

# Pathologie: Diagnose – Prognose – Prädiktion

## Schritte zur individualisierten Therapie

Gieri Cathomas

Kantonales Institut für Pathologie, Liestal

In der Pathologie führt das bessere Verständnis von Ursache und Entstehung von Erkrankungen zu einer stetigen Verbesserung der Diagnostik am Gewebe und an Einzelzellen. Dabei führen manchmal ganz überraschende Befunde zu neuen diagnostischen Möglichkeiten. Nach der Entdeckung des humanen Papillomavirus (HPV) als Ursache des Zervixkarzinoms, was zu der Einführung der ersten wirklichen Krebsimpfung geführt hat und 2008 mit dem Nobelpreis geehrt wurde, stellt sich die Frage, ob noch andere Erreger Tumoren auslösen können. Das Merkelzellkarzinom, ein aggressiver neuroendokriner Tumor der Haut, kommt bei älteren Menschen, aber auch bei immunkompromittierten Patienten vor. Kürzlich wurde gezeigt, dass ein Polyomavirus in rund  $\frac{3}{4}$  der Merkelzellkarzinome nachgewiesen werden kann und dass dieses Virus klonal im Zellgenom der Tumoren eingebaut ist [1, 2]. Das Virus scheint damit eine wichtige pathogenetische Rolle bei diesen Tumoren zu spielen, und der Virusnachweis kann zur Diagnosesicherung herangezogen werden. Ob Polymomavirus-assoziierte Hauttumoren einen anderen klinischen Verlauf zeigen oder gar zukünftig durch einen Impfstoff verhindert werden können, muss aber noch gezeigt werden.

Das Beispiel illustriert, dass besonders bei selteneren Tumoren spezifische Veränderungen, im genannten Beispiel eine Virusinfektion, vor allem aber klar charakterisierte somatische Mutationen Tumoren gut definieren können. Auf der anderen Seite scheint es klar, dass die grosse Mehrzahl häufiger Tumoren, wie Karzinome der Mamma, des Kolorektums oder der Lunge, nur selten eine monogenetische Ursache haben. Sie entstehen durch die Kumulation genetischer Veränderung verschiedener Signalwege des Zellwachstums und des programmierten Zelltodes. Die molekularen Untersuchungen von Dutzenden, aber auch Hunderten oder gar Tausenden von Genen in Form eines Genprofils erlauben eine minutiöse Untersuchung der Genexpression von Tumoren. Diese Genprofile erlauben prognostische und möglicherweise prädiktive Aussagen. Am weitesten fortgeschritten sind solche Untersuchungen beim Mammakarzinom, wo bereits kommerzielle Test erhältlich sind. Unabhängige Untersuchungen haben die prognostische Kraft dieser Tests bestätigt; die Überlappung der tatsächlich untersuchten Gene ist aber überraschend klein [3]! Prospektive Studien sind im Gange, aber es dürfte noch Jahre dauern, bis aussagekräftige Resultate vorliegen. Trotzdem kann bei ausgewählten Patientinnen nach Ausschöpfung der gut etablierten prognostischen Parameter des Mammakarzinoms ein zusätzliches Gen-

profil die Entscheidung einer allfälligen Chemotherapie beeinflussen [4].

Nach wie vor hat die Ausdehnung des Primärtumors, der Befall der lokoregionären Lymphknoten und allfällige Fernmetastasen, wie es die TNM-Klassifikation zusammenfasst, die mit Abstand grösste prognostische Aussagekraft. Mit Interesse wird deshalb die neue TNM-Klassifikation (7. Ausgabe 2009), welche die 6. Ausgabe aus dem Jahre 2002 ersetzen wird, erwartet [5]. Die International Union against Cancer (UICC) hat grosse Anstrengungen unternommen, neue Studien und Expertenvorschläge prognoserelevanter Faktoren für die verschiedenen Tumoren zu berücksichtigen. Dabei werden in der neuen Ausgabe bei sechs Organen wesentliche Einteilungsänderungen vorgenommen, namentlich beim Ösophagus, dem Magen und der Lunge. Ausserdem werden zusätzlich neun Tumoren in die Klassifikation aufgenommen, welche bis anhin nicht nach TNM klassifiziert werden konnten. Dazu gehören die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs, die gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes, aber auch das erwähnte Merkelzellkarzinom.

Beispielhaft sei die neue TNM-Klassifikation der Lunge aufgeführt. Basierend auf den Daten der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) wurden die klinischen Verlaufsdaten von über 100 000 Patienten aus der ganzen Welt, einschliesslich 81 000 nichtkleinzelliger und über 13 000 kleinzelliger Karzinome, berücksichtigt [6, 7]. Die detaillierte Untersuchung dieser Patienten erlaubt es, die Tumorgösse prognoserelevant weiter zu unterteilen, aber auch die Bedeutung von synchronen Zweitumoren neu zu beurteilen (Tab. 1 [↔](#)). Erwähnenswert ist auch die Empfehlung, die TNM-Klassifikation nicht nur bei nichtkleinzelligen, sondern auch bei kleinzelligen Tumoren anzuwenden [8]. Schliesslich sei darauf hingewiesen, dass, um die Vergleichbarkeit der Daten auch in Zukunft zu gewährleisten, die neue Klassifikation erst ab Januar 2010 verwendet werden sollte.

Die Verwendung neuer, gezielter Therapien, namentlich mit monoklonalen Antikörpern und sogenannten kleinen Molekülen, ruft grosse Aufmerksamkeit hervor. Deren hohe Kosten lösen im Lichte steigender Gesundheitsausgaben verständlicherweise immer wieder kontroverse Diskussionen aus. Der Verwendung prädiktiver Marker am Gewebe kommt deshalb eine grosse Bedeutung zu, um eine möglichst hohe Ansprechwahrscheinlichkeit der Therapie zu erreichen. Erfolgsgeschichten



Gieri Cathomas

**Tabelle 1. Gegenüberstellung einiger wichtiger Änderungen zwischen der 6. und 7. Auflage der TNM-Klassifikation von Lungentumoren.**

TNM-Klassifikation von Lungentumoren	6. Auflage (2002)	7. Auflage (2009)
<b>Tumorgrösse</b>		
– ≤2 cm	T1	T1a
– >2 cm bis 3 cm	T1	T1b
– >3 cm bis 5 cm	T2	T2a
– >5 cm bis 7 cm	T2	T2b
– >7 cm	T2	T3
<b>Satellitenknoten</b>		
– im gleichen Lungenlappen	pT4	T3
– ipsilateral im anderen Lungenlappen	M1	T4
– kontralateral	M1	M1a

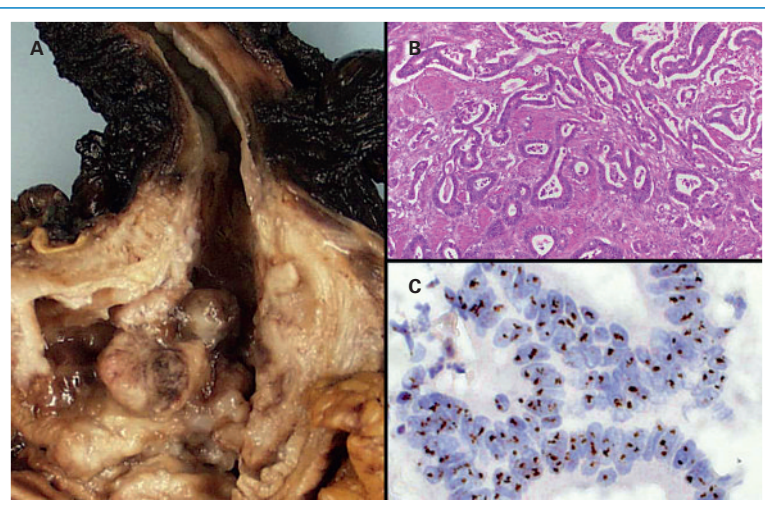
sam [9]. Es ist die Aufgabe der Pathologie, in der rasch wachsenden Zahl von beschriebenen prädiktiven aktivierenden und hemmenden Genveränderungen mit validierten Untersuchungen und unter Mitberücksichtigung der konventionellen Histologie und der Immunhistochemie die Befunde zu erheben, um eine sinnvolle und kosteneffiziente Therapie einzusetzen. Schliesslich ist es wichtig zu untersuchen, ob bestehende prädiktive Marker in anderen Tumoren auf zusätzliche Therapieoptionen hinweisen. So wurde gezeigt, dass in rund 15% der Magenkarzinome eine HER-2-Amplifikation nachgewiesen werden kann (Abb. 1) [10]. Dies rechtfertigt es bei Patienten mit metastasierendem Magenkarzinom, eine HER-2-Untersuchung durchzuführen, um allenfalls eine Therapie mit Trastuzumab in Erwägung zu ziehen.

#### Korrespondenz:

Prof. Gieri Cathomas  
Chefarzt  
Kantonales Institut für Pathologie  
Mühlemattstrasse 11  
CH-4410 Liestal  
[gieri.cathomas@ksli.ch](mailto:gieri.cathomas@ksli.ch)

#### Literatur

- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096–100.
- Schmidt A, Speel E, Willi N, Zsikla V, Baumann M, Haesevoets A, et al. Patterns of MCV in Merkel cell carcinoma (MCC) analyzed by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Virchows Archiv*. 2009;455 (Supplement 1):S9.
- Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560–9.
- Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790–800.
- <http://www.uicc.org>.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*. 2007;2(8):706–14.
- Travis WD. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology*. 2009;54(1):3–11.
- Vallieres E, Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the relevance of TNM in the pathologic staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(9):1049–59.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1160–74.
- Marx AH, Tharun L, Muth J, Dancau AM, Simon R, Yekebas E et al. HER-2 amplification is highly homogenous in gastric cancer. *Hum Pathol*. 2009;40(6):769–77.



**Abbildung 1**

HER-2-Amplifikation im Magenkarzinom.

**A** Operationspräparat eines polypösen Karzinoms der Magenkarдия.

**B** Konventionelle Histologie des mässig differenzierten Adenokarzinoms (H&E; Originalvergrösserung 100x).

**C** Silber-In-situ-Hybridisierung (SISH) des HER-2-Gens: Die schwarzen Signale entsprechen Clustern des amplifizierten HER-2-Gens (Originalvergrösserung 630x).

wie die Hormonrezeptorbestimmung mittels Immunhistochemie oder der Nachweis einer HER-2-Amplifikation durch In-situ-Hybridisierung beim Mammakarzinom unterstreichen die Bedeutung dieser prädiktiven Untersuchungen als Grundlage einer gezielten Therapie. Andere kleine Moleküle oder Antikörper, wie zum Beispiel gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) bei Lungen und kolorektalen Karzinomen, haben die Erwartungen nicht ganz erfüllt und sind nur bei einer umschriebenen Gruppe von Patienten wirk-