

Sebastian Aulmann  
Dr.med.

### ***c-myc* Onkogen Amplifikationen beim intraduktalen Mammakarzinom**

Geboren am 22.11.1973 in Gießen  
Reifeprüfung am 24.05.1993 in Heidelberg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994/95 bis WS 2000/01  
Physikum am 04.04.1997 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 08.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr.med. H.P. Sinn

*c-myc* zählt zu den wichtigen Onkogenen beim Mammakarzinom, das *c-myc* Genprodukt ist ein Promotor der Zellreplikation als Antwort auf extrazelluläre Signale. Etwa 20-30% aller invasiven Mammakarzinome weisen Amplifikationen des *c-myc* Onkogens auf, die Bedeutung des *c-myc* Onkogens beim intraduktalen Mammakarzinom (DCIS) ist jedoch ungeklärt.

Wir nachuntersuchten anhand einer Serie von 96 reinen intraduktalen Mammakarzinomen die Amplifikation des *c-myc* Onkogens. Die Tumoren wurden histologisch entsprechend der Konsensus-Konferenz von 1997 reklassifiziert und immunhistologisch auf bekannte Prognosefaktoren und andere Onkogenprodukte analysiert. Zur molekulargenetischen Analyse wurden aus den Paraffinblöcken dieser Tumoren Tissue-Mikroarrays hergestellt und mittels Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) auf Amplifikationen der Onkogene *c-myc*, Her2 und bcl-2 untersucht.

Amplifikationen des *c-myc* Onkogens konnten in 19 intraduktalen Mammakarzinomen (20%) nachgewiesen werden. Diese Fälle waren hochsignifikant assoziiert mit dem seltenen mikropapillären Subtyp ( $p=0,0005$ ) des DCIS. Weiterhin waren die DCIS mit *c-myc* Amplifikation charakterisiert durch eine höhere Proliferationsrate ( $p=0,045$ ) und einen größeren Durchmesser ( $p=0,029$ ). Eine Korrelation zwischen *c-myc* Amplifikation und *c-myc* Proteinexpression ließ sich jedoch nicht herstellen.

Die Analyse der Her2 bzw. bcl-2 Kopienzahl mit FISH zeigte in Bezug auf Her2 eine sehr gute Korrelation zur Proteinexpression, Amplifikationen des bcl-2 Gens ließen sich jedoch nicht nachweisen. Die mit einem Morbus Paget der Mamille assoziierten intraduktalen Mammakarzinome wiesen ausnahmslos sogenannte High-Level Amplifikationen (>8 Genkopien) des Her2-Onkogens auf.

Die Analyse der Expression bzw. Überexpression der zusätzlich untersuchten Onkogene bcl-2 und Her2 erlaubte darüber hinaus eine Differenzierung der gesamten Fallserie in zwei Hauptgruppen mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften. Die bcl-2 exprimierenden DCIS waren überwiegend gut bis mittelgradig differenziert, zeigten im Allgemeinen eine Expression der Hormonrezeptoren und eine geringe Proliferationsaktivität. Im Gegensatz dazu waren die Tumoren mit Her2 Aktivierung eher niedrig differenziert, überwiegend Hormonrezeptor-negativ und rascher proliferierend. In dieser Gruppe waren besonders Komedotyp-DCIS und mikropapillär wachsende Tumoren vertreten.

Die Expression bzw. Amplifikation des Her2 Onkogens war statistisch mit der Amplifikation des *c-myc* Onkogens korreliert, bei Co-Aktivierung beider Onkogene fanden sich ungünstigere Proliferationsraten als bei Aktivierung nur eines dieser Onkogene, ein ähnlicher Befund ergab sich auch für die Co-Aktivierung von *c-myc* und *bcl-2*.

Zusammenfassend ist somit die Onkogenamplifikation von *c-myc* beim intraduktalen Mammakarzinom mit ungünstigen biologischen Eigenschaften assoziiert, ähnlich wie bereits beim invasiven Mammakarzinom beschrieben. Insofern kann *c-myc* als ein für das Risikoprofil des intraduktalen Mammakarzinoms wichtiges Onkogen angesehen werden.