Sitzung der Arbeitsgemeinschaft Gynäko- und Mammopathologie

30.05.2010 in Berlin

Im Rahmen der Sitzung der Arbeitsgemeinschaft Gynäko- und Mammopathologie anlässlich der 94. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP) wurden 24 freie Vorträge präsentiert. Aufgrund des diesjährigen Schwerpunktthemas „Mammopathologie“ der Jahrestagung befassten sich 22 Vorträge mit Themen aus der Mammopathologie, sie wurden durch zwei Vorträge aus dem Bereich der Endometriumpathologie ergänzt. Die Abstracts sind in einem Ergänzungsband von *Der Pathologe* publiziert [1]. Auf die in den vergangenen Jahren bewährten Übersichtsreferate wurde in diesem Jahr aufgrund der großen Anzahl der eingesandten und fachlich-thematisch überwiegend ausgezeichneten Vortragsanmeldungen verzichtet.

Einer der beiden Endometriumvorträge befasste sich mit der Interobserver-Variabilität im Rahmen der Diagnostik der intraepithelialen Neoplasie des Endometriums (EIN). Dabei zeigte sich eine Verbesserung der Interobserver-Variabilität im Zuge des Trainings der Teilnehmer, wobei auch eine Gruppe problematischer Fälle mit schlechter Übereinstimmung herausgefiltert werden konnte. Der zweite Vortrag beschäftigte sich mit dem Einsatz des Mitose-assoziierten Proliferationsmarkers PPH3, welcher die Prognose von Patientinnen mit nodal-negativem Endometriumkarzinom voraussagen scheint.

Die Vorträge zum Mammkarzinom präsentierten zum einen neue Ergebnisse

aus der Grundlagenforschung, zum anderen diagnostisch relevante Themen.

Dabei wurden mehrere neue möglicherweise prädiktiv bzw. prognostisch relevante „Marker“ präsentiert. Unter anderem scheint eine aberrante Methylierung des Promotors des Synemin-Gens mit einem ungünstigen Verlauf des Mammakarzinoms, insbesondere einem erhöhten Rezidivrisiko, vermehrten Lymphknotenmetastasen und einer Tumordifferenzierung einherzugehen. Die Expression des „platelet derived growth factor C“ (PDGF-C) scheint ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose einherzugehen. Der PDGF-C bietet sich außerdem als potenzielle Zielstruktur für eine mögliche neue Therapie an. Die Überexpression des Hedgehog-Transkriptionsfaktors sowie möglicher Inhibitoren wie das Glioma-assoziierte Onkogen-Homolog (GLI) 1 und „Forkhead box“ (FOX) M1 ist mit ungünstiger Prognose verbunden. Dabei besteht auch eine Assoziation mit der Her2/neu-Überexpression. FOXM1 wird außerdem als eine mögliche neue Zielstruktur für die Therapie Her2/neu-resistenter Mammakarzinome diskutiert. Im Zuge der Überwindung einer Chemoresistenz von Mammakarzinomzellen könnten u. a. Angiogenese-assoziierte Proteine wie CD105 und CD31 eine wesentliche Rolle spielen.

Zwei Vorträge beschäftigten sich mit der Genexpression bei duktalem In-situ-Karzinom der Mamma, zum Teil im Vergleich zu invasiven Karzinomen. Wesentliche Gene wie z. B. *HER2*, *ESR1*,

CCND1 und *MYC* scheinen bereits in den In-situ-Karzinomen amplifiziert zu sein. Allerdings scheint eine Reihe von Genen, die im Rahmen eines neuen Genprogressionssets identifiziert wurden, im Zuge der Tumordinvasion gegenüber der In-situ-Komponente unterschiedlich exprimiert zu werden. Luminale und basale Mammepithelien zeigen deutliche Unterschiede im Expressionsprofil ihrer miRNA.

Tumorspezifische methylierte DNA möglicher Tumorsuppressorgene kann im Serum von Brustkrebspatientinnen identifiziert werden, wobei ein Panel von etwa 5 bis 6 Genen für eine frühzeitige Brustkrebserkennung ausreichend zu sein scheint.

Die Rolle intratumoraler Lymphozyten scheint auch beim Mammakarzinom von zunehmendem Interesse zu sein, wobei eine erhöhte Anzahl CD4-positiver intratumoraler Lymphozyten mit einem ungünstigen Überleben assoziiert zu sein scheint. Medulläre Mammakarzinome werden häufig von FOXP3-positiven Lymphozyten infiltriert, die imstande sind, eine tumorspezifische Immunantwort zu unterdrücken. Dabei kommt es zur Expression des Chemokins CCL22 sowohl durch die Lymphozyten als auch durch die Tumorzellen.

Der speziell bei nodal-negativen Mammakarzinomen eingesetzte Marker Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator (uPA) und deren Inhibitor PAI-1 scheinen neuerdings auch aus formalinfixiertem und in

Paraffin eingebettetem Gewebe bestimmt werden zu können.

CD44-positive/CD24-negative Mammarkarzinomzellen wurden bis dato als Stammzellen betrachtet. Da diese aber auf eine Chemotherapie gut anzusprechen scheinen, wurde diese Rolle als mögliche Krebsstammzellen jüngst infrage gestellt. Mammarkarzinompatientinnen, deren Tumoren reich an CD44-positiven/CD24-negativen Zellen sind, scheinen außerdem häufiger Knochenmetastasen zu entwickeln. Androgenrezeptoren wiederum scheinen für das mögliche Ansprechen triple-negativer Mammarkarzinome auf eine neoadjuvante Chemotherapie eine Rolle zu spielen, wobei insbesondere Androgenrezeptor-negative triple-negative Karzinome die höchste pathologisch komplette Remissionsrate (pCR) aufzuweisen scheinen. In triple-negativen Mammarkarzinomen scheint es außerdem wichtig zu sein, einen basalen Phänotyp herauszufiltern, da dieser ein günstigeres 5-Jahres-Überleben aufweist. Ein basaler Phänotyp wurde u. a. durch eine hohe Proliferationsrate und eine häufige Expression von CD117 (c-Kit) definiert.

Eine Subtypisierung biologisch unterschiedlicher Brustkrebstypen wurde mittels RT-PCR unter Anwendung von 7 Markern versucht. Innerhalb der Her2/neu-positiven Gruppe korrelierten uPA und MMP7 mit einer gesteigerten Aggressivität, aber auch mit einem besseren Ansprechen auf eine Chemotherapie. Die gängigen Systeme für die Bestimmung der Tumorregression nach neoadjuvanter Chemotherapie unterscheiden sich vor allem in der Definition der kompletten Tumorregression, wobei der RCP-Score für statistische Zwecke am Besten eingesetzt werden kann.

Die Bestimmung des Her2-Status im Mammarkarzinom kann auch mittels MALDI-Imaging-Massenspektrometrie bestimmt werden und korreliert sehr gut mit den konventionellen Methoden. Im Zuge einer Schweizer Kosteneffektivitätsstudie wurde dargelegt, dass eine ausschließliche Bestimmung des Her2-Status mittels FISH die kosteneffektivste Methode darstellt. Im Zuge einer Subgruppenanalyse der GeparDuo-Studie konnte bestätigt werden, dass eine Klassifikation der Mammarkarzinome mittels ER, PGR und

Her2 ein unabhängiges prädiktives und prognostisches Potenzial aufweist.

Eine Koamplifikation des *HER2*-Gens und des Zentromers des Chromosoms 17 kommt in weniger als 1% aller Mammarkarzinome vor, wobei es sich dabei meist um niedrig differenzierte und Hormonrezeptor-negative invasive duktales Karzinome handelt. Die Formierung eines großen *HER2*-Amplikons scheint die Zentromerregionen einzubeziehen und zu dieser Veränderung zu führen. Alle Karzinome mit dieser Koamplifikation werden als Her2/neu-positiv erachtet. Die DAKO-DUO-CISH-Technik scheint speziell in der Her2-Score-2+-Subgruppe mehr amplifizierte Fälle zu erkennen, als die Vysis-FISH-Technik.

Anzahl und Morphologie von Zentrosomen ist beim Mammarkarzinom nicht nur mit Ploidie assoziiert, sondern mit der Expression von ER und p53.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. S. Lax
Institut für Pathologie,
Landeskrankenhaus Graz-West
Göstinger Str. 22, 8020 Graz
Österreich
sigurd.lax@medunigraz.at

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

Literatur

1. 94. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e.V. (2010) Pathologe 31 (Suppl 1):93–99