Sitzungsbericht der AG Pneumopathologie

Einen Schwerpunkt der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) bildeten molekularpathologische Themen und Vorträge. Entsprechend lag auch der Schwerpunkt der Vorträge der Sitzung der Arbeitsgemeinschaft (AG) Pneumopathologie auf diesem immer mehr an Bedeutung gewinnenden Bereich. Unter den zahlreichen eingereichten Abstracts konnten 12 berücksichtigt werden, die einen breiten Überblick über die verschiedenen Aspekte der molekularen Pathologie gaben.

Verschiedene Vorträge beleuchteten die Rolle bereits bekannter und neuer Biomarker im nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). So werden aktivierende Mutationen im *KRAS*-Gen bereits seit Längerem zum Zweck der Therapieentscheidung untersucht. Die Rolle der genomischen Amplifikation 12p12.1, welche das *KRAS*-Gen enthält, ist dagegen bislang im NSCLC weit weniger intensiv beleuchtet worden. Die Gruppe aus Tübingen in Kooperation mit New York und Zürich stellte Daten aus einem Kollektiv von 385 Patienten vor. In 15% konnte eine Amplifikation beobachtet werden, die jedoch nicht in allen Fällen mit einer aktivierenden Mutation korrelierte. Signifikante Korrelationen konnten mit zunehmender Tumorgroße, Pleurainfiltration und geringerer Differenzierung gezeigt werden. Studien zur Rolle der *KRAS*-Amplifikation in der Tumorentstehung sind geplant.

Die Korrelation von *EGFR*-Mutationen mit der Expression anderer Biomarker und die intratumoralen Verteilungsmuster der *EGFR*-Mutationen wurden von der Arbeitsgruppe aus Hannover untersucht. Von 200 NSCLC-Patienten wur-

den in etwa 25% der *EGFR*-mutierten Tumoren eine heterogene Verteilung der Mutationen nachgewiesen. Immunhistochemische Untersuchungen von u. a. CD56, *EGFR*, ER, PR und TTF1 in Multi-Tissue-Blöcken zeigten eine Assoziation von *EGFR*-Mutationen mit der TTF1- und ER-Expression, allerdings nur mit einer Spezifität von 60%.

Die Thymidylate-Synthase (TS), ein wichtiges Enzym im DNA-Reparatur- und -Synthesestoffwechsel, wird als prädiktiver Biomarker in der Therapie des NSCLC mit Pemetrexed diskutiert. Die Arbeitsgruppe aus Heidelberg untersuchte vergleichend die TS-Expression immunohistochemisch bei 84 Patienten in Biopsien und den entsprechenden Resektaten. Auch wenn in der Mehrheit der Fälle die immunhistochemische Bestimmung der TS mit dem angewandten Scoring-System eine gute Übereinstimmung lieferte, so zeigte sich aber auch, dass die Bewertungen der Biopsien im Vergleich zu den Resektaten in etwa 45% der untersuchten Fälle unterschiedlich ausfielen, und zwar wurde in nahezu allen diskrepanten Fällen (etwa 42%, überwiegend Adenokarzinome) die Expression der Biopsie höher eingestuft als im Resektat. Die Autoren schlussfolgerten, dass für diesen histologischen Subtyp neue Cut-off-Werte bestimmt werden sollten.

Der Frage nach dem prognostischen Wert von intra- und peritumoralen Lymphozyten wurde von der Arbeitsgruppe aus Freiburg nachgegangen. 241 Patienten wurden mit Hilfe immunhistochemischer Färbungen auf CD3 und CD8 sowie einer CD4/CD25-Doppelfärbung auf das Vorhandensein von Lymphozyten untersucht

und die Ergebnisse mit verschiedenen klinischen und pathologischen Parametern sowie dem Überleben korreliert. Die Anzahl der peritumoralen T-Zellen stellt danach einen signifikanten prognostischen Marker dar: Patienten mit einer hohen Anzahl peritumoraler Lymphozyten zeigen eine deutlich bessere Prognose.

Die Arbeitsgruppe aus Düsseldorf stellte den Nutzen der LAVision Multicolour FISH zur zytopathologischen Diagnostik des Lungenkarzinoms in diagnostisch zweifelhaften Fällen dar. Es wurden 2191 Patienten mit Verdacht auf Lungenkarzinom untersucht. Nach normalen zytologischen Untersuchungen wurden diese Fälle zusätzlich einer FISH-Färbung unterzogen. In histochemisch eindeutigen Fällen wurde mit der FISH eine Spezifität von 98,3% erreicht. In fraglichen Fällen wurde mit Hilfe der FISH-Untersuchung in 78% der Fälle ein Tumornachweis geführt. Zusätzlich konnten in 68 zytologisch negativen Fällen 3 positive Patienten durch FISH richtig erkannt werden. Eine zusätzliche FISH-Analyse soll in zytologisch fraglichen Fällen die Diagnose sichern, in zytologisch negativen Fällen die Sensitivität steigern.

Die Expression des Transkriptionsfaktors SOX2 wurde von der Arbeitsgruppe aus Tübingen, New York und Zürich dargestellt. Insgesamt wurden 902 NSCLC auf ihre SOX2-Expression und SOX2-Amplifikation mittels Immunhistochemie und FISH untersucht. Eine SOX2-Amplifikation ist hoch spezifisch für eine plattenepitheliale Differenzierung.

Die Kollegen aus Jena befassten sich mit der Charakterisierung von Desmocollinen in humanen Lungentumoren. Des-

mocolline gehören zur Cadherin-Familie und sind kalziumabhängige transmembrane Glykoproteine aus der Gruppe der Adhäsionsmoleküle. Sie sind mit der Tumorentstehung assoziiert, wobei ihre Rolle im humanen Lungenkrebs noch nicht eindeutig geklärt ist. Die Autoren hatten die Desmocollin-Expression in Lungenkrebszelllinien und normalen Lungenzellen mit Hilfe von RT-PCR, Western-blot und auch immunhistochemisch charakterisiert. Außerdem wurde der Methylierungsstatus von Desmocollin (DSC)₃ untersucht. Danach sollen DSC₁ und -₃ im Lungenkrebs herunterreguliert sein, wobei hierfür zumindest bei DSC₃ eine Promotor-Hypermethylierung verantwortlich ist. Dies könnte ein möglicher prognostischer Marker für Lungentumoren sein. Die Expression von DSC₂ und -₃ ist vor allem mit einer plattenepithelialen Differenzierung korreliert.

Mit der Expression von Haptoglobin in benignen und malignen Lungenzellen beschäftigte sich der Vortrag der Arbeitsgruppe aus Borstel, Großhansdorf und Lübeck. Haptoglobin ist ein Mitglied der Akute-Phase-Proteine und gehört zur Gruppe der α -Globuline. In der vorgestellten Untersuchung wurden die mRNA-Level und die Proteinexpression in verschiedenen humanen Lungengeweben sowie in Tumoren evaluiert. Dabei zeigte sich eine hohe Expressionsrate überwiegend in Adenokarzinomen (40,4%), während in Plattenepitheltumoren nur in 4,8% eine erhöhte Haptoglobin-Expression zu detektieren war. In Nicht-Tumorgeweben wurden hohe Haptoglobin-Werte vor allem in Makrophagen, Lungenepithelien und den Bronchien gefunden. Die Autoren vermuten aufgrund der immunsuppressiven Eigenschaften des Haptoglobins eine Funktion als fundamentales lokales Element der Immunabwehr in der Lunge.

Die Rolle und klinische Bedeutung von *ING4*, einem bekannten Tumorsuppressorgen, in humanen Lungenkrebszellen wurde an 1464 NSCLC-Proben mit Hilfe einer eigens konstruierten FISH-Sonde auf das Fehlen des relevanten Genabschnittes in 12p13 von der Arbeitsgruppe aus Basel untersucht. Die Deletion scheint ein eher seltenes Ereignis in NSCLC zu sein (in 2,4% der untersuchten Fälle) – allerdings mit einer deutlichen Häufung

in plattenepithelial differenzierten und großzelligen Tumoren. Patienten mit einer *ING4*-Deletion zeigten ein schlechteres Überleben, wobei die Daten nicht signifikant waren.

Die Korrelation der Fettsäure-Synthase (FAS) mit der EGFR-Expression (der EGF-Rezeptor reguliert über den MAP-Kinase und den PI3K-Pathway die FAS-Expression) wurde von der Arbeitsgruppe aus Zürich untersucht. Hierzu wurden 526 NSCLC-Proben mittels Immunhistochemie auf ihre FAS- und EGFR-Expression hin untersucht. Eine hohe FAS-Expression war mit Adenokarzinomen, niedrigem Alter und höherem Tumorgad assoziiert. In A549-Zellen, die über eine hohe FAS bei niedriger EGFR-Expression verfügen, konnte mit Hilfe eines FAS-Inhibitors die Zellmigration und Proliferation deutlich reduziert werden. Die Autoren vermuten, dass die Therapie mit FAS-Inhibitoren bei der Behandlung von Adenokarzinomen eine mögliche Option sein könnte.

Die Expression der putativen Tumorstammzellmarker SOX10, Podoplanin, Nestin, Calretinin und β -Catenin zusammen mit Periostin, einem Marker für die epitheliale-mesenchymale Transition (EMT), wurden in Pleuramesotheliomen von der Arbeitsgruppe aus Zürich untersucht. Dabei konnte eine SOX10-Expression im sarkomatoiden und biphasischen Histotyp, eine β -Catenin-Expression im epithelialen Subtyp nachgewiesen werden. Außerdem konnte durch die Korrelation mit Periostin die Bedeutung der EMT in der Entstehung bösartiger Pleuramesotheliome gezeigt werden.

Schließlich wurden die Vorträge über Tumoren durch einen Vortrag zur Entstehung der Lungenfibrose ergänzt. Von der Arbeitsgruppe in Gießen wurden die Genexpressionsprofile von Septen aus gesundem und fibrotischem Gewebe der Patienten mit denjenigen aus gesunden Spendern mit Hilfe von Mikroarrays untersucht, wobei zur Analyse 2 verschiedene Rechenansätze genutzt wurden. Die Daten von 10 Patienten mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) wurden mit denjenigen von 10 Gesunden verglichen. Die Daten zeigten, dass die mTOR-, Wnt- und p53-Pathways in IPF-Patienten sowohl im fibrotischen als auch im gesunden Gewebe gestört waren. Zusätzlich zeigten sich

im Normalgewebe der Patienten Veränderungen in Notch, TGF- β und Insulin, während im fibrotischen Gewebe ErbB und VEGF zusätzlich Veränderungen aufzeigten. Insgesamt zeigten die Daten somit eine Reihe von Veränderungen im Patientengewebe auf, wobei vor allem diejenigen im Notch-Pathway möglicherweise eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Fibrose spielen könnten. Weitere Untersuchungen hierzu folgen.

Abgerundet wurden die wissenschaftlichen Vorträge durch 3 hoch interessante Beiträge zur neuen S3-Leitlinie aus Sicht der Pathologie (vorgestellt durch Prof. *Bohle*, Homburg/Saar), der Pneumologie (Prof. *Goeckenjahn*, Kassel) und der Thoraxchirurgie (Prof. *Schirren*, Wiesbaden), die einige wichtige Aspekte der neuen Leitlinie detailliert beleuchteten und dem interessierten Auditorium näher brachten.

Das nächste Treffen der AG Pneumopathologie findet im November 2010 in Jena unter Leitung von Prof. *Iver Petersen* statt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Fisseler-Eckhoff
Institut für Pathologie und Zytologie,
Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH
Ludwig-Erhard-Str. 100, 65199 Wiesbaden
annette.fisseler-eckhoff@hsk-wiesbaden.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.