

# Neues aus der Pathologie



Professor Dr. Thomas Kirchner

*Die Pathologie greift als zentrales Fach der zell- und gewebebasierten Diagnostik kontinuierlich methodisch mögliche und klinisch nötige Neuerungen für die Krankheitsdiagnostik auf und gehört dadurch zu den innovationsstarken Bereichen der Medizin. In den vergangenen Jahren konnte in vielfacher Weise die Typisierung, Graduierung und Stadieneinteilung von Erkrankungen fortentwickelt, weiter präzisiert und an die Erfordernisse klinischer Therapieentscheidungen angepasst werden. Die Entwicklung wird dabei durch eine zunehmende Integration molekularpathologischer Untersuchungsergebnisse in den morphologischen Gesamtbefund geprägt, sodass die Begutachtung differenzierter, aber auch komplexer wird und einer Erläuterung bedarf. Diese leisten Pathologen inzwischen als unmittelbare Berater und Mitentscheider in interdisziplinären Konferenzen (Boards) – vor allem der organbezogenen Tumorzentren – für die Therapieplanung. Das Ziel ist eine größtmögliche Individualisierung der Behandlung, wofür die prädiktive Pathologie schon heute durch neue molekularpathologische Tests eine wesentliche Voraussetzung schafft. Bei den häufigsten Krebsarten hat die Pathologie in den vergangenen Jahren verschiedene Möglichkeiten zur Selektion behandlungsgerechter Patienten für zielgerichtete Therapien etabliert. Diese sind: Der HER-2-Test beim Mammakarzinom, der KRAS-Test für das metastasierte Dickdarmkarzinom und der EGFR-Test für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom. Andere Neuerungen resultieren aus einer konsequenten Weiterentwicklung der Klassifikation von Tumoren und ihrer Vorstufen durch Erkenntnisse der Tumorigenese-Forschung. Jüngste Beispiele sind die Charakterisierung serratierter Polypen als Vorstufen des Dickdarmkarzinoms sowie neuer molekularpathologischer Tumorentitäten, die unmittelbare Relevanz für die Krebstherapie haben.*

## Prädiktive Tumorpathologie

Individualisierte Behandlung bedeutet die Selektion der richtigen Therapie für den richtigen Patienten. Sie setzt daher prädiktive Biomarker voraus, die eine individuelle Vorhersage zum Ansprechen oder Nichtansprechen der Behandlung bei einem Patienten gestatten. In der Praxis konnte das Prinzip inzwischen für zielgerichtete Therapeutika bei Tumoren etabliert werden. Die prädiktiven Biomarker werden hier zum Nachweis der Zielstruktur eingesetzt. Das erste Beispiel für die erfolgreiche Individualisierung einer zielgerichteten Therapie beim Brustkrebs durch prädiktive Biomarker war der Nachweis einer HER-2-Überexpression (human epidermal growth factor) durch die immunhistochemische Darstellung des HER-2-Moleküls oder durch die Detektion einer HER-2-Genamplifikation mittels einer in-situ-Hybridisierung im Mammakarzinom. Nur bei einer Überexpression, die bei etwa 30 Prozent der Mammakarzinome vorliegt, ist ein signifikanter Behandlungseffekt mit Antikörpern gegen HER-2 (Herceptin®) zu erwarten.

Inzwischen wurden der immunhistochemische Nachweis von CD20 auf malignen B-Zell-Lym-

phomen, der immunhistochemische CD117-Nachweis und die Analyse von cKIT-Genmutation bei gastrointestinalen Stromatumoren, der KRAS-Mutationstest beim Dickdarmkarzinom und der EGFR-Mutationstest beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom als prädiktive Biomarker zur Patientenselektion in die Diagnostik der Pathologie eingeführt (Tabelle 1).

Alle diese prädiktiven Biomarkeranalysen können in Ergänzung zur morphologischen Diagnostik am formalinfixierten, paraffineingebetteten Tumorgewebe durchgeführt werden. Sie erfordern keine gesonderte Materialgewinnung und sind auch noch retrospektiv an archivierten Paraffinblöcken möglich. Biomarkernachweise mittels Immunhistochemie oder

Krebsart	Medikament	Zielstruktur der Therapie	Prädiktiver Biomarker (Nachweismethode)
Mammakarzinom	Trastuzumab (Herceptin®)	HER-2-Wachstumsfaktor-Rezeptor	HER-2-Überexpression (Immunhistochemie/in-situ-Hybridisierung)
B-Zell-Lymphom	Rituximab (Mab Thera®)	CD20-Oberflächenmolekül	CD20-Expression (Immunhistochemie)
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	Imatinib (Glivec®)	cKIT-Rezeptor-tyrosinkinase	CD117 (Immunhistochemie, Mutationsnachweis)
Dickdarmkarzinom	Panitumumab (Vectibix®), Cetuximab (Erbix®)	EGF-Wachstumsfaktor-Rezeptor	KRAS (Mutationsnachweis)
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Gefitinib (Iressa®)	EGF-Tyrosinkinase-Rezeptor	EGFR (Mutationsnachweis)

Tabelle 1: Beispiele prädiktiver molekularpathologischer Biomarker für zielgerichtete Tumorthapien.

in-situ-Hybridisierung erfolgen an histo- oder zytopathologischen Präparaten unter Mitbewertung der Morphologie. Aber auch die Mutationsanalysen erfordern eine morphologische Kontrolle, da für die Analyse die Auswahl geeigneter Gewebeareale notwendig ist und die gezielte Tumorgewebeanreicherung unter mikroskopischer Kontrolle – zum Beispiel durch Mikrodissektion – eine hohe Zuverlässigkeit der Analysen gewährleistet (Abbildung 1).

## Molekularpathologischer KRAS-Mutationstest beim Dickdarmkarzinom

Der molekularpathologische KRAS-Mutationstest wurde 2008 für eine zielgerichtete und individualisierte Therapie des metastasierten Dickdarmkarzinoms mit anti-EGFR-Antikörpern – Panitumumab (Vectibix®) und Cetuximab (Erbitux®) – eingeführt. Diese therapeutischen Antikörper wirken nur dann, wenn die durch den EGFR gesteuerten Signalweg noch regulierbar sind. Ein geeigneter prädiktiver Biomarker findet sich hier unterhalb der EGFR-Ebene in den Signalwegen in Form der KRAS-Mutation (Abbildung 2). Sie kommt bei 40 Prozent der Dickdarmkarzinome vor und bewirkt eine konstitutive Daueraktivierung des KRAS-Proteins, sodass der Signalweg autonom wird und nicht mehr durch die Aktivität des EGFR reguliert werden kann. Daher kann eine anti-EGFR-Therapie nur bei Patienten mit einem KRAS-Wildtyp im Dickdarmkarzinom wirken und ist bei einer KRAS-Mutation ineffektiv. Dies wurde inzwischen in zahlreichen Studien für Panitumumab sowie für Cetuximab, und zwar sowohl für die Mono- wie für die Kombinationstherapien in erster bis dritter Linie gezeigt. Nach diesen Studienergebnissen ist die KRAS-Mutation ein hoch signifikanter, negativer prädiktiver Biomarker, der ein Ansprechen der anti-EGFR-Antikörpertherapie nahezu ausschließt. Diese Datenlage begründete die Festlegung der European Medicines Agency (EMA) und einer ASCO-Leitlinie (American Society of Clinical Oncology – www.asco.org), dass alle Patienten mit einem metastasierten Dickdarmkarzinom, bei denen eine anti-EGFR-Antikörpertherapie vorgesehen ist, auf die KRAS-Mutation zu testen und bei Vorliegen einer Mutation in den Codonen 12 oder 13 des Exon 2 des KRAS-Gens von der Therapie auszuschließen sind. Die KRAS-Status-Konkordanz zwischen Primärtumor und Metastase beträgt über 90 Prozent. Es kann daher der Primärtumor oder die Metastase getestet werden, wobei die Primärtumoranalyse zu bevorzugen ist, da hierauf die klinischen Studiendaten beruhen. Die möglichen Verfahren der Mutationsanalyse zeigen eine

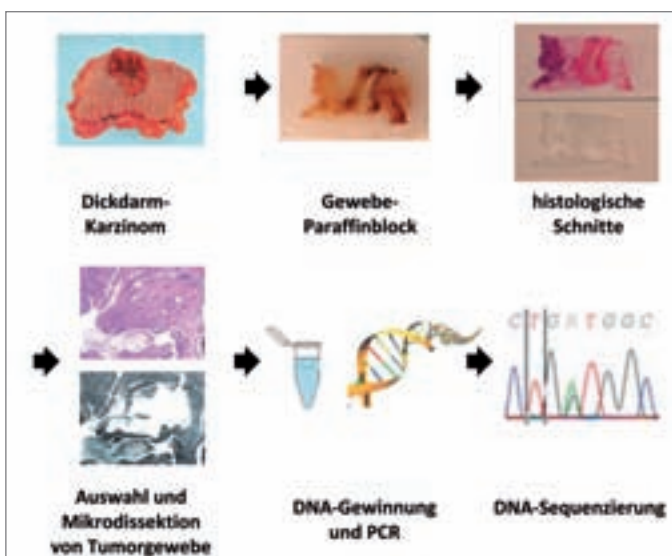


Abbildung 1: Ablauf einer histologischen und molekularpathologischen Untersuchung am Beispiel eines Dickdarmkarzinoms.

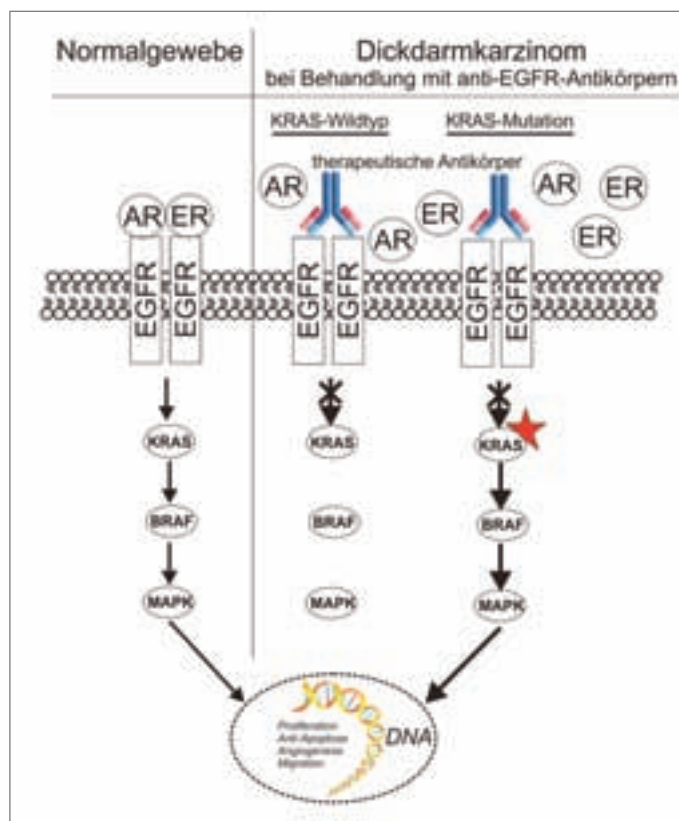


Abbildung 2: EGFR-KRAS-BRAF-MAPK-Signalweg im Normalgewebe und im Dickdarmkarzinom bei Behandlung mit anti-EGFR-Antikörpern. Im Normalgewebe stimuliert die Bindung der Liganden Amphiregulin (AR) und Epregeulin (ER) an den EGFR den nachfolgenden KRAS-BRAF-MAPK-Signalweg in der Zelle. In Dickdarmkarzinomen werden verstärkt Liganden gebildet, wodurch über eine transkriptionelle Aktivierung Proliferation, anti-Apoptose, Angiogenese und Migration hochreguliert werden. Bei der Behandlung binden die anti-EGFR-Antikörper an den EGFR und verdrängen die Liganden. Bei KRAS-Wildtyp und intaktem Signalweg können die Antikörper den Signalweg blockieren. Bei einer KRAS-Mutation ist KRAS nicht mehr über den EGFR regulierbar und kontinuierlich aktiv. Die Blockade der Ligandenbindung durch die anti-EGFR-Antikörper ist daher unwirksam.

Schlüssel Dysregulation	Adenom-Karzinom-Sequenz im Dickdarm		Serratierte Polypen-Route im Dickdarm	
	Wnt-Signalweg		RAS-RAF-MAPK-Signalweg	
Initiale Mutationen	APC	APC/KRAS	KRAS	BRAF
Promoter-Methylierung	negativ	niedriggradig		hochgradig
Mikrosatelliten	stabil	stabil oder niedriggradig instabil		hochgradig instabil
Chromosomale Instabilität	positiv			negativ

Tabelle 2: Die zwei Hauptwege zum sporadischen Dickdarmkarzinom mit den zwei Signalweg-Dysregulationen und genetischen Alterationen.

Typ	Prozent-Anteil aller Dickdarmpolypen	Kontrollkoloskopie gemäß S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“
Hyperplastischer Polyp	30 Prozent	nach zehn Jahren
Sessiles serratiertes Adenom	3,9 Prozent	nach drei Jahren
Traditionelles serratiertes Adenom	0,7 Prozent	nach drei Jahren
Gemischter serratiertes Polyp	0,7 Prozent	nach drei Jahren

Tabelle 3: Typen und Häufigkeit serratiertes Dickdarmpolypen und typenbezogene Intervalle für die Kontrollkoloskopie.

vergleichbare Spezifität und Sensitivität für den KRAS-Mutationsnachweis. Ein standardisierter, einheitlicher Test ist daher nicht erforderlich. Jede Einrichtung, die den Test durchführt, sollte jedoch vor dem Routineeinsatz und mindestens einmal im Jahr ihre Testqualität in Ringversuchen, die über die Qualitätssicherungsinitiative Pathologie (QuIP) angeboten werden, überprüfen und zertifizieren lassen.

## Molekularpathologischer EGFR-Mutationstest beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Im Juli 2009 wurde der molekularpathologische Nachweis von aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen als notwendige Voraussetzung für EGFR-gezielte Therapien mit dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Gefitinib (Iressa®) bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) durch die European Medicines Agency (EMA) eingeführt. Die Grundlage hierfür war die klinische Iressa®-Pan-Asia-Study (IPASS), in der gezeigt wurde, dass bei einem Vorliegen aktivierender Mutationen des EGFR-Gens im NSCLC die Patienten von der Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie (TKI) besonders profitieren. Ähnlich wie beim Dickdarmkarzinom führen auch bei NSCLC Mutationen im KRAS-Gen zur Entkopplung der Regulation durch den EGFR und lassen somit TKI-basierte Therapien versagen. Da sich jedoch Mutationen in den KRAS- und EGFR-Genen bei NSCLC gegenseitig ausschließen und nur Patienten mit Mutationen im EGFR-Gen einer Therapie zugeführt werden, ist eine zusätzliche Analyse des Mutationsstatus des KRAS-Gens überflüssig. Die aktivierenden Mutationen im EGFR-Gen sind im Unterschied zu den Mutationen im KRAS-Gen komplexer. Die Frequenz von Mutationen des EGFR-Gens bei NSCLC ist vom ethnischen Hintergrund und weiteren Faktoren abhängig. Eine hohe EGFR-Mutationsrate von 40 bis 60 Prozent wird im NSCLC bei Asiatinnen gefunden, während sie bei Kaukasierinnen 10 bis 20 Prozent beträgt. Am häufigsten kommen Mutationen in den Exonen 19 (45 Prozent) und 21 (40 bis 45 Prozent) vor. Selten sind Mutationen im Exon 18 (5 Prozent) oder im Exon 20 (< 1 Prozent) des EGFR-Gens. Daher kann sich der prädiktive Test in Zukunft wahrscheinlich auf die Analyse der Exone 19 und 21 konzentrieren.

Insgesamt ist die EGFR-Mutationsanalyse des NSCLC wegen der Heterogenität der Mutationen schwieriger als der KRAS-Mutationstest beim Dickdarmkarzinom. Hinzu kommt, dass für die Lungenkarzinomdiagnostik häufig nur Biopsien und keine Operationspräparate zur

## Glossar

- HER-2 = human epidermal growth factor receptor 2
- KRAS = ein neuer Biomarker ([www.kras.de](http://www.kras.de))
- EGFR = epidermal growth factor receptor
- CD = Cluster of Differentiation („Unterscheidungsgruppen“)
- cKIT-Genmutation = Mutationen des c-KIT Gens werden für die Entstehung von Neoplasien der genannten Zelltypen verantwortlich gemacht
- NSCLC-Mutationen = Non-small-cell-lung-cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
- Wnt-Signalweg = einer von vielen Signaltransduktionswegen, durch die Zellen auf äußere Signale reagieren können
- APC = adenomatous polyposis coli
- RAS-RAF-MAPK-Signalweg = Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden
- BRAF-Mutation = Untersuchung zur Vorhersagbarkeit einer Therapie beim Kolonkarzinom
- HNPCC = hereditary non-polyposis colon cancer
- MSI-H = hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
- TKI = Tyrosinkinaseinhibitor
- BRCA = BRCAst CAncer (Brustkrebs)



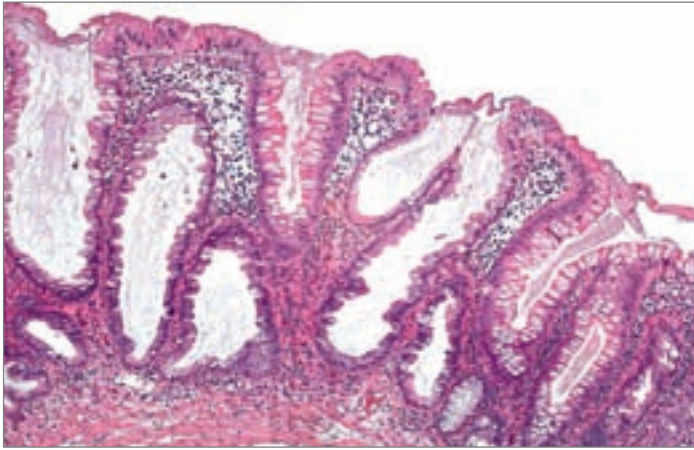


Abbildung 3: Sessiles serratiertes Adenom des Dickdarms. Verlängerte Krypten mit sägeblattartigem Epithel sowie L-Struktur der Kryptenbasis.

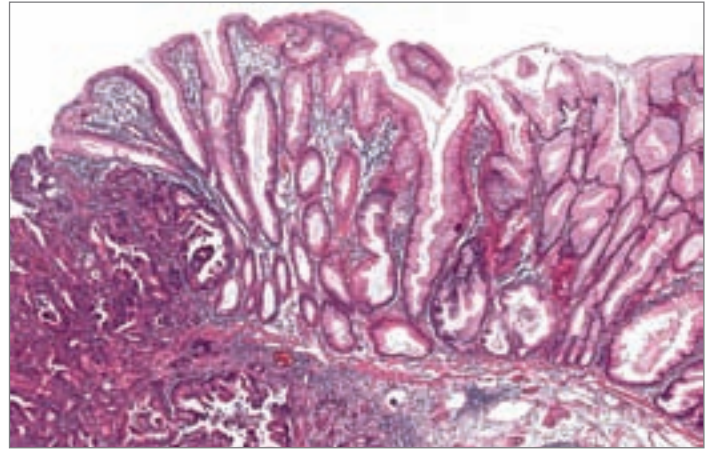


Abbildung 4: Sessiles serratiertes Adenom des Dickdarms (rechte Bildhälfte) mit Übergang in ein invasives Adenokarzinom (linke Bildhälfte).

Verfügung stehen. Dies erfordert eine optimale Auswahl und Nutzung von sehr wenig Tumorgewebe, was in der Regel die enge Verzahnung von morphologischer und molekularer Untersuchung in der Pathologie voraussetzt. Auch der EGFR-Mutationstest sollte nur in Einrichtungen durchgeführt werden, die sich vor der Routinetestung erfolgreich an Ringversuchen der Qualitätssicherungsinitiative Pathologie (QulP) beteiligt haben und eine qualitätsgesicherte Testdurchführung garantieren können.

### Serratierte Polypen als neue Krebsvorstufen im Dickdarm

Nach den Ergebnissen der Tumorigenese-forschung können sporadische Dickdarmkarzinome durch zwei Signalwege entstehen (Tabelle 2).

Nur eine Wnt-Dysregulation, die bei bis zu 80 Prozent der Dickdarmkarzinome zu finden ist, bedingt die klassische Adenom-Karzinom-Sequenz mit adenomatösen Polypen, deren Erkennung und Entfernung bis vor kurzem das alleinige Ziel der Krebsvorsorge und Screening-Koloskopien war. Zahlreiche Untersuchungen aus der Pathologie liefern inzwischen jedoch überzeugende Daten, dass die übrigen 20 Prozent der sporadischen Dickdarmkarzinome, die mit einer BRAF- oder KRAS-Mutation starten, nicht-klassische Adenome, sondern serratierte Polypen als Krebsvorstufen haben (Abbildung 3 und 4). Hierzu zählen hyperplastische Polypen, traditionelle serratierte Adenome, gemischte serratierte Polypen und sessile serratierte Adenome (Tabelle 3), die alle mit einem hohen Prozentsatz bereits BRAF- oder KRAS-Mutationen zeigen. Die Krebsentstehung setzt dann

weitere genetische Alteration voraus. Letztere treten bei hyperplastischen Polypen meist nicht ein, sodass hyperplastische Polypen nach derzeitiger Einschätzung kein relevantes präkanzeröses Risikopotenzial zugemessen wird. Ein signifikantes Malignisierungsrisiko von bis zu 10 Prozent der Fälle haben allerdings die anderen serratierten Polypenformen, die nun sorgfältig von den hyperplastischen Polypen abgegrenzt werden müssen. Bei diesen sessilen serratierten Adenomen, traditionellen serratierten Adenomen und gemischten serratierten Polypen soll nach der aktualisierten S3-Leitlinie ([www.dgvs.de/media/Leitlinie.pdf](http://www.dgvs.de/media/Leitlinie.pdf)) für das Dickdarmkarzinom die komplette Abtragung und – wegen des bislang ungewissen zeitlichen Malignisierungsablaufs – bereits nach drei Jahren eine Kontrollkoloskopie, wie bei Hochrisikoadenomen, durchgeführt werden.

Anzeige

## Ein bärenstarker Partner!

Die GOÄ-Experten.  
Seit 28 Jahren.

Rufen  
Sie  
uns  
an!

T E L E F O N

089 14310-115

Herr Wieland [www.medas.de](http://www.medas.de)



MEDAS privatärztliche  
Abrechnungsgesellschaft mbH

## Neue molekularpathologische Tumorentitäten

Molekularpathologische Tumorentitäten sind durch einheitliche morphologische, genetische, molekulare und klinische Merkmale gekennzeichnet und können nur aus der Zusammenschau von klinischen- und molekularen Befunden sowie der Morphologie sicher klassifiziert werden. Häufig haben sie eine distinkte Prognose und meist ergibt sich aus der Diagnose eine klare Therapiekonsequenz. In Zukunft werden neue molekularpathologische Entitäten auch bei den häufigen soliden Tumoren interessant und klinisch relevant sein. Erste Beispiele hierfür sind die triple-negativen Tumoren beim Mammakarzinom und die sporadischen Tumoren mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) beim Dickdarmkarzinom. Die triple-negativen Mammakarzinome sind durch eine fehlende Expression von Östrogenrezeptoren, Progesteronrezeptoren und HER-2 gekennzeichnet. Sie erfordern neue Therapieoptionen und umfassen auch die wichtigen familiär gehäuften Mammakarzinome mit BRCA1- oder BRCA2-Mutation.

Dickdarmkarzinome mit MSI-H wurden zunächst bei hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC) beschrieben. Sie kommen jedoch nicht nur als hereditäre Formen, sondern vor allem als sporadische Dickdarmkarzinome vor. Diese sporadischen Dickdarmkarzinome mit MSI-H machen etwa 15 Prozent aller Dickdarmkarzinome aus und entstehen über den Tumorigeneseweg mit serratierten Polypen und einer Dysregulation des RAS-RAF-MAPK-Signalwegs.

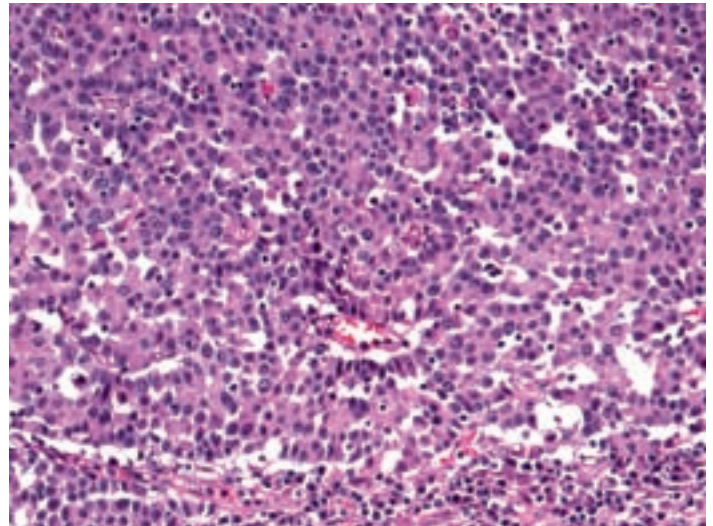


Abbildung 5: Medulläres Dickdarmkarzinom. Undifferenzierte monomorphe Karzinomzellen mit solidem Wachstumsmuster.

In der Gruppe der sporadischen Karzinome mit MSI-H ist das medulläre Karzinom des Dickdarms eine besonders interessante und beispielhafte molekularpathologische Tumorentität (Abbildung 5). Es macht 3,6 Prozent der Dickdarmkarzinome aus und weist in über 90 Prozent der Fälle MSI-H auf. Obwohl das medulläre Karzinom morphologisch einen hohen Malignitätsgrad (G3 oder G4), häufig eine tiefe Infiltration und in 40 Prozent regionäre Lymphknotenmetastasen zeigt, liegt sein Fernmetastasierungsrisiko unter 2 Prozent. Bei einer R0-Resektion des medullären Karzinoms im UICC-Stadium II oder III (Union internationale contre le cancer) werden daher tumorfreie Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 100 Prozent erreicht. Mutmaßlich handelt es sich hier

um den besonderen Typ eines lokoregionären Karzinoms, bei dem die Lymphknotenmetastasen kein Indikator für ein Fernmetastasierungsrisiko sind und für den unsere traditionellen Vorstellungen zur Tumorprogression und Fernmetastasierung nicht zutreffen. Derartige Karzinome erfordern nach einer R0-Resektion und bei Vorlage von Lymphknotenmetastasen keine adjuvante Chemotherapie. Hinzu kommt, dass das Vorliegen von MSI-H nach den biologischen Daten sowie den Ergebnissen klinischer Studien die Unwirksamkeit einer adjuvanten 5-FU-Monotherapie zeigt. Die molekularpathologische Entität des medullären Dickdarmkarzinoms ist daher ein sehr gutes Beispiel für die hohe Therapierrelevanz einer differenzierteren Betrachtung der häufigen soliden Tumoren. Hier wird ein Weg vorgezeichnet, an dessen Ende eine molekularpathologische Subtypisierung der häufigen Organkarzinome steht, die durch ihre Therapierrelevanz einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Krebsbehandlung leisten wird.

*Der Autor erklärt, dass er für die Firmen Amgen, Astra-Zeneca, Lilly, Merck-Serono und Roche Beratungstätigkeiten ausübt und Honorare für Vorträge erhalten hat.*

*Das Literaturverzeichnis kann beim Verfasser angefordert oder im Internet unter [www.blaek.de](http://www.blaek.de) (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.*

*Professor Dr. Thomas Kirchner, Pathologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, Thalkirchner Straße 36, 80337 München, Telefon 089 2180-73601, Fax 089 2180-73604 E-Mail: [thomas.kirchner@med.uni-muenchen.de](mailto:thomas.kirchner@med.uni-muenchen.de)*

### Das Wichtigste in Kürze

- Patienten, deren Dickdarmkarzinom eine KRAS-Mutation zeigt, profitieren nicht von einer zielgerichteten Behandlung mit Antikörpern gegen den EGFR-Rezeptor. Der molekularpathologische KRAS-Mutationstest am Karzinomgewebe liefert einen ersten prädiktiven Biomarker für die individualisierte Therapie des metastasierten Dickdarmkarzinoms.
- Bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ist durch den molekularpathologischen Nachweis von aktivierenden EGFR-Mutationen am Karzinomgewebe eine prädiktive Diagnostik für ein Ansprechen auf die zielgerichtete Behandlung mit Gefitinib möglich.
- Das sessile serratierte Adenom, das traditionelle serratierte Adenom und der gemischte serratierte Polyp sind neu definierte Vorstufen des Dickdarmkarzinoms. Sie sind wegen ihres erwiesenen präkanzerösen Potenzials vollständig abzutragen. Bei ihrem Nachweis soll die Kontrollkoloskopie bereits nach einem Intervall von drei Jahren erfolgen.
- Molekularpathologische Entitäten haben eine klinische sowie therapeutische Relevanz und werden die Klassifikation der häufigen Karzinome verändern, die bisher auf der Basis von lichtmikroskopischen Kriterien beruhen. Ein Beispiel ist das medulläre Dickdarmkarzinom, mit hochgradiger Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) das Merkmale eines lokoregionären Karzinoms mit sehr niedrigem Fernmetastasierungsrisiko zeigt und auf eine 5-FU-Monotherapie nicht anspricht.