Zellrezeptoren und Proliferationsmarker beim Mammakarzinom

K.F.		Czerwenka
H.J.		Schön ^a
R.		Zeillinger
E.		Kubista
J.		Spona

I. **Universitäts-Frauenklinik** Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Gitsch) ^aInstitut für Medizinische Chemie der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser)

OA Dr. K. F. Czerwenka, I. **Universitäts-Frauenklinik**, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Einleitung

Die Bestimmung des Rezeptor(Rz)profils für Steroidhormone, Zytokine und Proliferationsmarker am primären Mammakarzinom hat diagnostische, therapeutische und prognostische Relevanz. Immunhistochemisch bestimmten wir den nukleären Östrogen (ER)- und Progesteron (PGR)-Rz., das zytoplasmatische ER-assoziierte Protein (ER-D5), membran-gebundenes c-erbB1(EGF-R), c-her-2 Oncoprotein und den nukleären Zellzyklusmarker Ki-67, um Einblick in das biologische Tumorverhalten zu bekommen.

Patienten und Methodik

Im Rahmen der Gefrierschnitt-Diagnostik wurde an 17 invasiv lobulären (ILC), 12 invasiv intraduktalen (ilDC) und 72 invasiv duktalen Mammakarzinomen (IDC) der Gehalt an Steroid-Rz. und wachstumsregulierenden Zellproteinen durch die indirekte Immunper-oxidase-Technik semiquantitativ bestimmt [1, 2]. An den Epitop-positiven Tumorzellen wurde die Intensität des enzymatischen Reaktionsproduktes (IP), die prozentuelle Tumor-zell-Positivität (PP) mit Hilfe eines Rasterokulars, beurteilt. Als Maß der Tumorzell-Positivität ermittelten wir einen Histoscore ($HS = IP \times PP$) für das nachgewiesene Zell-protein und verglichen diesen mit der Histologie sowie mit dem Differenzierungsgrad (G) des Tumors. Die HS wurden als Wertepaare gegenübergestellt und die Korrelationskoeffizienten mit den Signifikanzen berechnet. Die diagnostische Effizienz des ER-D5 ergab sich aus den Ergebnissen des ER, jene des Ki-67 Proteins [3] aus dem Grading.

Ergebnisse

Die ILC ergaben immunhistochemisch keine erkennbare Differenzierung in den Subtypen. Der ER war in 88,2% , der PGR in 58,8% der Fälle positiv. 50% der Tumorzellen zeigten für den ER eine mäßiggradige (HS 6), 50–80% für den PGR eine mäßig bis starke (HS 6–12) Gen-Expression. Der EGF-R wies in 35,3% der Fälle einen HS von 6–12 auf, in nur 4 Fällen lag eine Koexpression mit den Steroid-Rz. vor. Von den ilDC waren 41,7% ER/PGR, 8,3% ER/EGF-R, PR/EGF-R, ER/PGR und EGF-R positiv. In 4 von 6 Tumoren mit G3 war der EGF-R mäßig bis stark exprimiert, die Steroid-Rz. waren bis auf einen Fall negativ. Die IDC-Subtypen wiesen im immunhistochemischen Verhalten keinen signifikanten Unterschied auf. Von den IDC zeigten

sich 35% für ER/PGR/EGF-R, 40% für ER/ PGR, 10% für PGR/EGF-R und 5% für EGF-R positiv. Einen HS von 6–12 zeigte der ER

Poster

401

und PGR in 50 bis 55%, der EGF-R in 20% der Fälle. c-her-2 war in einem ILC schwach exprimiert (HS 2), in 4 von 5 iLDC und 9 IDC lag ein HS > 6 vor. Die Korrelationskoeffizienten und (Signifikanzen) betrugen für das Wertepaar EGF-R:ER-72,0% (> 99,9%); EGF-R:PGR-41,0% (> 99%); Ki-67:ER-90,3% (> 99,9%); Ki-67: PGR-88,8% (> 99,9%). Die diagn. Effizienz ergab für das ER-D5 95%, für das Ki-67 Protein 98%.

Schlußfolgerungen

Die Bestimmung dieser Markerproteine erlaubt eine Interpretation von postoperativen Risikogruppen. Das Ki-67 Protein ist ein zuverlässiger Marker für den Differenzierungsgrad des Tumors. Da die Bestimmung des ER auf natives Probenmaterial beschränkt ist, kann durch den ER-D5 Nachweis auf Paraffinmaterial indirekt der ER-Status bestimmt werden. Die Immunhistochemie kann auch von „kleinen“ Labors durchgeführt werden. Den biochemischen Assays fehlt die morphologische Kontrollkomponente. Daher können Zellpopulationen mit unterschiedlichem Expressionsmuster nicht erfaßt werden.

Literatur

Denk, H.: Morphologische Nachweismethoden: Methodisches Spektrum (Prinzipien, Mechanismen und Wertigkeit); in Hübner, K. (ed.): Zellrezeptoren und Tumormarker. Stuttgart, New York, Gustav Fischer, pp. 18–27, (1986).

Schön, H., Czerwenka, K., Riedel, Th. et al.: Nachweis und Verhalten von Wachstums-assoziierten Zellrezeptoren in Mammakarzinomen (Kurzfassung). 5. Jahrestagung d. österr. Ges. f. Senologie; 31 (1988).

Gerdes

J.

Lellé

R.

Pickartz

H. et al.: Growth fractions in human breast cancers as determined in situ with monoclonal antibody Ki-67. J. Clin. Path. 39: 977–981 (1986).