

Kolonkarzinom

Moderne (histo-) pathologische Diagnostik

Wolfram Jochum
Institut für Pathologie
Kantonsspital St. Gallen

Kolonkarzinom

Moderne (histo-) pathologische Diagnostik

Agenda

- *Situation 1:* Endoskopische Polypektomie:
Invasives Karzinom in adenomatösem Polyp
- *Situation 2:* Resektion eines bekannten
Kolonkarzinoms
- *Situation 3:* Kolonkarzinom Stadium IV (M1a/b)

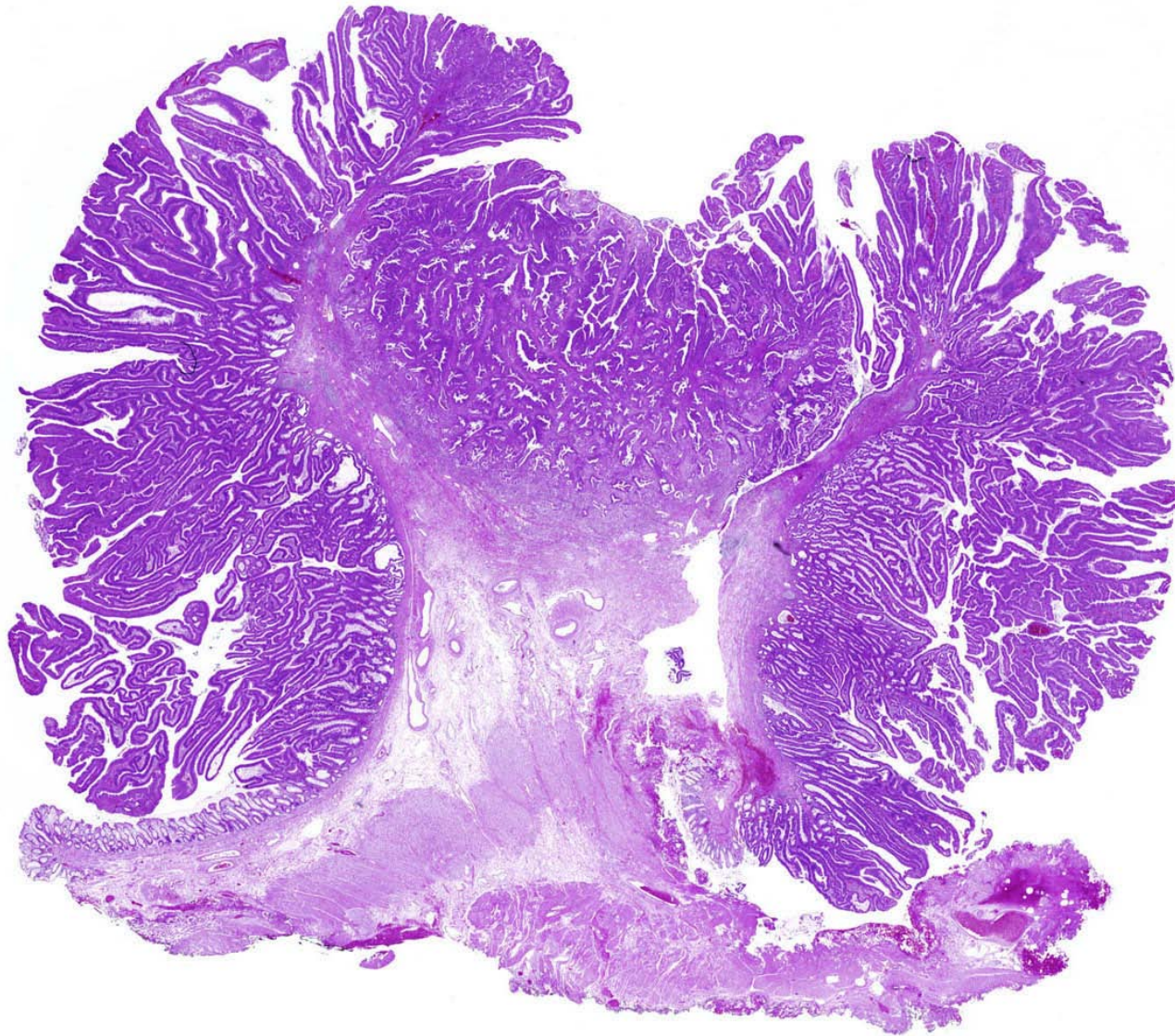
Kolonkarzinom

Moderne (histo-) pathologische Diagnostik

Situation 1:

Endoskopische Polypektomie:

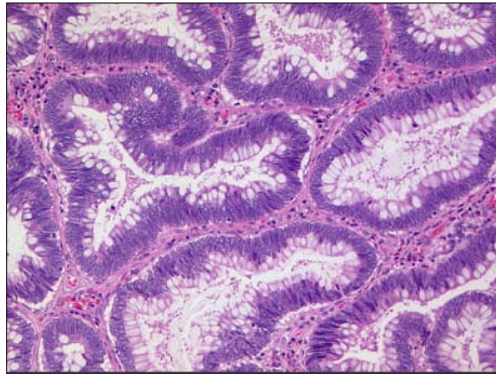
**Invasives Karzinom in
adenomatösem Polyp**



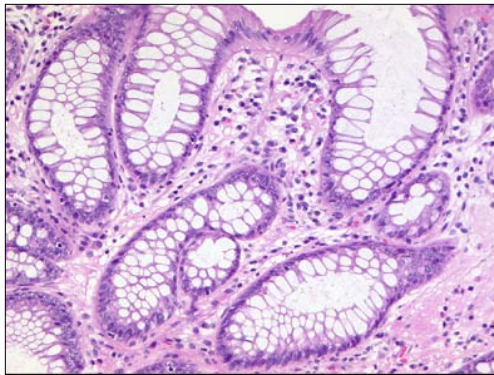
37-jährige Frau, Rektumpolyp

Adenom-Karzinom-Sequenz

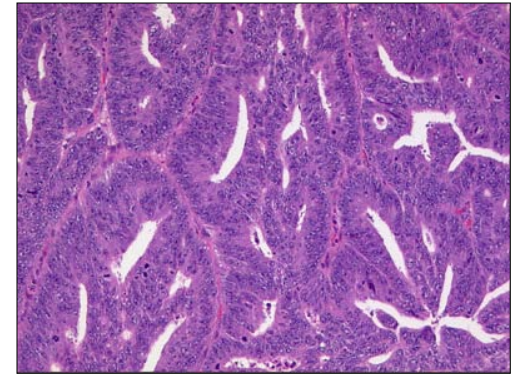
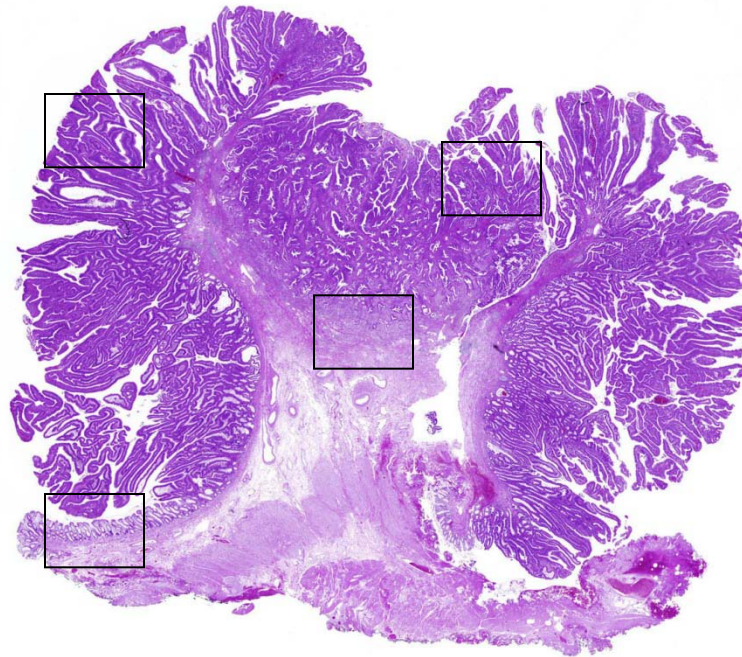
Kolorektales Karzinom



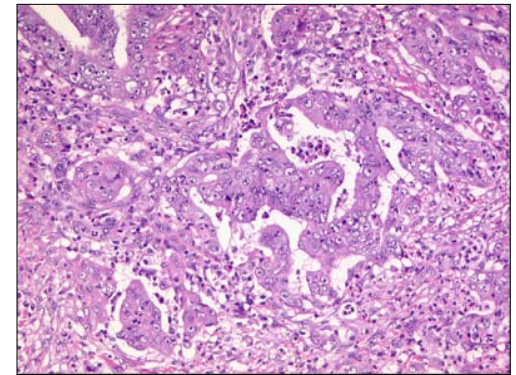
Adenom mit
leichter Dysplasie



normal



Adenom mit
schwerer Dysplasie



invasives Karzinom

Adenom mit Karzinom

(Sog. maligner Polyp)

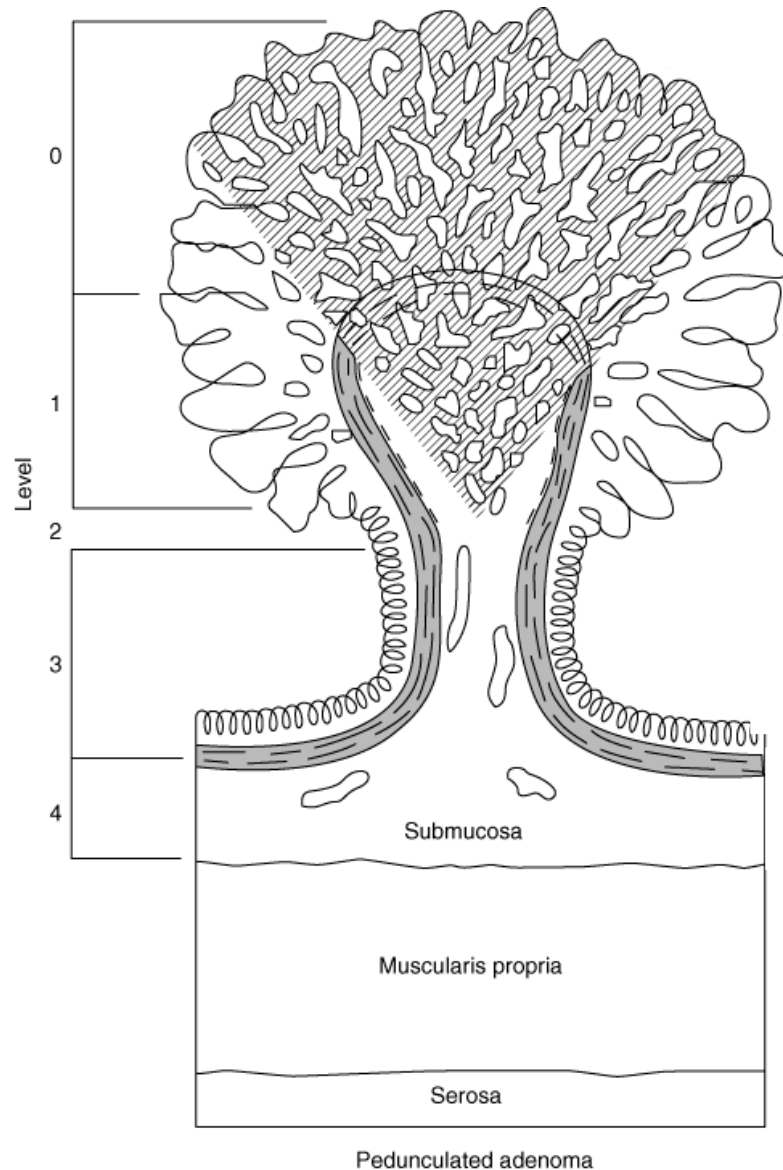
- Karzinom in 0,2-8% der resezierten Adenome
- Villöses Adenom > tubuläres Adenom
- pN+ in 0-20% der pT1-Karzinome

Hochrisiko-Kriterien nach Polypektomie

- Wenig differenziertes Karzinom (G3)
- Siegelringzellige Differenzierung
- Blut- und/oder Lymphgefässinvasion
- Karzinomnachweis im Resektionsrand bzw. Mindestabstand < 1mm



Chirurgische Resektion



pT1-Kolonkarzinom

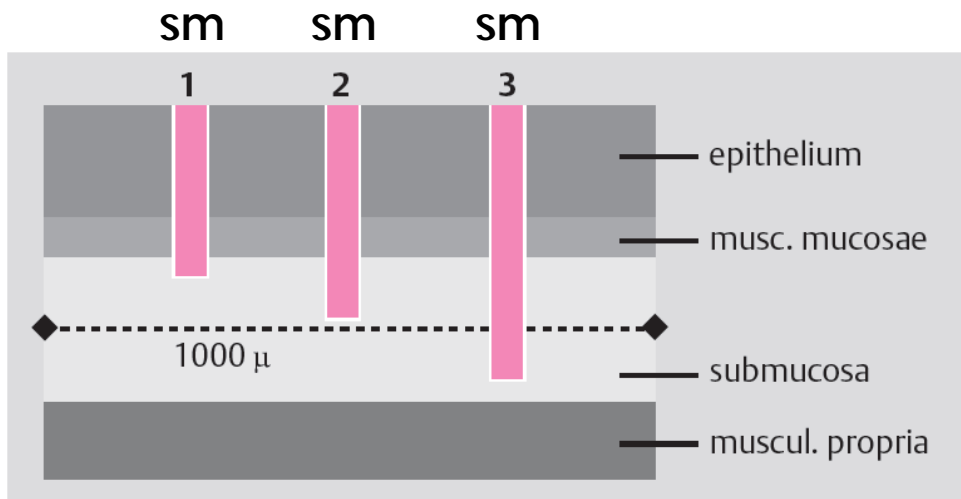
Polypoide Läsion

Haggitt-Level	Infiltration der Submukosa
Level 0	Keine
Level 1	Im Kopfbereich
Level 2	Im Halsbereich
Level 3	Bis in den Stiel
Level 4	Bis tiefer als der Stiel

Haggitt RC et al. *Gastroenterology* 89:328 (1985)

pT1-Kolonkarzinom

Sessile Läsion



Infiltration der
Submukosa

Submukosa- Infiltrationstiefe	Häufigkeit von LK- Metastasen
<1'000 µm (sm1/sm2)	0-6 %
>1'000 µm (sm3)	20 %

Kikuchi R et al. *Dis Colon Rectum* 38:1286 (1995)

Schmiegel W et al. *Z Gastroenterol* 46:1 (2008)

Endoscopic Classification Review Group, *Endoscopy* 37:570 (2005)

Kolonkarzinom

Moderne (histo-) pathologische Diagnostik

Situation 2:

**Resektion eines bekannten
Kolonkarzinoms**

Kolonkarzinom

Prognosefaktoren nach Resektion

Faktoren assoziiert mit schlechter Prognose

pTNM-Stadium

- Tumorstadium (pT4)
- Lymphknotenmetastasen (pN+)
- Fernmetastasen (pM+)

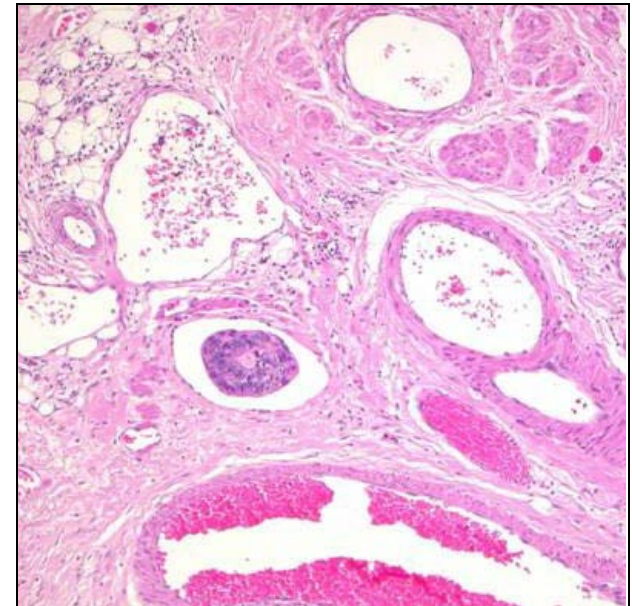
Histologischer Typ

Differenzierungsgrad/Grading (G3)

Gefässinvasion (venös, lymphatisch)

Tumor Budding (hochgradig)

Konfiguration der Tumorgrenze (infiltrativ)

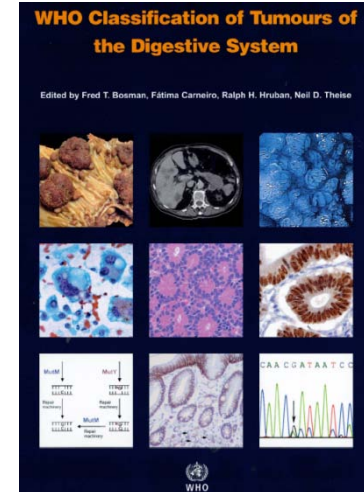


Tumoren des Kolons und Rektums

WHO-Klassifikation (2010)

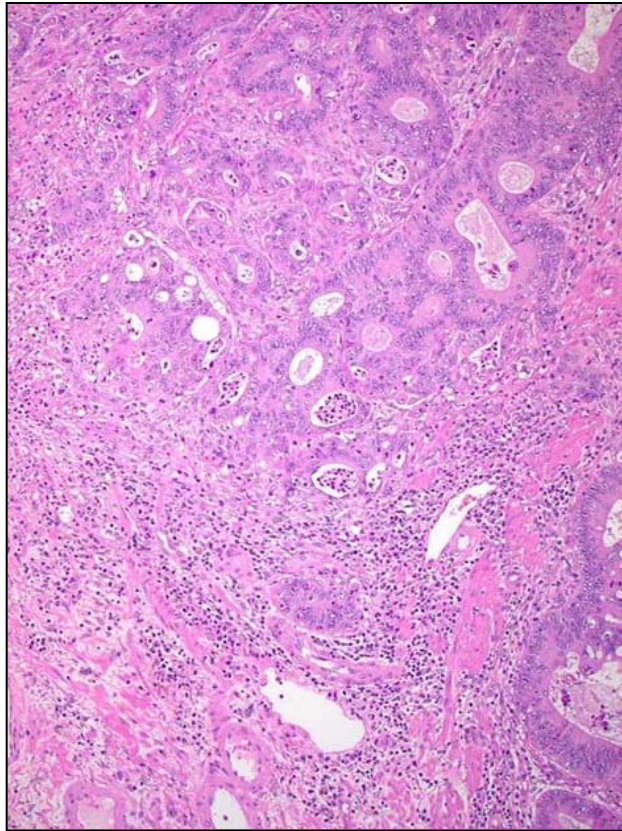
Karzinome

- **Adenokarzinom**
 - Adenokarziom vom kribriformem Komedo-Typ
 - Medulläres Karzinom
 - Mikopapilläres Karzinom
 - Muzinöses Adenokarzinom
 - Serratiertes Adenokarzinom
 - Siegelringzelliges Karzinom
- **Adenosquamöses Karzinom**
- **Spindelzelliges Karzinom**
- **Plattenepithelkarzinom**
- **Undifferenziertes Karzinom**

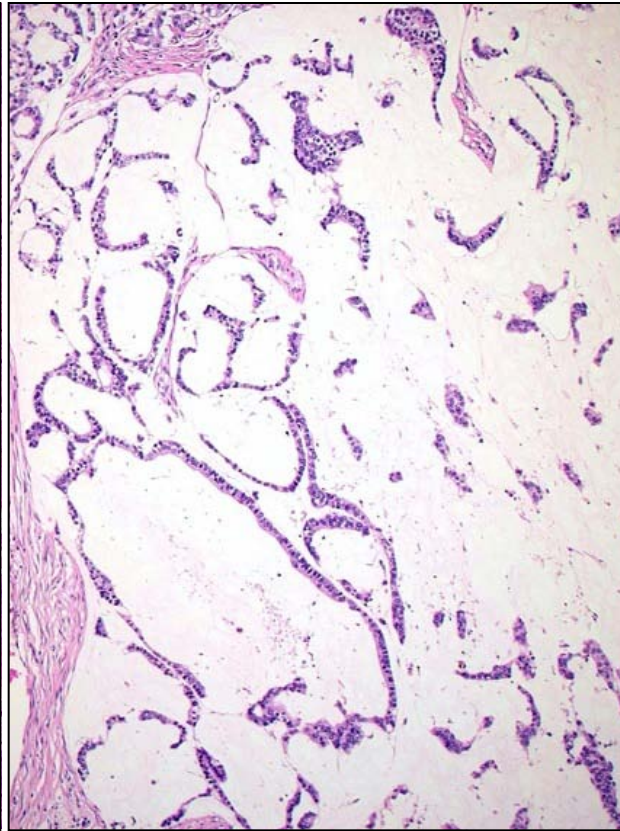


Kolorektales Karzinom

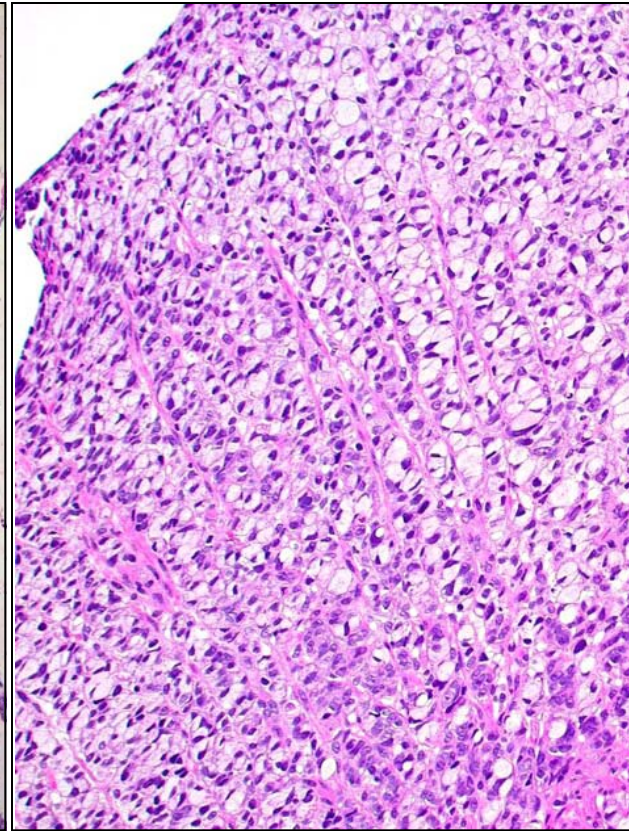
Histologie



Tubuläres



Muzinöses



Siegelring-zelliges

Adenokarzinom

Kolorektales Karzinom

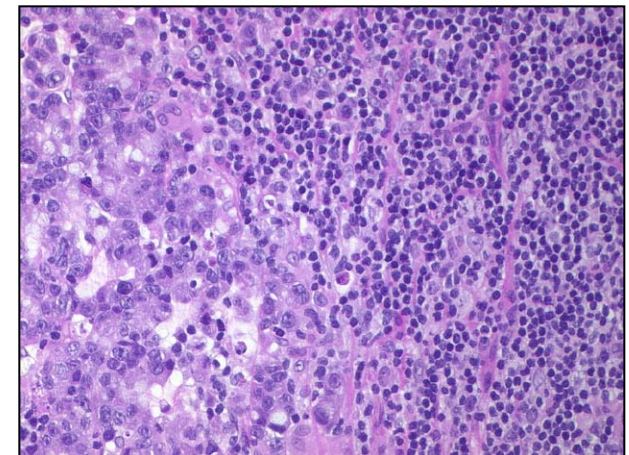
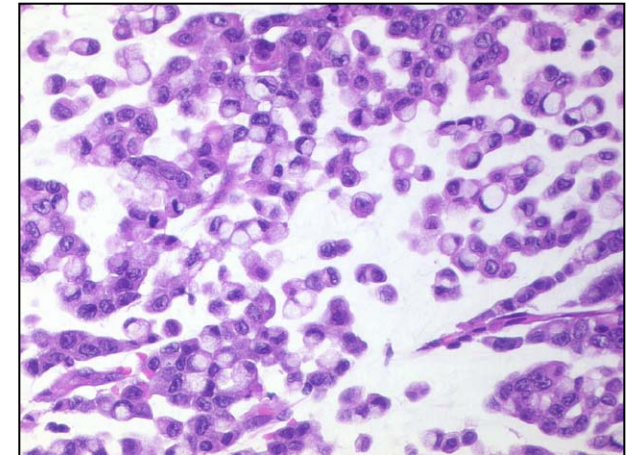
TNM-Klassifikation (7.Auflage, 2010)

Kolon und Rektum	
T1	Submukosa
T2	Muscularis propria
T3	Subserosa, nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
T4a	Perforation des viszeralen Peritoneums
T4b	Andere Organe oder Strukturen
N1a	1 regionärer Lymphknoten
N1b	2-3 regionäre Lymphknoten
N1c	Satellite(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2a	4-6 regionäre Lymphknoten
N2b	7 regionäre Lymphknoten
M1a	Fernmetastase in einem Organ
M2b	Fernmetastasen in mehr als einem Organ oder Peritoneum

Kolonkarzinom

Histopathologische Befunde bei Mikrosatelliten-Instabilität

Merkmals	Hochgradige Mikrosatelliten- Instabilität	Keine Mikrosatelliten- Instabilität
Lokalisation	proximal	
Muzinöser Anteil	22 %	5-7 %
Wenig differenziert (G3)	34-57 %	13 %
Zahlreiche Tumor- infiltrierende Lymphozyten (TIL)	60-70%	3 %

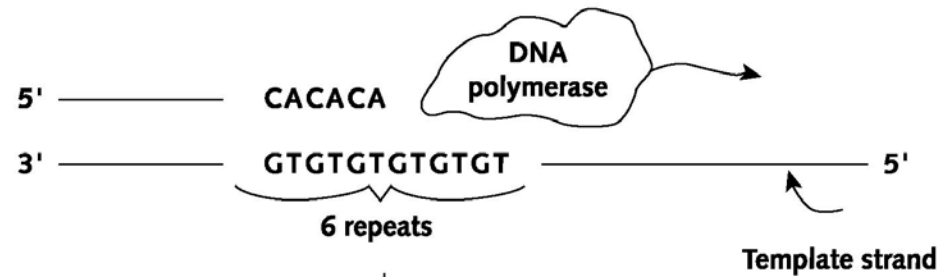


Kolonkarzinom mit
hochgradiger MSI

Mikrosatelliten-Instabilität

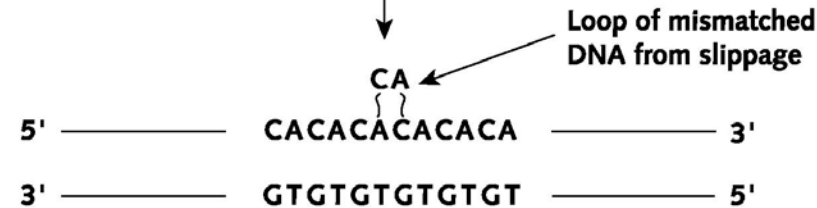
DNA-
Replikation

Mikrosatellit:
Repetitive Sequenz
(1-5 Basenpaare,
15-30 mal)



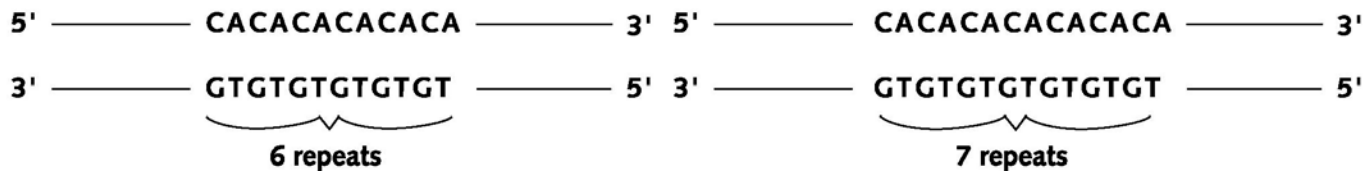
MLH1
MSH2
MSH6
PSM2

DNA-Mismatch-
Reparaturproteine

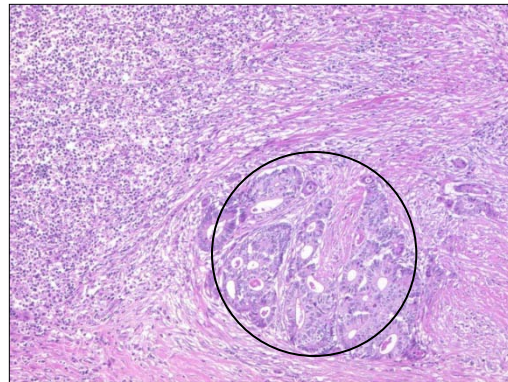


DNA mismatch repair
intact
(MSS)

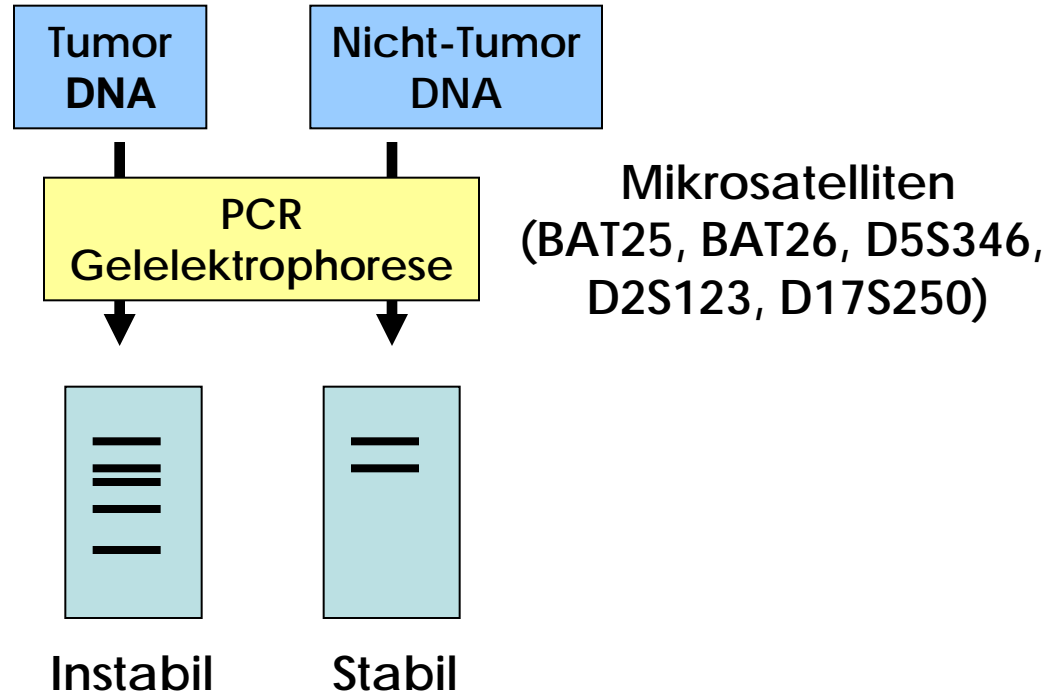
DNA mismatch repair
deficient
(MSI)



Mikrosatelliten-Instabilität Analyse

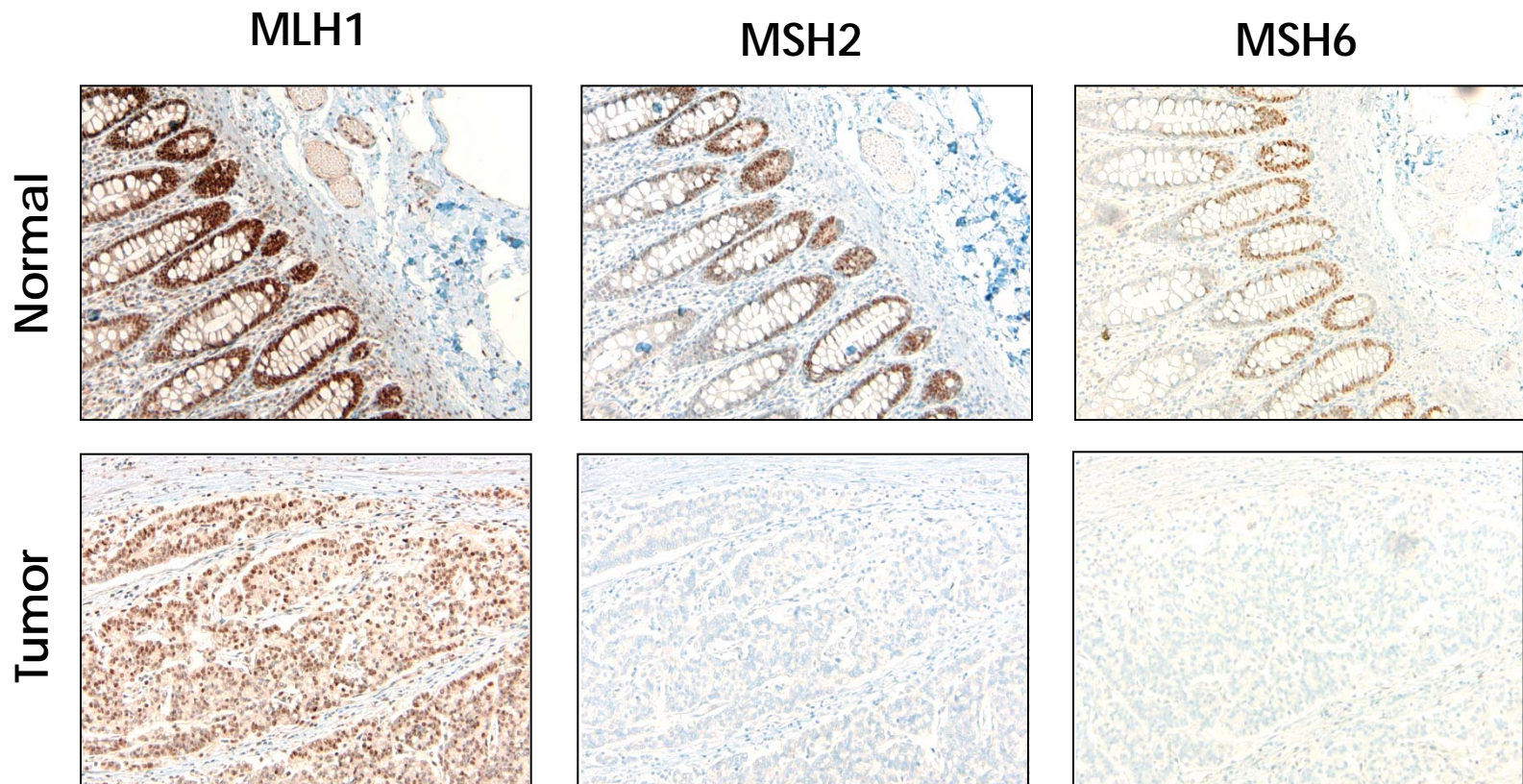


Dissektion
von Karzinomzellen



<i>Instabilität</i>	<i>Interpretation</i>
Kein Marker	Keine Mikrosatelliten-Instabilität
1 Marker	Geringgradige Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-L)
≥ 2 Marker	Hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H)

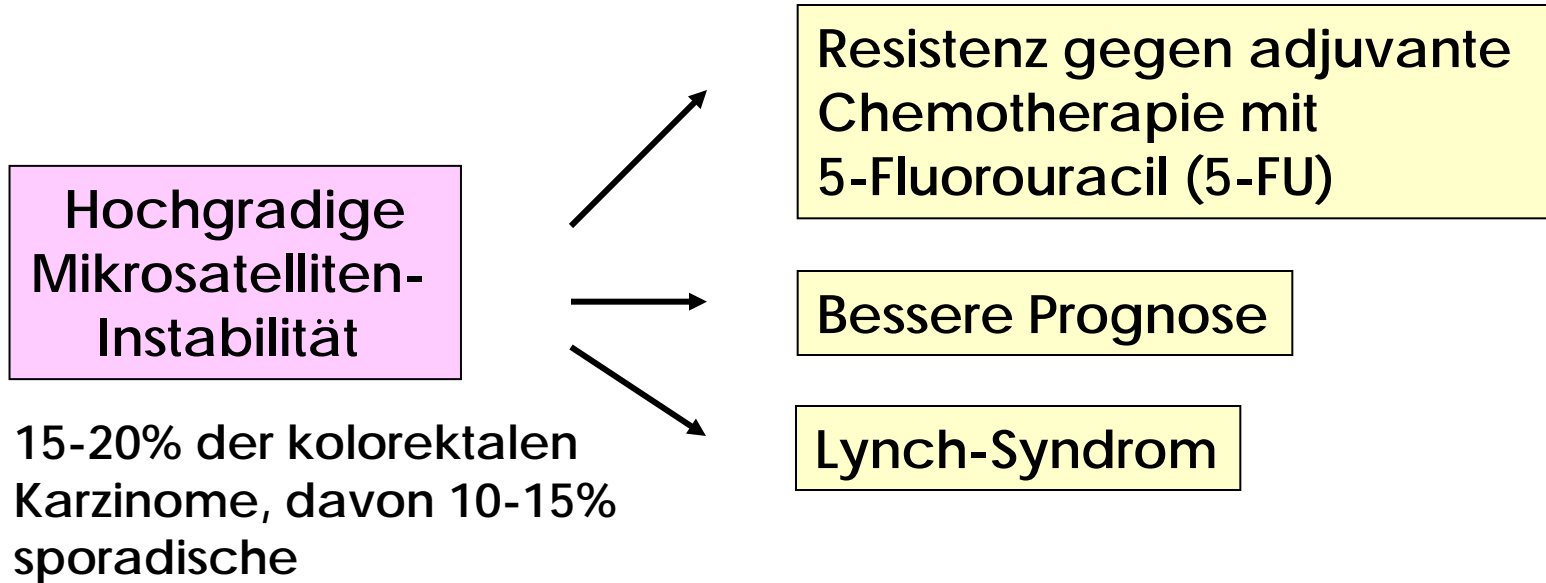
Immunhistochemische Färbung für DNA-Mismatch-Reparaturproteine



Kolorektales Karzinom

Mikrosatelliten-Instabilität bei kolorektalem Karzinom

Klinische Bedeutung



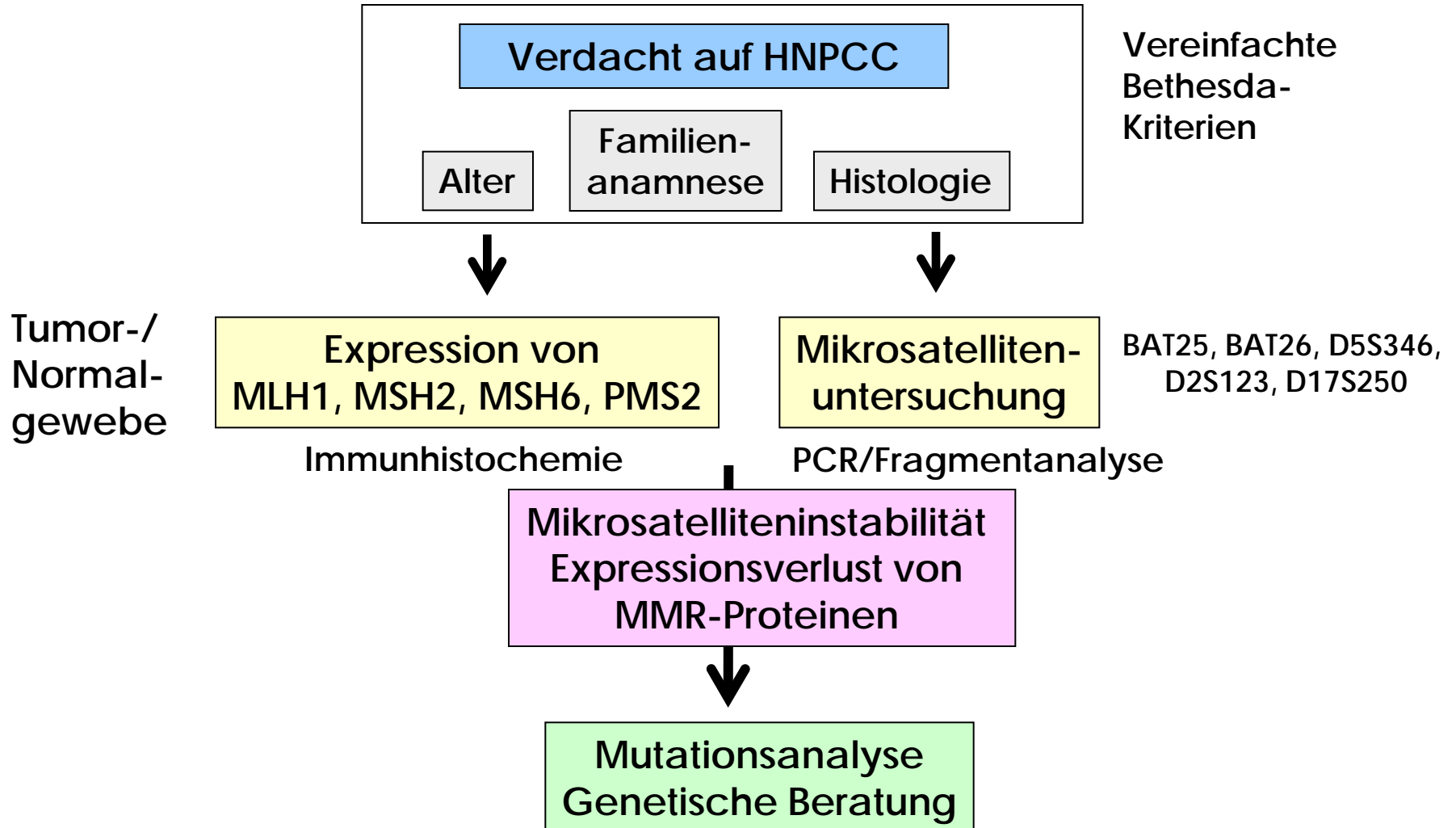
Mechanismen:

- MLH1-Verlust durch Promoterhypermethylierung
- Mutation von DNA-Mismatchreparaturgenen (*hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2*)

Lynch-Syndrom

- *Syn:* Hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polypose (HNPCC)
- Genetisch bestimmte Prädisposition für Tumoren (kolorektales Karzinom, Endometriumkarzinom, Dünndarmkarzinom, Karzinome des Ureters/Nierenbeckens, aber auch in Magen, Pankreas und Gallenwegen)
- 2-3% aller kolorektaler Karzinome
- Mutation/Defekt eines DNA-Mismatchreparatur-Gens: *MLH1* und *MSH2* (>90%), selten *PSM2* und *MSH6* → Mikrosatelliten-Instabilität
- Autosomal-dominante Vererbung

Lynch-Syndrom Diagnostik



Kolonkarzinom

Moderne (histo-) pathologische Diagnostik

Situation 3:

Kolonkarzinom Stadium IV (M1a/b)

Systemtherapie bei Kolonkarzinom

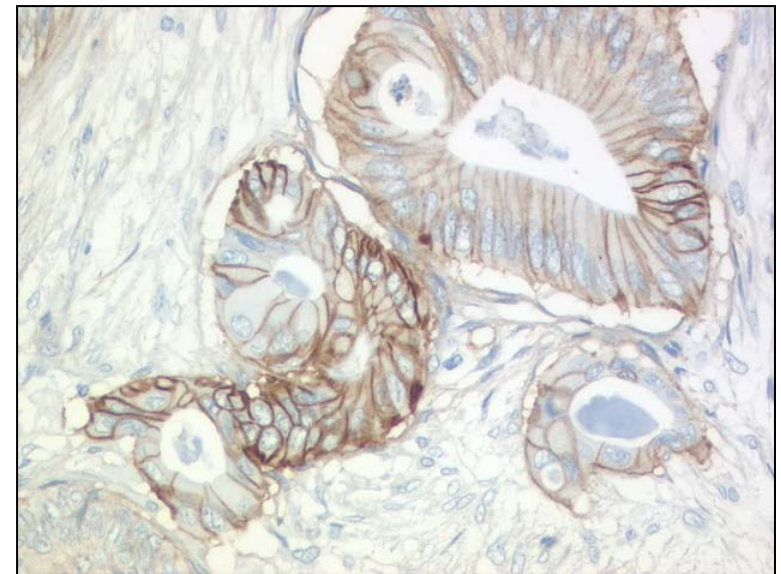
Medikament	Zielstruktur	Wirkungsmechanismus
<i>Zytotoxisch</i>		
5-FU/Folsäure	Thymidylatsynthetase	Hemmung der DNA-Replikation
Oxaliplatin (Eloxatin®)	?	?
Irinotecan (Campto®)	DNA Topoisomerase I	Apoptoseinduktion
<i>Zielgerichtete Therapie</i>		
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF	Hemmung der Angiogenese
Cetuximab (Erbix®)	EGFR	Hemmung der EGFR-Signaltransduktion
Panitumumab (Vectibix®)	EGFR	Hemmung der EGFR-Signaltransduktion

Anti-EGFR-Antikörper

Wirkungsmechanismus

Bindung an EGFR führt zu:

- Hemmung der Proliferation
- Induktion der Apoptose
- EGFR Internalisierung und Degradation
- Hemmung der Angiogenese
- Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität



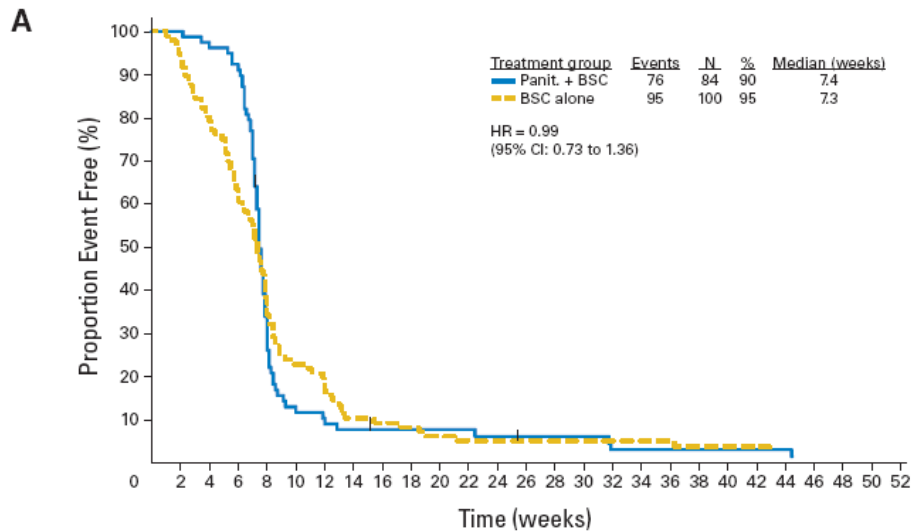
EGFR-Proteinexpression
in bis zu 80% der kolorektalen
Karzinome

Panitumumab bei metastasiertem kolorektalem Karzinom

- Open-label Phase 3 Studie: Panitumumab plus Best supportive care (BSC) vs. nur BSC
- 463 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach Standard-Chemotherapie
- *Endpunkte:* Progressionsfreies Überleben (PFS), objektives Ansprechen, Overall survival
- *Ergebnisse:*

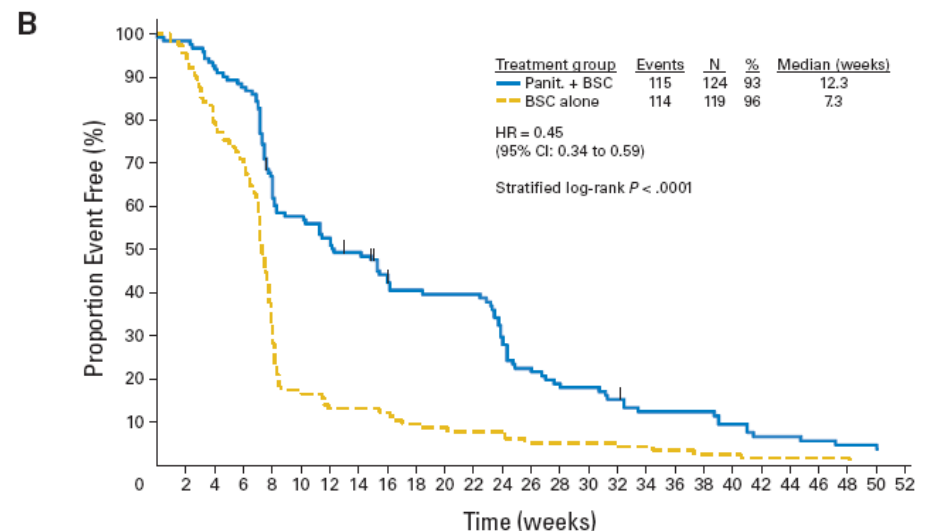
Endpunkt	Pan + BSC	Nur BSC
Mediane PFS	8 Wochen	7.3 Wochen
Mittelles PFS	13.8 Wochen	8.5 Wochen
Objektives Ansprechen	10%	0%
Overall survival	Kein Unterschied	

KRAS Mutation und intrinsische Resistenz gegen EGFR-gerichtete Behandlung (Panitumumab)



No. of patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Panit + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1		
BSC alone	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	

KRAS Mutation

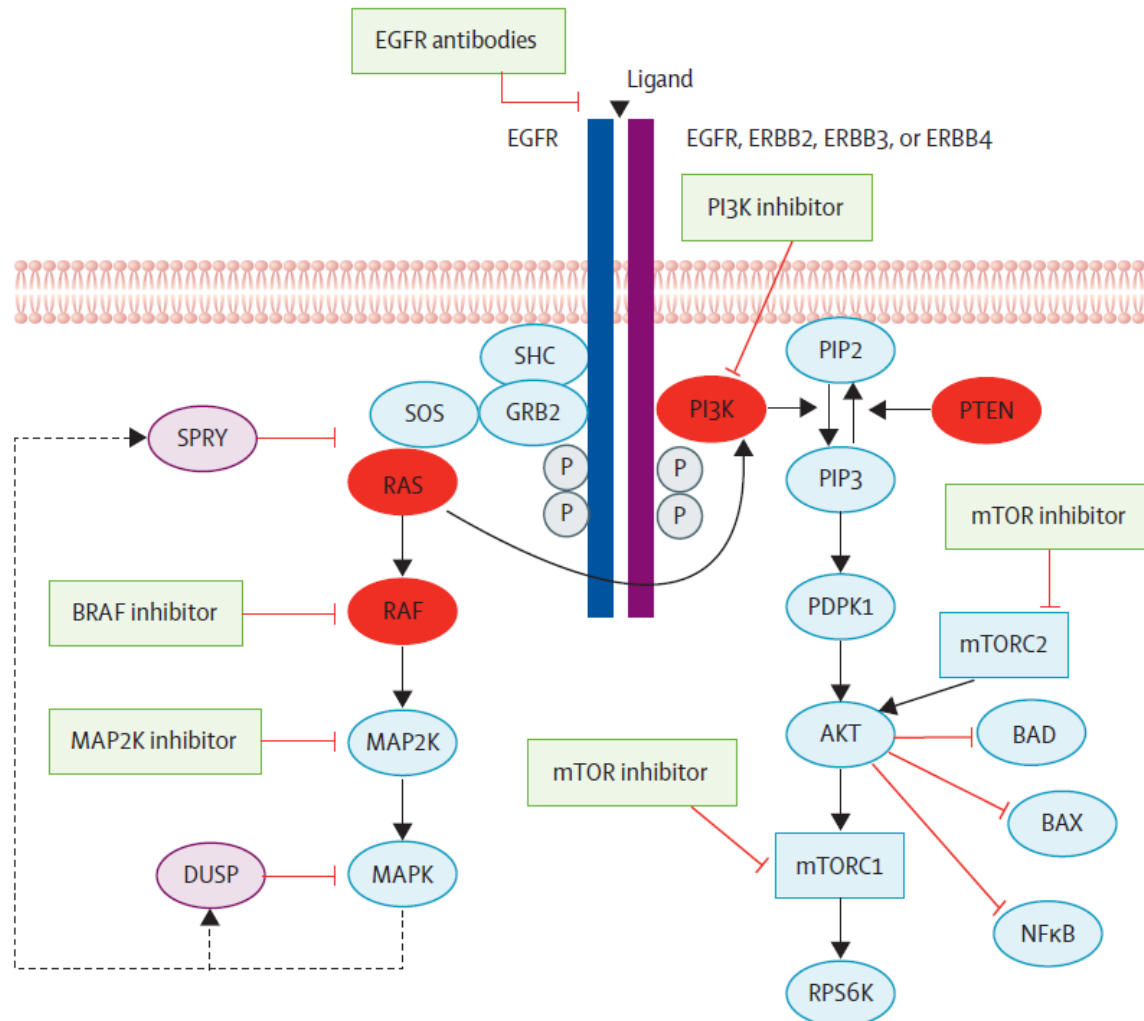


No. of patients at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Panit + BSC	124	119	112	106	80	69	63	58	50	45	44	44	33	25	21	20	17	13	13	13	10	7	7	6	5	5	
BSC alone	119	109	91	81	38	20	15	15	14	11	10	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	1	

Wildtyp KRAS

Amado RG et al. *J Clin Oncol* 26: 1626 (2008)

EGFR-Signaltransduktionsweg



Prädiktive Faktoren einer EGFR-gerichteten Therapie bei kolorektalem Karzinom

Faktor	Nachweis- methode	Häufigkeit	Prädiktiver Wert [#]
EGFR-Proteinexpression	IHC	Bis 80%	Nein ¹
<i>EGFR</i> -Genamplifikation	FISH	25-40%	Ja ²
<i>KRAS</i> -Mutation	PCR	30-54%	Ja ³
<i>BRAF</i> -Mutation	PCR	5-12 %	Ja ⁴

Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern (Cetuximab, Panitumumab)

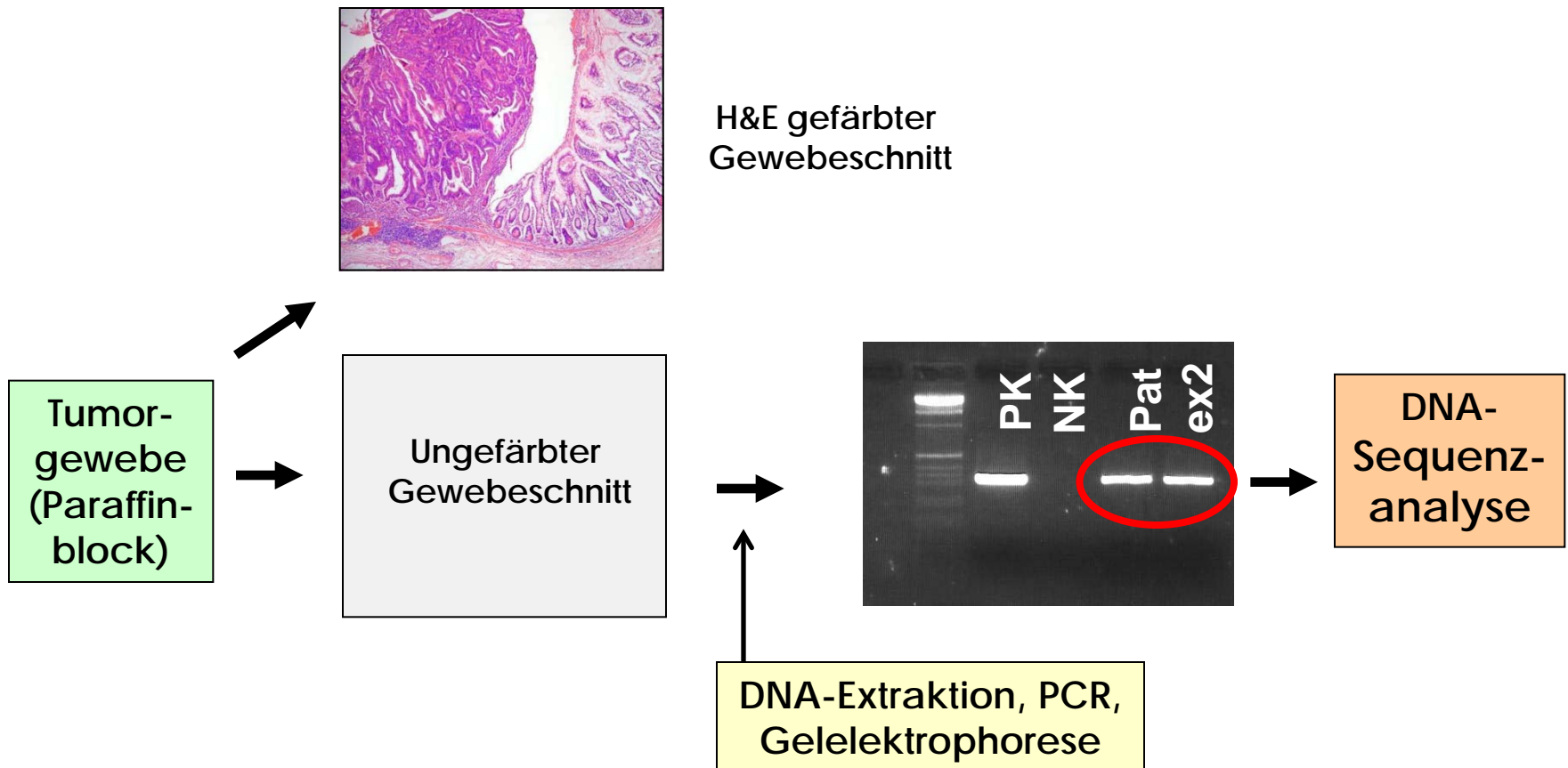
¹ Cunningham D et al. 2004, Chung KY et al. 2005; ² Sartore-Bianchi A et al. 2007;

³ Amado RG et al. 2008, Karapetis CS et al. 2008, De Roock W et al. 2010;

⁴ De Roock W et al. 2010

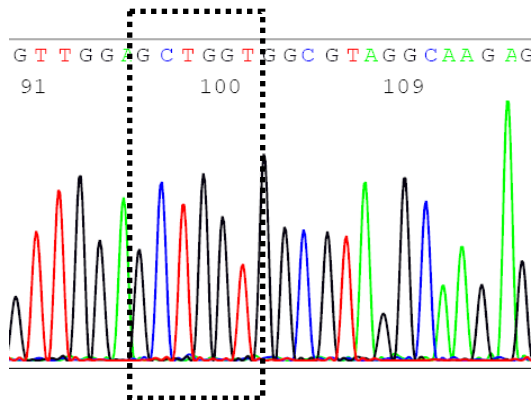
KRAS-Mutationsanalyse

PCR mit direkter Sequenzierung



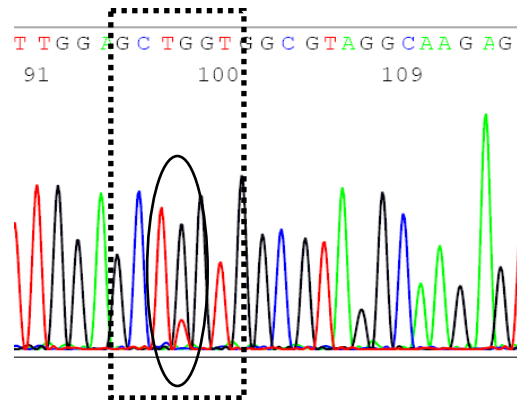
KRAS-Mutationsanalyse Kolonkarzinom

Tumor 1



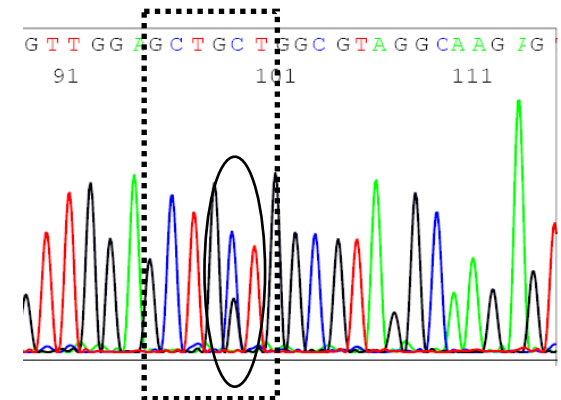
GCT GGT
Wildtyp

Tumor 2



GCT GGT -> GCT TGT
p.G13C
Gly -> Cys

Tumor 3



GCT GGT -> GCT GCT
p.G13A
Gly -> Ala

 Codon 12 and 13

Kolonkarzinom

Die Aufgaben der diagnostischen Pathologie

- Etablierung einer definitiven Diagnose
- Bei Resektaten: Bestimmung des lokoregionären Krankheitsstadiums
- Durchführung von molekularen Zusatzuntersuchungen (*KRAS*-Mutation, Mikrosatelliteninstabilität)
(auch nachträglich an archiviertem Tumorgewebe möglich !)