. *Pathology* 24: 233–242
3. Jass JR (2007) Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 50: 113–130
4. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC (1992) Cecal poorly differentiated adenocarcinoma, medullary type. *Mod Pathol* 5: 43 (abstract 248)
5. Jessurun J, Romero-Guadarrama M, Manivel JC (1999) Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol* 30: 843–848
6. Kim M-J, Hong S-M, Jang SJ et al. (2006) Invasive colorectal micropapillary carcinoma: an aggressive variant of adenocarcinoma. *Hum Pathol* 37: 809–815
7. Lanza G, Gafà R, Matteuzzi M, Santine A (1999) Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of large bowel: a distinct clinico-pathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. *J Clin Oncol* 17: 2429–2438
8. Mäkinen MJ Review (2007) Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 50: 131–150
9. Rüschoff J, Dietmaier W, Lüttges J et al. (1997) Poorly differential colonic adenocarcinoma, medullary type. *Am J Pathol* 150: 1815–1825
10. Sakomoto K, Watanabe M, De La Cruz C et al. (2005) Primary micropapillary carcinoma of the colon. *Histopathology* 47: 479–484
11. Yao T, Nishiyama K, Oya M et al. (2000) Multiple „serrated adenocarcinomas“ of the colon with a cell lineage common to metaplastic polyp and serrated adenoma: case report of a new subtype of colonic adenocarcinoma with gastric differentiation. *J Pathol* 190: 444–449

Hier steht eine Anzeige.