

**..., dass Mammakarzinome nach vorangegangenem benignem Brustbefund meist duktal-invasiv und Hormonrezeptor-positiv sind?**

Wenn nach einer histologisch gesicherten gutartigen Brustveränderung sich im Verlauf ein Mammakarzinom entwickelt, dann ist dieses gehäuft duktal-invasiv und in mehr als 80 % der betroffenen Frauen Östrogenrezeptor positiv. Der Anteil an diagnostizierten Mammakarzinomen mit vorangegangener histopathologischer Befundssicherung einer benignen Veränderung ist hoch und beträgt fast 30 %.

Visscher et al. von der Mayo-Klinik untersuchten mögliche Risikofaktoren und analysierten Befunde von Patientinnen, bei denen in den Jahren von 1967 bis 2001 eine benigne Brustveränderung nach einem Tastbefund oder einer bildgebenden Veränderung histopathologisch gesichert worden war. Die Studie umfasst ein Kollektiv von 13 485 Patientinnen mit einem Follow-up von 231 806 Personenjahren. Die Ergebnisse wurden aktuell publiziert (Cancer 2015, doi: 10.1002/cncr.29766).

Bei knapp 10 % aller Frauen (1 273 Patientinnen) wurde innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15.8 Jahren ein Mammakarzinom diagnostiziert. 81 % davon waren invasive Karzinome und davon waren 61 % duktal-invasiv,

13 % gemischt duktal-lobulär und 14 % lobulär-invasiv. Die Standardized Incidence Ratio aus diesen Daten berechnet sich auf 1.64 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1.56 bis 1.74 und zeigt somit eine Erhöhung um mehr als 60 %. Die Zeitintervalle von der Diagnose der benignen Veränderung bis zur Diagnose des Karzinoms waren abhängig von dem Nachweis oder der Abwesenheit von Atypien in der benignen Diagnose. Frauen mit Nachweis von Atypien im benignen Befund entwickelten im Median nach 8.8 Jahren ein Mammakarzinom. Im Gegensatz dazu wurde das Karzinom bei Frauen mit proliferativer Erkrankung ohne Nachweis von Atypien im Median nach 10.9 Jahren diagnostiziert. Das Zeitintervall war mit 11.2 Jahren am längsten bei Patientinnen mit Nachweis von nicht-proliferativen Veränderungen. Bei initialem Nachweis von atypischen Hyperplasien ist das Risiko für die Entstehung eines DCIS erhöht und wurde im Median nach 4.5 Jahren nachgewiesen, während ein invasives Karzinom im Median nach 9.1 Jahren diagnostiziert wurde.

Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zum Alter der Patientinnen. Jüngere Frauen mit einer benignen Brusterkrankung zeigten ein höheres Risiko. Ebenso waren die Tumoreigenschaften und -stadien (Grading, Lymphknotenbefall) von Patientinnen, die zum Zeitpunkt der

gutartigen Diagnose jünger als 45 Jahre alt waren, eher aggressiver und fortgeschrittener.

*Kommentar*

*Die Grosszahl der diagnostizierten Mammakarzinome war mit knapp 84 % Östrogenrezeptor-positiv. Die Gruppe der Patientinnen mit primärem Nachweis von atypischen Hyperplasien zeigte sogar einen Anteil von 91 % mit einem höher als erwarteten kumulativen Mammakarzinom-Risiko von 1 % pro Jahr. Aus diesem Grund wäre für diese Situationen eine Prävention zu prüfen und zu diskutieren.*

*n.h.*

**..., dass die Hochdurchsatz-Methode eine neue Technik zur Analyse von Krebsgenen ist?**

Das Team von R. Rad et al. der Technischen Universität München hat zusammen mit einem Team des Wellcome Trust Sanger Instituts, Cambridge eine neue Methode entwickelt, um gleichzeitig verschiedene Gene in Mäusen zu mutieren. Mit der von Weber et al. im September publizierten neuen Methode ist es möglich, Mutationen an fast jeder beliebigen Stelle im Genom zu erzeugen und damit eines oder mehrere Gene auszuschalten.

Mit diesem Modell kann in erwachsenen Tieren eine Krebsentwicklung

induziert und gegenseitige Beeinflussungen von unterschiedlichen Mutationen analysiert werden. Bei der Karzinomentstehung erfolgen multiple Mutationen in einer Zelle und eine der Schwierigkeiten in der Analyse der Karzinogenese ist die Unterscheidung der entscheidenden Mutationen von den vielen weiteren Mutationen, die keinen Einfluss auf die Krebsentstehung haben müssen. Karzinom-induzierende Gene müssen nicht zwingend mutiert sein, sondern können auch durch Fehlregulation entscheidend mitbeteiligt sein. Diese Faktoren können mittels klassischer Sequenzierung nicht analysiert werden.

Die publizierte neue Technik basiert auf der CRISPR/Cas9-Methode und wurde mit dem Erzeugen von Mutationen in Hepatozyten erwachsener Mäuse demonstriert. Die Methode

erlaubt es an einer ausgewählten Position im Genom eine Mutation zu indizieren und damit gleichzeitig mehrere potentielle Krebsgene in einzelnen Zellen abzuschalten. Eine Vielzahl von Genen kann gleichzeitig untersucht oder ganze Regionen des Genoms analysiert werden. Das Modell kann somit die Züchtung und Analyse von transgenen Tiermodellen ersetzen.

In der aktuellen Publikation werden bis zu 18 Gene mit teilweise bekannten Funktionen in der Entstehung von Leberkrebs analysiert. Mit Hilfe von CRISPR/Cas9 wurden verschiedene Kombinationen dieser Gene in Mäusen ausgeschaltet. Innerhalb weniger Monate entwickelten die Tiere Leber- oder Gallengangskarzinome. Mit den gewonnenen Erkenntnissen konnte nachgewiesen werden, dass die sogenannten ARID-Proteine, die

für die Organisation der Chromosomen mitverantwortlich sind, einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung eines Leberzell-Karzinoms haben. Eine weitere Mutation im TET2-Protein konnte als ursächlich für den Gallengangkrebs in der Maus identifiziert werden. Dieses Ergebnis korreliert nicht mit bekannten Daten zum menschlichen Gallengangkrebs. Beim Menschen ist TET2 nicht mutiert, jedoch mit TET2 in Wechselwirkung tretende andere Proteine. Somit konnte mit diesen Ergebnissen gezeigt werden, dass mit der CRISPR/Cas9 Methode menschliche nicht-mutierte Krebsgene identifiziert werden können, deren Funktion durch andere Ereignisse gestört ist. Dies eröffnet die potentielle Option einer therapeutischen Nutzung [Weber J. et al., Proc Natl. Acad. Sci. (2015); 112(45):13982–7].

*n.h.*