

Prognosefaktoren beim Mammakarzinom

Die Prognose dieser Studie untersucht die Dauer des rezidivfreien Intervalls und die Gesamtüberlebenszeit.

Folgende Prognosefaktoren wurden berücksichtigt:

1.klinische Daten 2. histopathologischer Tumorbefund 3.biochemische Marker

1. Klinische Daten

Familienanamnese, Tumorlokalisation, Tumorabgrenzung, Tumorgröße, TNM-Stadien

2. Histopathologischer Befund

Die Tumorgröße ist nur bedingt aussagefähig und erlaubt eine Aussage über das Alter des Tumors. Bei Tumoren unter 1cm treten in 22% der Fälle bereits Lymphknotenmetastasen auf.

Histologische Typen des Mammakarzinoms

- 85-90% duktal - invasives Mammakarzinom
- 5 - 15% lobulär-invasives Mammakarzinom
- 4 - 5% medulläres Mammakarzinom
- 2 - 3% muzinöses Mammakarzinom
- 1% tubuläres Mammakarzinom
- 0,7 % entfallen auf das adenozytische, papilläre, sezernierende und das Mammakarzinom vom metaplastischen Typ

Hinweis: Es treten auch Mischformen auf.

Grundlage für das histologische Grading sind Differenzierungsgrad der Tumorzelle, Kernstruktur, Mitoserate, Kernhyperchromasien sowie die Beurteilung der Lymphknotenmetastasen.

Beim positiven Befund für Lymphknotenmetastasen ist mit Fernmetastasen in der anderen Brustdrüse, Leber, Gehirn oder Knochen zu rechnen. 50% der Fernmetastasen betreffen den Knochen. Sie unter Knochengewebe (Kno.9Metastasen).

Prognose für die 10-Jahres-Überlebensrate: ohne axillären LK-Befall 80%, mit axillären LK-Befall 40%.

3 Biochemische Marker

Diese Marker sind eine geeignete Hilfestellung für:

- das Proliferationsverhalten des Tumors
- Abschätzung des Metastasierungsrisikos
- die Erfassung von Risikogruppen
- die individuelle Therapieplanung

Beispiele für Marker, die am Mammatumorgewebe bestimmt werden:

- EGF – epidermal growth factor und dessen Rezeptor EGF-R
- Kathepsin D
- DNA-Index und S-Phase-Bestimmung
- erb B- Onkogen
- P-Glykoprotein
- HER/HER-2

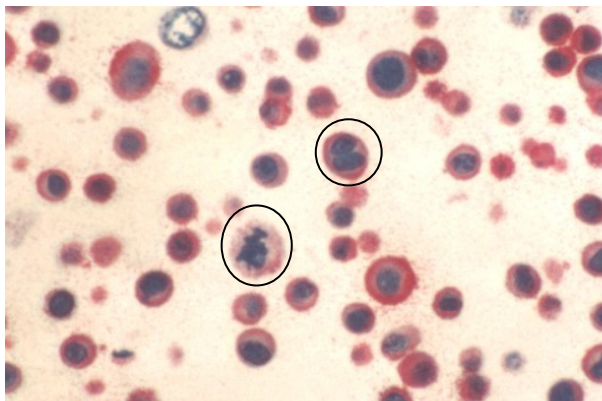
EGF ist ein Wachstumsfaktor

EGF ist für die Proliferation des normalen Mammagewebes notwendig, wirkt aber auch auf Tumorgewebe proliferierend. Es ist ein Peptid aus 53 AS mit mitogener Wirkung. Lokalisiert ist das Onkogens (HER-2) auf Chromosom 17. Tumorzellen besitzen eine hohe Anzahl von Genkopien des Onkogens.

EGF-R

EGF-R ist ein Membranrezeptor für EGF. Das Onkogen HER-2 (c-erbB-2) kodiert EGF-R und ist somit die Grundlage für das Onkogenprodukt EGF-R.

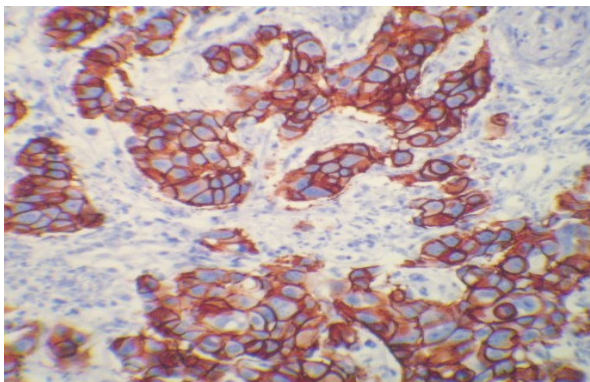
Abb. 1 zytologisches Präparat Mensch, Immunzytologie mit Antikörper gegen EGF-R



alle Zellen sind EGF-R positiv,
verschieden große Zellen mit vielfältiger
Kernstruktur,
Kern-Plasma-Relation zugunsten des
Zellkerns,
Markierung: doppelkernige Zelle und
Mitosefigur

Tumorzellen mit Überexpression des EGF-Rezeptors

Abb. 2 histologisches Präparat der Mamma



EGF-R positive Zellen umgeben von
Bindegewebe
Überexpression des EGF-Rezeptors

Kathepsin

Kathepsin D ist ein unabhängiger Parameter zur Abschätzung der Überlebenszeit. Werte über 70 pmol/mg Tumorzytosolprotein korrelieren mit einer kürzeren 5-Jahres-Überlebensrate. Kathepsin D hilft, diejenigen Frauen als Risikopatienten zu bestimmen, bei denen trotz günstiger Prognose (diploider DNA-Gehalt und positiver Hormonrezeptorstatus) mit einer Metastasierung zu rechnen ist.

Kathepsin D ist eine Protease (Phosphoglykoprotein) und stimuliert das Krebszellwachstum über den Membranrezeptor (Mannose-6-Phosphatrezeptor) oder über enzymatische Beeinflussung von Wachstumsfaktoren. Es erleichtert die Tumordinvasion, indem durch seinen Einfluss Basalmembranen, Kollagen und Bindegewebe abgebaut werden.

Östrogen- und Progesteronrezeptoren (ER und PR)

Das Mammakarzinom zählt zu den hormonabhängigen Tumoren und ist durch hormonelle Maßnahmen therapeutisch beeinflussbar.

Hormon-Rezeptortheorie

Der ER befindet sich im Zellkern, besteht aus 595 AS (MM: 65 000 g/mol) und nimmt das in die Zelle eingetretene Estrogen auf. Daraufhin ändert er seine Konformation und lagert sich an den spezifischen Chromatinbereich für die Synthese des Östrogenrezeptors an. Der ER reguliert somit seine eigene Synthese.

Gleichzeitig reguliert er auch die Synthese des PR, weil dieser vom ER abhängig ist. Weiterhin steuert der ER auch die Bildung von Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren und somit schließlich die Zellproliferation. Der PR wirkt dem ER und der Zellproliferation entgegen.

Der ER ist heterogen im epithelialen Gewebe verteilt. Der Rezeptorgehalt steigt mit zunehmender Hyperplasie im gutartigen Mammagewebe. Beim metastatisierenden Karzinom werden zu 70% ER gefunden. PR sind zu 75% bei ER-positiven Karzinomen nachweisbar und 10% bei ER-negativen Karzinomen.

Generelle Aussage:

Je differenzierter das Karzinom, desto mehr Rezeptoren sind nachweisbar. Je aggressiver das Karzinom, desto weniger Rezeptoren sind nachweisbar. Die Rezeptoren für Östrogen und Progesteron gehören zu den Zellproteinen einer gesunden Drüsenzelle. Das Fehlen der Rezeptoren ist ein Zeichen dafür, dass die Krebszelle nur noch die für eine Zellteilung notwendigen Proteine bildet und keinen Wert auf die natürliche Proteinausstattung legt.

Abb. 3 Drüsenzellen der Mamma, Progesteron-Rezeptoren braun

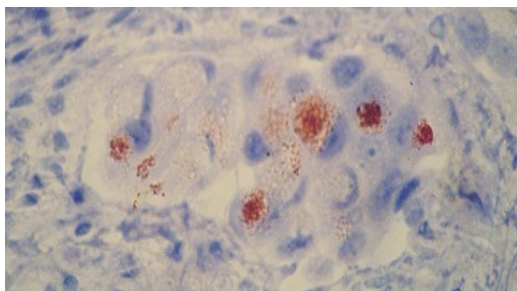
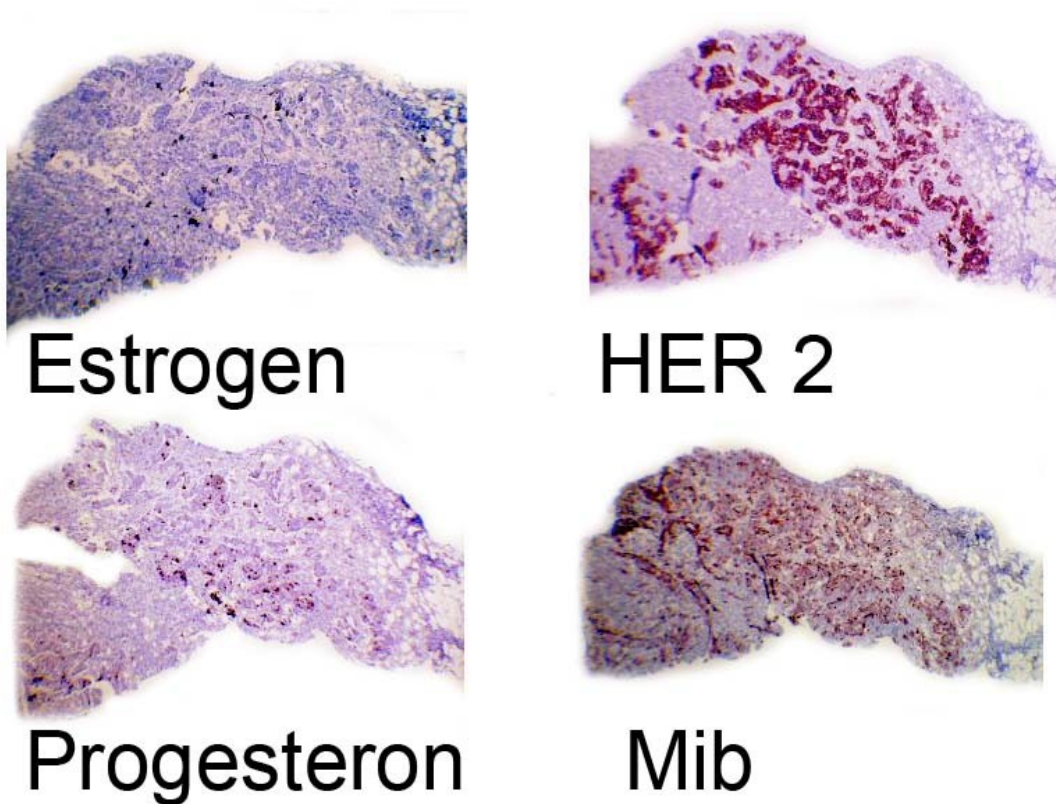
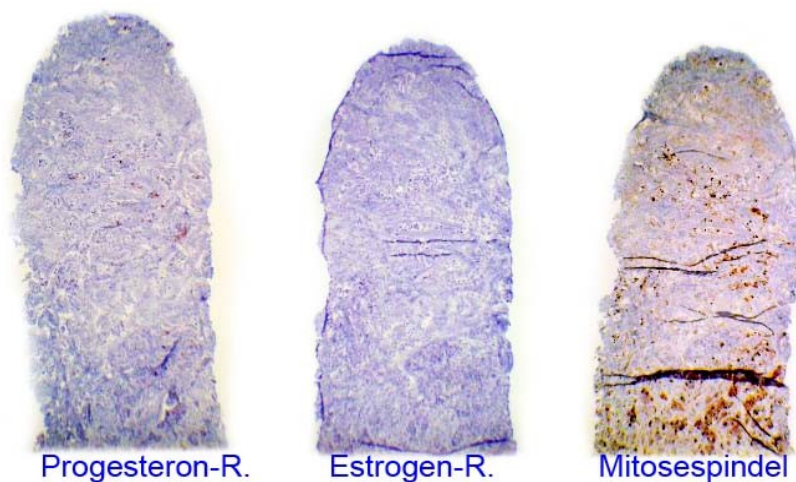


Abb. 4 Stanzbiopsie Mamma



Der geringen Anzahl von Zellen mit Hormonrezeptoren stehen zahlreiche Tumorzellen gegenüber. HER 2 ist das Onkogen für die Expression des EGF-R. Mib positive Zellen befinden sich in der Zellteilung.

Abb. 5 Stanzbiopsie Mamma



Glandula mammaria, Biopsiematerial
Immunhistologie

schwacher Hormonrezeptorenstatus bei gleichzeitig hoher Zellteilungsrate

Abb. 6 Anatomie der Brustdrüse und die zugeordneten pathologischen Strukturen

