



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

**p53 unterdrückt die Bildung von Typ-II-Endometriumkarzinomen im Mausmodell
und ist ein unabhängiger negativer Prognosefaktor bei Patientinnen mit
Endometriumkarzinom**

Wild, P J

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1859-x>

Other titles: p53 suppresses type II endometrial carcinomas in mice and governs endometrial tumor aggressiveness in humans

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-87647>

Conference or Workshop Item

Published Version

Originally published at:

Wild, P J (2013). p53 unterdrückt die Bildung von Typ-II-Endometriumkarzinomen im Mausmodell und ist ein unabhängiger negativer Prognosefaktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom. In: 97. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Heidelberg, 23 May 2013 - 26 May 2013. Springer, 180-188.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-013-1859-x>

p53 unterdrückt die Bildung von Typ-II-Endometriumkarzinomen im Mausmodell und ist ein unabhängiger negativer Prognosefaktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung des weiblichen Genitaltrakts [2]. Gemäß histomorphologischer, klinischer und molekulargenetischer Kriterien werden Endometriumkarzinome in Typ-I- und Typ-II-Tumoren eingeteilt [3]. Wichtigste Tumorentität bei Typ-I-Läsionen ist das endometrioides Endometriumkarzinom, das ca. 80% der malignen Erkrankungen des Endometriums ausmacht und durch eine relativ hohe Überlebensrate charakterisiert ist (5-Jahres-Überlebensrate 85%), was teilweise auf die Diagnosestellung in frühen Krankheitsstadien zurück zu führen ist. Typ-I-Tumoren zeigen häufig Mutationen und Genveränderungen in Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen, wie *PTEN*, *PIK3CA*, *PIK3R1*, *PIK3R2*, *LKB1*, *TSC2* und *KRAS*, was letztlich in einer Aktivierung des PI3K-AKT-mTORC1-Signalwegs resultiert [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Bei Typ-I-Tumoren ist eine Assoziation mit exzessiver Östrogenstimulation beschrieben. Häufig finden sich Mutationen in *CTNNB1* sowie eine Mikrosatelliteninstabilität [3]. Während ca. 50% der wenig differenzierten Typ-I-Tumoren *TP53*-Mutationen aufweisen, zeigen niedriggradige Typ-I-Tumoren sehr selten *TP53*-Mutationen, was darauf schließen lässt, dass der Funk-

tionsverlust des p53-Tumorsuppressors ein spätes Ereignis der Progression von Typ-I-Tumoren darstellt [13].

Typ-II-Endometriumkarzinome entwickeln sich häufig bei älteren Patientinnen. Dabei werden 3 unterschiedliche Subtypen unterschieden:

- seröses Adenokarzinom,
- hellzelliges Adenokarzinom und
- undifferenziertes Karzinom,

wobei jeder Subtyp ca. 5–10% aller Endometriumkarzinome ausmacht [3, 14]. Obwohl Typ-II-Tumoren sehr selten sind, sind sie für ca. die Hälfte aller durch Endometriumkarzinome verursachten Todesfälle verantwortlich, infolge ihres invasiven und metastatischen Potenzials. Karzinosarkome (frühere Bezeichnung: maligner Müllerscher Misch tumor) stellen 1–3% der malignen Endometriumkrankungen dar und weisen sowohl eine maligne epitheliale als auch mesenchymale Komponente auf. Diese Tumoren entstehen meistens auf Grund einer Dedifferenzierung hochgradiger Typ-I- bzw. Typ-II-Tumoren und weisen einen hochaggressiven klinischen Verlauf mit schlechter Prognose der Patientinnen auf [15, 16]. Typ-II-Endometriumkarzinome und Karzinosarkome sind im Gegensatz zu Typ-I-Läsionen mit anderen genetischen Veränderungen assoziiert. Mutationen in *PTEN* und *KRAS* sowie

eine Mikrosatelliteninstabilität sind seltene Ereignisse bei Typ-II-Karzinomen [4, 10, 13]. Im Gegensatz dazu gibt es Hinweise darauf, dass v. a. die *TP53*-Mutation ein frühes Ereignis im Rahmen der Tumorentstehung darstellt. *TP53*-Mutationen lassen sich in über 95% der serösen Endometriumkarzinome nachweisen [17, 18]. Seröse Adenokarzinome des Endometriums entstehen auf der Grundlage einer Vorläuferläsion, der endometrialen glandulären Dysplasie (EmGD), die schließlich über das nichtinvasive, endometriale, intraepitheliale Karzinom (EIC) in ein infiltratives wachsendes Adenokarzinom fortschreitet [17, 18, 19, 20]. Circa 50–75% der Vorläuferläsionen weisen *TP53*-Mutationen auf [21, 22, 23, 24]. Zellnester mit starker p53-Immunreaktivität lassen sich selten auch in morphologisch normalen Endometriumdrüsen nachweisen, was darauf schließen lässt, dass die *TP53*-Mutation das früheste Ereignis bei der Entstehung des serösen Adenokarzinoms darstellt [21, 24]. *TP53*-Mutationen lassen sich gehäuft auch in hellzelligen Adenokarzinomen des Endometriums [25, 26, 27] und im Karzinosarkom [15, 16, 28, 29, 30, 31] nachweisen. Im Gegensatz zu Typ-I-Tumoren sind Typ-II-

Teile dieser Arbeit entsprechen der bereits 2012 publizierten Originalarbeit des Autors in *EMBO Molecular Medicine* [1].

Hier steht eine Anzeige.



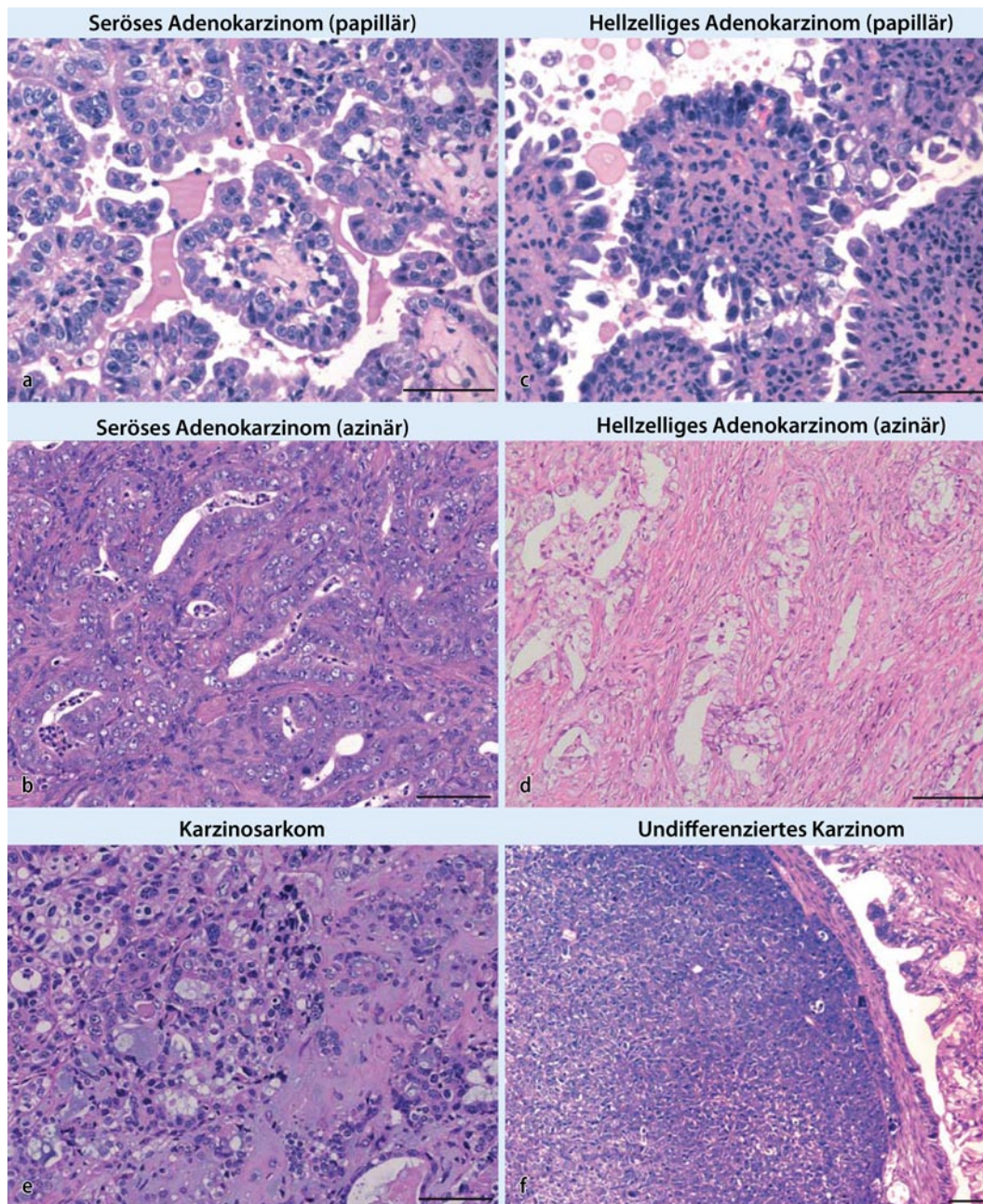


Abb. 1 ◀ Beispiele für Typ-II-Endometriumkarzinome in 14–16 Monate alten *Ksp1.3-Cre; Trp53^{fl/fl}*-Knockoutmäusen. Seröses Adenokarzinom mit **a** papillärem und **b** azinärem Wachsmuster. Hellzelliges Adenokarzinom mit **c** papillärem und **d** azinärem Wachsmuster. **e** Karzinosarkom mit gemischter hellzelliger und (heterologer) chondrosarkomatöser Komponente. **f** Undifferenziertes Karzinom. (Mit freundl. Genehmigung von John Wiley & Sons Inc.)

Tumoren also häufig durch frühe *TP53*-Mutationen charakterisiert.

Analyse eines Mausmodells mit spezifischer *Trp53*-Deletion

Das Cre/loxP-Rekombinationssystem wurde in den 1980er Jahren entwickelt und ermöglicht das gezielte Entfernen von DNA-Sequenzen in lebenden Organismen. Einzelne Zell- oder Gewebearbeiten können mit dieser Technik spezifisch genetisch modifiziert werden, während andere Gewebe unberührt bleiben [32,

33]. Das Trans-Gen *Ksp1.3-Cre* führt im Mausmodell zu einer Expression der Cre-Rekombinase unter der Kontrolle des cadherin-16 (*Cdh16*- oder *Ksp1.3*)-Promoters im Nierenepithel und in den embryonalen Vorläuferstrukturen, aus denen sich die meisten Epithelien des adulten Urogenitalsystems ableiten [34, 35]. Die *Ksp1.3-Cre*-Aktivität führt im Uterus zu einer heterogenen Gendeletion (Mosaik) in luminalen und glandulären Epithelzellen des Endometriums [34]. Durch die gezielte Kreuzung von *Trp53^{fl/fl}*-Mäusen [36], bei denen sowohl im Intron 1 als auch In-

tron 10 des *Trp53*-Gens loxP-Stellen vorhanden sind, mit Mäusen, die das *Ksp1.3-Cre*-Trans-Gen exprimieren, sollte ein konditionales Knockout (kKO)-Mausmodell für Typ-II-Endometriumkarzinome hergestellt werden (*Trp53^{Δ/Δ}*). Ab einem Alter von mindestens einem Jahr fanden sich in 16 von 19 *Trp53^{Δ/Δ}*-Mäusen insgesamt 26 unterschiedliche Endometriumläsionen (■ **Abb. 1a–f**).

Die 3 typischen histologischen Subtypen (serös, hellzellig, undifferenziert) des Typ-II-Endometriumkarzinoms und auch der Karzinosarkome konnten

mit hoher Frequenz nachgewiesen werden. Einzelne Mäuse wiesen dabei teilweise multiple und distinkt voneinander abgrenzbare Tumoren mit unterschiedlicher Histomorphologie auf. Zwölf Tumoren entstanden überwiegend intraluminal, mit papillärem Wuchsmuster und Charakteristika eines serösen, hellzelligen oder gemischten serösen und hellzelligen Adenokarzinoms. Im Gegensatz dazu fanden sich 11 Tumoren, die von der glandulären Komponente des Endometriums auszugehen schienen mit azinärem Wachstum und ebenfalls seröser oder hellzelliger Morphologie. Bei 3 Mäusen fand sich ein Karzinosarkom mit gemischter hellzelliger Adenomkarzinomkomponente, kombiniert mit einem Chondrosarkom (■ **Abb. 1e**) oder einer rhabdomyosarkomatösen Komponente. Auch ließen sich 2 undifferenzierte Karzinome finden (■ **Abb. 1f**). Die Karzinosarkome und undifferenzierten Karzinome hatten dabei bereits das extrauterine Weichgewebe infiltriert; bei einer Maus fanden sich bereits eine Peritonealkarzinose sowie Leber- und intestinale Metastasen.

Identifizierung von Vorläuferläsionen in *Trp53^{Δ/Δ}*-Mäusen

Bei der Analyse des nichttumörösen Endometriums von Mäusen mit Typ-II-Endometriumkarzinomen konnte eine Reihe von Vorläuferläsionen in der endometrialen Schleimhaut nachgewiesen werden. Insgesamt fanden sich 26 makroskopisch sichtbare Tumoren in 16 Mäusen, wobei im einzelnen 169 bzw. 191 Läsionen mit endometrialer glandulärer Dysplasie (EmGD) im glandulären Epithel bzw. Deckepithel nachgewiesen wurden. Die EmGD stellt allgemein die früheste morphologisch erkennbare Vorläuferläsion seröser Adenokarzinome beim Menschen dar [20, 37]. Die EmGD-Läsionen im *Trp53^{Δ/Δ}*-Mausmodell waren histologisch identisch mit der EmGD beim Menschen und sind durch vergrößerte, hyperchromatische Zellkerne, prominente Nukleolen, Kernansammlungen („nuclear crowding“) und den Verlust der basalen Zellkernlokalisierung charakterisiert (■ **Abb. 2b**). Das

Pathologe 2013 · 34:180–188 DOI 10.1007/s00292-013-1859-x
© John Wiley & Sons Inc.

P.J. Wild

p53 unterdrückt die Bildung von Typ-II-Endometriumkarzinomen im Mausmodell und ist ein unabhängiger negativer Prognosefaktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Zusammenfassung

Typ-II-Endometriumkarzinome sind hoch aggressive Tumoren, die häufig mit einer Inaktivierung des Tumorsuppressor-Gens *TP53* assoziiert sind. In einem Mausmodell mit endometriumspezifischer Deletion des *Trp53*-Gens zeigten sich anfangs dysplastische Veränderungen am Mausendometrium, identisch den bekanntesten Vorläuferläsionen des Typ-II-Endometriumkarzinoms beim Menschen. Im weiteren Verlauf fanden sich bei diesem Mausmodell in einem hohen Prozentsatz auch Endometriumkarzinome, entsprechend den gängigen Subtypen des Typ-II-Endometriumkarzinoms. Der mTORC1-Signalweg war dabei sowohl in den Vorläuferläsionen als auch in invasiven Karzinomen häufig aktiviert. Dies lässt auf eine Kooperation dieses Signalwegs mit der *Trp53*-Defizienz im Rahmen der Tumorentstehung schließen. Analog dazu konnte bei der Analyse von 521 humanen Endometriumkarzinomen eben-

falls häufig eine Aktivierung des mTORC1-Signalwegs in Typ-I- und -II-Endometriumkarzinomen nachgewiesen werden. Die Aktivierung des mTORC1-Signalwegs sowie die p53-Überexpression und/oder *TP53*-Mutation waren unabhängige negative Prognosefaktoren bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom. Offenbar spielen molekulare Veränderungen in p53 und dem mTORC1-Signalweg zwar eine unterschiedliche Rolle bei der Entstehung der verschiedenen Subtypen des Endometriumkarzinoms, die Kombination aus p53-Inaktivierung und mTORC1-Signalwegaktivierung ist aber – unabhängig vom Subtyp – eine gemeinsame pathogenetische Eigenschaft fortgeschrittener und aggressiver Endometriumtumoren.

Schlüsselwörter

Serös · Hellzellig · Cre-loxP · mTORC1-Signalweg · Tumor

p53 suppresses type II endometrial carcinomas in mice and governs endometrial tumor aggressiveness in humans

Abstract

Type II endometrial carcinomas are a highly aggressive group of tumor subtypes that are frequently associated with inactivation of the *TP53* tumor suppressor gene. We show that mice with endometrium-specific deletion of the *Trp53* gene initially exhibited histological changes that are identical to known precursor lesions of type II endometrial carcinomas in humans and later developed carcinomas representing all type II subtypes. The mTORC1 signalling pathway was frequently activated in these precursor lesions and tumors, suggesting a genetic cooperation between this pathway and *Trp53* deficiency in tumor initiation. Consistent with this idea, analyses of 521 human endometrial carcinomas identified frequent mTORC1 pathway activation in

type I as well as type II endometrial carcinoma subtypes. The mTORC1 pathway activation and p53 expression or mutation status each independently predicted poor patient survival. We suggest that molecular alterations in p53 and the mTORC1 pathway play different roles in the initiation of the different endometrial cancer subtypes but combined p53 inactivation and mTORC1 pathway activation are unifying pathogenic features among histologically diverse subtypes of late stage aggressive endometrial tumors.

Keywords

Serous · Clear cell · Cre-loxP · Signalling pathway, mTORC1 · Tumor

endometriale intraepitheliale Karzinom (EIC) gilt beim Menschen als Vorläuferläsion des serösen Adenokarzinoms und entwickelt sich aus der EmGD [38, 39]. Das seröse EIC ist spezifisch mit serösen Adenokarzinomen aber auch mit hellzelligen Adenokarzinomen des Endometriums vergesellschaftet [27, 38]. Histologisch weist das EIC eine oder meh-

rere Zellschichten maligner Zellen mit pleomorphen Zellkernen und reichlich Mitosefiguren auf, entsprechend Zellen eines hochgradigen Karzinoms [39]. Im *Trp53^{Δ/Δ}*-Mausmodell fanden sich zahlreiche EIC-Läsionen (46 im Bereich der Endometriumdrüsen, 54 im Bereich des luminalen Deckepithels). Auffällig waren die extensiven Kernatypien und das Vor-

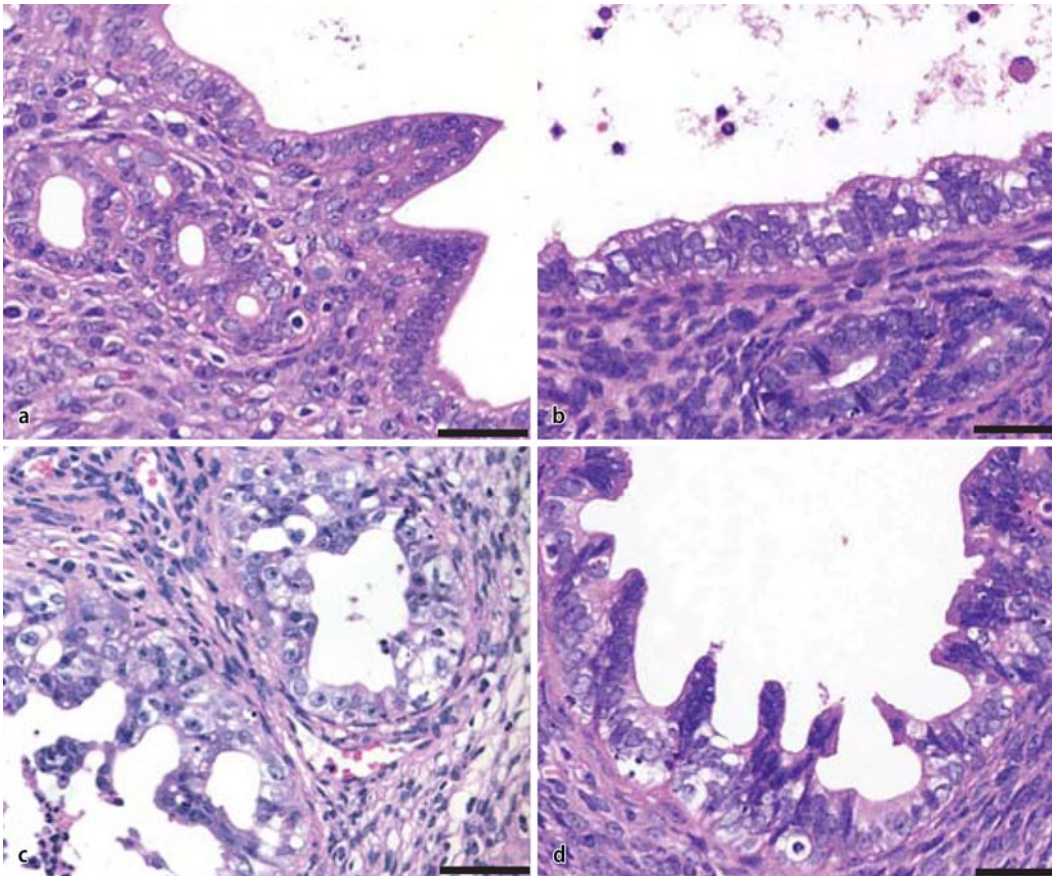


Abb. 2 ◀ Beispiele für Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms. **a** Histologisch normale Endometriumdrüsen und normales Oberflächenepithel des Endometriums. **b** Endometriale glanduläre Dysplasie (EmGD). **c, d** Endometriales intraepitheliales Karzinom (EIC). Maßstabsleiste entspricht 50 µm. (Mit freundl. Genehmigung von John Wiley & Sons Inc.)

handensein mikropapillärer Projektionen (▣ **Abb. 2c, d**). Mikroinvasive Adenokarzinome fanden sich in 10 Fällen. Das gesamte Spektrum der histologischen Veränderungen im Rahmen der Progression vom normalen Endometrium bis zum Endometriumkarzinom, wie dies beim serösen Endometriumkarzinom im Menschen beschrieben ist [20], konnte am vorliegenden Mausmodell nachgewiesen werden.

Molekulare Analyse der *Trp53*-mutierten Endometriumtumoren

Das *Ksp1.3-Cre-Trans-Gen* führt bereits während der Embryogenese zur Gendeletion [34, 35]. Die beobachteten Endometriumkarzinome entstanden allerdings erst nach 14 bis 16 Monaten, was die Vermutung nahe legt, dass die *Trp53*-Deletion allein nicht hinreichend für die Tumorentstehung war. In immunhistochemischen Untersuchungen war der AKT-mTORC1-Signalweg in einem hohen Prozentsatz von Tumoren des Mausmodells hochre-

guliert. Einundzwanzig von 26 untersuchten Tumoren wiesen mindestens einen positiven immunhistochemischen Marker für die Aktivierung des AKT-mTORC1-Signalwegs auf. Typ-II-Endometriumkarzinome in *Trp53^{Δ/Δ}*-Mäusen zeigten dabei häufig eine Überexpression des AKT-mTORC1-Signalwegs. Eine verstärkte Immunreaktion für P-S6 und P-4E-BP1 (beides nachgeschaltete Marker für eine Aktivierung von mTORC1) konnte v. a. im Bereich des Übergangs von der EmGD zum EIC bzw. Adenokarzinom beobachtet werden (▣ **Abb. 3a-f**). Eine Aktivierung des mTORC1-Signalwegs erscheint initial für die Ausbildung von EmGD oder EIC nicht notwendig, ist jedoch eine Eigenschaft aggressiver hellzelliger und seröser Endometriumkarzinome im Mausmodell.

Aktivierung des PI3K-AKT-mTORC1-Signalwegs im humanen Endometriumkarzinom

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie des Universitätsspitals Basel wurden 2 Gewebemikroarrays (TMAs) humaner Endometriumkarzinome konstruiert (463 endometrioiden, 34 seröse, 19 hellzellige Adenokarzinome, 16 undifferenzierte Karzinome und 16 Karzinosarkome). In Analogie zu der Beobachtung, dass *Trp53* die Bildung von Typ-II-Endometriumtumoren supprimiert, konnte gezeigt werden, dass sich eine *p53*-Überexpression als Indikator für eine *Trp53*-Mutation signifikant häufiger in Typ-II-Karzinomen und Karzinosarkomen im Vergleich zu endometrioiden Adenokarzinomen finden lässt (▣ **Abb. 3g**). Ebenfalls in Analogie zum Mausmodell wiesen humane Typ-II-Endometriumkarzinome und Karzinosarkome einen dysregulierten PI3K-AKT-mTORC1-Signalweg auf (▣ **Abb. 3h, i**).

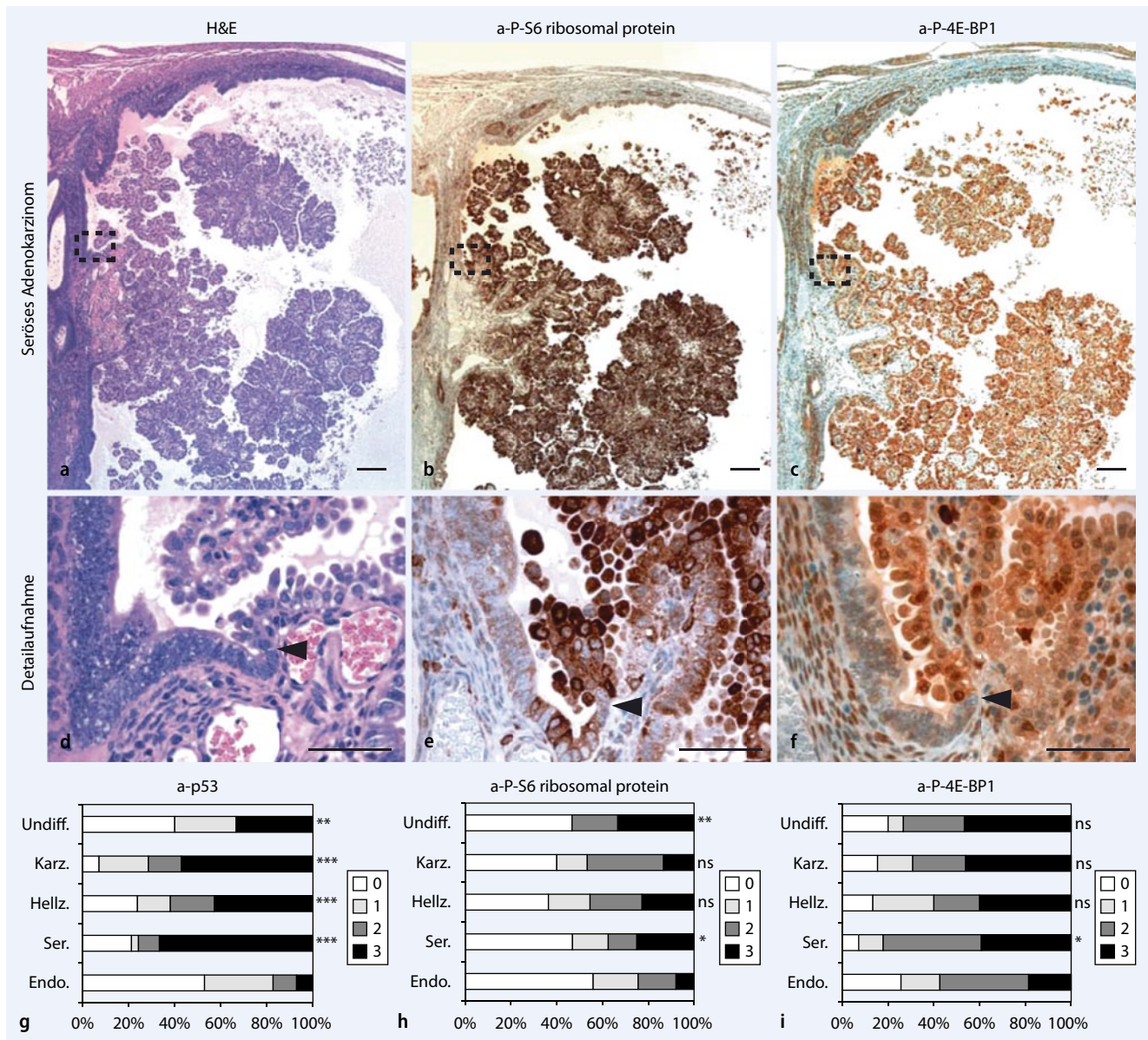


Abb. 3 ▲ **a–f** Hochregulation von P-S6 und P-4E-BP1 an der Übergangszone eines serösen Adenokarzinoms im Mausmodell. **a, d** Hämatoxylin-Eosin-Färbung, **b, e** P-S6-Immunhistochemie, **c, f** P-4E-BP1-Immunhistochemie. **a, b, c** Übersichtsaufnahme eines serösen Adenokarzinoms mit angrenzendem dysplastischem Epithel. **d, e, f** Detailaufnahme der Übergangszone (*Pfeilspitze*) von EmGD zu EIC/serösem Adenokarzinom. Die Maßstabsleiste in **a, b, c** entspricht 200 μ m, in **d, e, f** 50 μ m. **g, h, i** Kumulative Balkendiagramme für die immunhistochemische Expression von p53, P-S6 und P-4E-BP1 in humanen Endometriumkarzinomen. Fisher's exakter Test; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ns nicht signifikant, *Endo* endometrioides Adenokarzinom, *Ser.* seröses Adenokarzinom, *Hellz.* hellzelliges Adenokarzinom, *Karz.* Karzinosarkom, *Undiff.* undifferenziertes Karzinom. (Mit freundl. Genehmigung von John Wiley & Sons Inc.)

p53 als unabhängiger negativer Prognosefaktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom

Angesichts der teilweise überlappenden molekularen Eigenschaften von Typ-I- und Typ-II-Tumoren wollten wir schließlich pathogenetische Faktoren und diagnostische Marker für die Aggressivität von Endometriumkarzinomen identifizieren

– unabhängig vom histologischen Subtyp. In einer Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Patientinnen in Abhängigkeit von der p53-Überexpression zeigte sich, dass eine erhöhte Immunreaktivität für p53 (Abb. 4a), p16, IMP3, p110 α , P-GSK3 β , P-S6 und P-4E-BP1 univariat mit einer schlechten Prognose der Patientinnen assoziiert ist. Basierend auf einer Signatur aus 4 immunhistochemi-

schen Markern (p110 α , P-S6, ErbB2 und p53) konnte ein Risikoscore für Patientinnen mit niedrigem und hohem Risiko etabliert werden (Abb. 4b). In einem multivariaten Cox-Regressionsmodell war der Risikoscore der beste Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patientinnen, unabhängig von Alter, Histologie, Malignitätsgrad und FIGO-Stadium (Fédération Internationale de

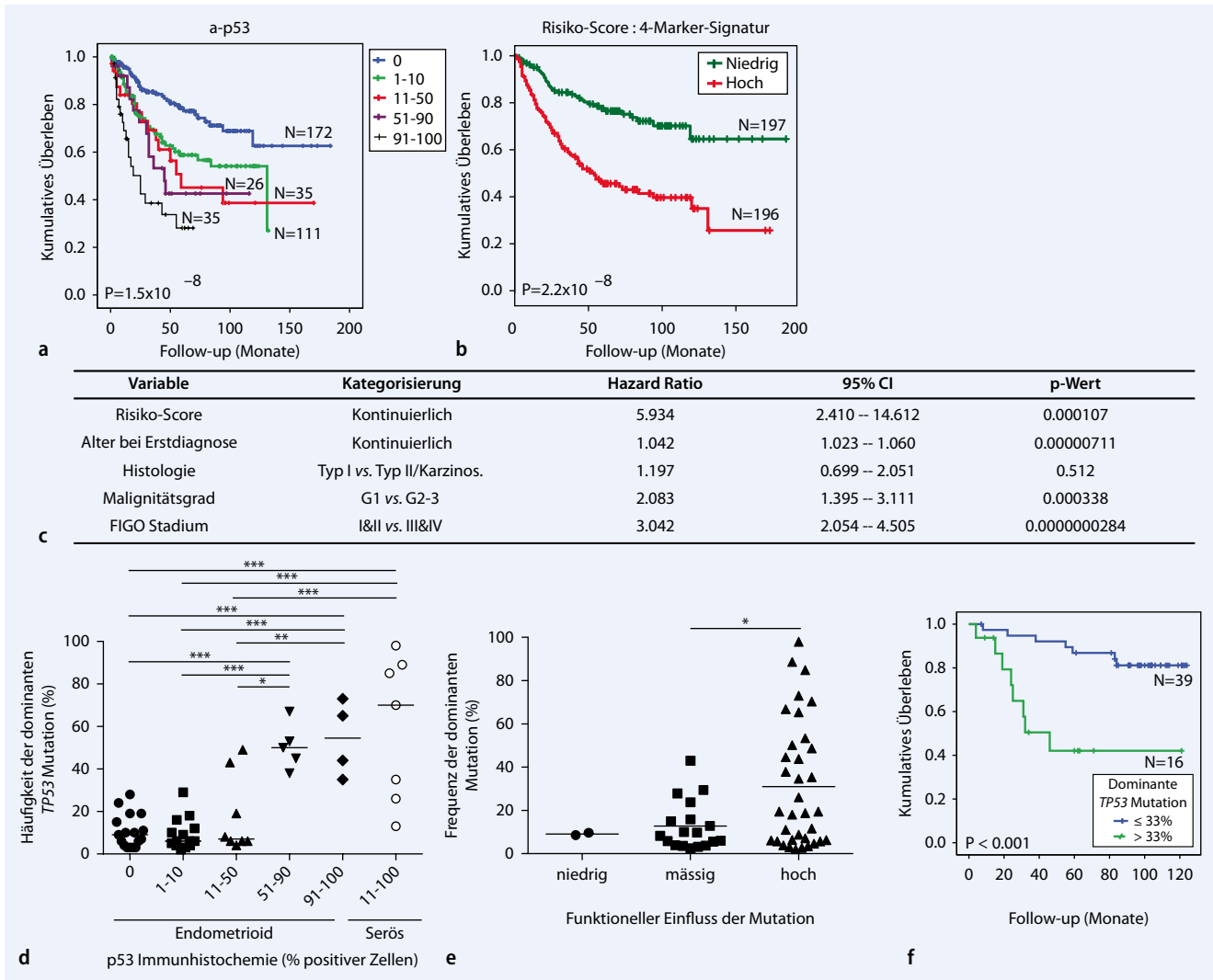


Abb. 4 ▲ p53-Proteinexpression als bester Prädiktor für das Überleben von Patientinnen mit Endometriumkarzinom. **a** Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit von der p53-Immunhistochemie. **b** Kaplan-Meier-Kurven für Patientinnen mit niedrigem und hohem Risikoscore basierend auf einer Signatur aus 4 immunhistochemischen Markern (p110a, P-56, ErbB2, p53). **c** Ergebnis der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. *Karz.* Karzinom. **d, e, f** Ergebnisse der *TP53*-Tiefensequenzierung (Exons 5–8) humaner Endometriumkarzinome. **d** Häufigkeit (%) der dominanten *TP53*-Mutation im Tumor im Vergleich zur p53-Immunhistochemie. **e** Häufigkeit (%) der dominanten *TP53*-Mutation im Tumor im Vergleich zum geschätzten funktionellen Einfluss der *TP53*-Mutation. One-way-ANOVA; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. **f** Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit von der Häufigkeit der dominanten *TP53*-Mutation. FIGO Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, 95%-CI 95%-Konfidenzintervall. (Mit freundl. Genehmigung von John Wiley & Sons Inc.)

Gynécologie et d'Obstétrique; ■ **Abb. 4c**). Eine detaillierte Analyse des Signatormodells ergab, dass die p53-Immunreaktivität den dominierenden Faktor innerhalb der Signatur darstellt und die p53-Färbung allein ausreichend Information zur Abschätzung der Überlebungswahrscheinlichkeit der Patientinnen enthält. Der p53-Status ist damit der wichtigste, unabhängige, negative Prognosefaktor für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Um die p53-Immunhistochemie als Surrogatmarker für eine *TP53*-Mutation zu validieren, wurden ausgewählte Tumorkläsionen mittels Tiefensequenzierung auf der GS-Junior-454-Plattform nach *TP53*-Mutationen untersucht. Die TumordNA von 56 endometrioiden und 7 serösen humanen Endometriumkarzinomen mit unterschiedlicher Immunreaktivität für p53 wurde für die Exons 5–8 des *TP53*-Gens sequenziert. Durchschnittlich standen 2000 Reads pro Amplikon für die bioinformatische Analyse der *TP53*-Mu-

tationsheterogenität in jedem Tumor zur Verfügung. Die Häufigkeit der dominanten *TP53*-Mutation (%) korrelierte gut mit der p53-Immunreaktivität (Spearman's rho 0,6113; $p < 0,0001$; ■ **Abb. 4d**). Eine bioinformatische Abschätzung des Effekts der Mutation auf die Funktion des p53-Proteins ergab, dass Tumoren mit p53-Überexpression häufiger dominante Mutationen tragen, die einen sehr starken schädigenden Einfluss auf die Funktion des p53-Proteins aufweisen (■ **Abb. 4e**). Grundsätzlich war die Häufigkeit der do-

minanten *TP53*-Mutation (Grenzwert 33%) signifikant mit dem Überleben der Endometriumkarzinompatientinnen assoziiert.

Fazit

Das Endometriumkarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte maligne Erkrankung im weiblichen Genitaltrakt, wobei das endometrioides Adenokarzinom (Typ I) am häufigsten vorkommt und meist mit einer guten Prognose der Patientinnen assoziiert ist. Im Gegensatz dazu werden Typ-II-Endometriumkarzinome seltener beobachtet, sind hochaggressiv und umfassen seröse, hellzellige und undifferenzierte Karzinomsubtypen. Typ-II-Karzinome sind für eine überdurchschnittlich hohe Anzahl an endometriumkarzinomspezifischen Todesfällen verantwortlich. Die molekularen Veränderungen, die die unterschiedlichen Tumorentitäten verursachen, sind bislang nur unzureichend verstanden.

- Die spezifische genetische Deletion des *Trp53*-Tumorsuppressor-Gens im Endometrium der Maus führt zur Entwicklung sämtlicher Subtypen des Typ-II-Endometriumkarzinoms.
- Typ-II-Endometriumkarzinome im Mausmodell entstehen auf dem Boden dysplastischer Vorläuferläsionen, die mit den bislang beim Menschen bekannten Vorläuferläsionen (EmGD, EIC) identisch sind.
- Die Dysregulation des PI3K-mTORC1-Signalwegs spielt bei der Entwicklung von Typ-II-Endometriumkarzinomen sowohl im Mausmodell als auch beim Menschen eine wichtige Rolle.
- Der Expressionsstatus des p53-Proteins ist – unabhängig von histologischem Subtyp, Alter, FIGO-Stadium und Malignitätsgrad – ein wichtiger negativer Prognosefaktor bei Patientinnen mit Endometriumkarzinom.

Mit Hilfe des *Trp53^{Δ/Δ}*-Mausmodells für Typ-II-Endometriumkarzinome wird es hoffentlich in der Zukunft möglich sein, die Ursachen dieser schweren Erkrankung weiter aufzuklären.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P.J. Wild

Systempathologie und Labor für Hochdurchsatzgenomik, Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich Schmelzberstr. 12, 8091 Zürich Schweiz peter.wild@usz.ch

Danksagung. Vor allem danke ich Herrn Prof. Ian Frew, ohne dessen Hilfe dieses Projekt niemals realisiert worden wäre. Dr. med. Kristian Ikenberg danke ich für den überdurchschnittlichen Einsatz und die Begeisterung bei der Durchführung dieses Projekts. Mein besonderer Dank gilt meinen klinisch-pathologischen und wissenschaftlichen Lehrern, Herrn Prof. Dr. Ferdinand Hofstädter, Herrn Prof. Dr. Arndt Hartmann, Frau Prof. Dr. Ruth Knüchel, Herrn Prof. Dr. Guido Sauter, deren Mitarbeitern, den Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe und allen Kooperationspartnern. Herrn Prof. Dr. Holger Moch danke ich besonders für die großzügige Unterstützung und die Möglichkeit des Aufbaus einer eigenen Arbeitsgruppe. Der Baugarten-Stiftung Zürich danke ich für die finanzielle Unterstützung bei diesem Forschungsprojekt. Ich widme diese Arbeit meinem Sohn Joshua.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.J. Wild gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle angewandten Verfahren stehen im Einklang mit den ethischen Normen der verantwortlichen Kommission für Forschung am Menschen (institutionell und national) und mit der Deklaration von Helsinki von 1975 in der revidierten Fassung von 2008. Alle Patienten wurden erst nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Soweit der Beitrag personenbezogene Daten enthält, wurde von den Patienten eine zusätzliche Einwilligung nach erfolgter Aufklärung eingeholt.

The supplement this article is part of is not sponsored by the industry.

Literatur

1. Wild PJ, Ikenberg K, Fuchs TJ et al (2012) p53 suppresses type II endometrial carcinomas in mice and governs endometrial tumour aggressiveness in humans. *EMBO Mol Med* 4:808–824
2. Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90
3. Di Cristofano A, Ellenson LH (2007) Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2:57–85
4. Catusos L, Gallardo A, Cuatrecasas M et al (2009) Concomitant PI3K-AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod Pathol* 22:522–529
5. Cheung LW, Hennessy BT, Li J et al (2011) High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability. *Cancer Discov* 1:170–185

6. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Kwiatkowska E et al (2011) PIK3CA mutations and amplification in endometrioid endometrial carcinomas: relation to other genetic defects and clinicopathologic status of the tumors. *Hum Pathol* 42:1710–1719
7. Lu KH, Wu W, Dave B et al (2008) Loss of tuberous sclerosis complex-2 function and activation of mammalian target of rapamycin signaling in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 14:2543–2550
8. Oda K, Stokoe D, Taketani Y et al (2005) High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 65:10669–10673
9. Salvesen HB, Carter SL, Mannelqvist M et al (2009) Integrated genomic profiling of endometrial carcinoma associates aggressive tumors with indicators of PI3 kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:4834–4839
10. Tashiro H, Blazes MS, Wu R et al (1997) Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res* 57:3935–3940
11. Urick ME, Rudd ML, Godwin AK et al (2011) PIK3R1 (p85alpha) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer. *Cancer Res* 71:4061–4067
12. Velasco A, Bussaglia E, Pallares J et al (2006) PIK3CA gene mutations in endometrial carcinoma: correlation with PTEN and K-RAS alterations. *Hum Pathol* 37:1465–1472
13. Lax SF, Kendall B, Tashiro H et al (2000) The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 88:814–824
14. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M et al (2007) Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 39:72–87
15. Abeln EC, Smit VT, Wessels JW et al (1997) Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed müllerian tumors. *J Pathol* 183:424–431
16. Wada H, Enomoto T, Fujita M et al (1997) Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res* 57:5379–5385
17. Fadare O, Zheng W (2009) Insights into endometrial serous carcinogenesis and progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2:411–432
18. Zheng W, Xiang L, Fadare O et al (2011) A proposed model for endometrial serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 35:e1–e14
19. Zheng W, Liang SX, Yi X et al (2007) Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 26:38–52
20. Zheng W, Liang SX, Yu H et al (2004) Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol* 12:207–223
21. Jarboe EA, Pizer ES, Miron A et al (2009) Evidence for a latent precursor (p53 signature) that may precede serous endometrial intraepithelial carcinoma. *Mod Pathol* 22:345–350
22. Jia L, Liu Y, Yi X et al (2008) Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res* 14:2263–2269

23. Liang SX, Chambers SK, Cheng L et al (2004) Endometrial glandular dysplasia: a putative precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part II: molecular features. *Int J Surg Pathol* 12:319–331
24. Zhang X, Liang SX, Jia L et al (2009) Molecular identification of „latent precancers“ for endometrial serous carcinoma in benign-appearing endometrium. *Am J Pathol* 174:2000–2006
25. An HJ, Logani S, Isacson C et al (2004) Molecular characterization of uterine clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 17:530–537
26. Fadare O, Liang SX, Ulukus EC et al (2006) Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 30:1519–1530
27. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM et al (1998) Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 29:551–558
28. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H et al (1998) Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol* 29:82–87
29. Soong R, Knowles S, Hammond IG et al (1999) p53 protein overexpression and gene mutation in mixed Müllerian tumors of the uterus. *Cancer Detect Prev* 23:8–12
30. Szukala SA, Marks JR, Burchette JL et al (1999) Co-expression of p53 by epithelial and stromal elements in carcinosarcoma of the female genital tract: an immunohistochemical study of 19 cases. *Int J Gynecol Cancer* 9:131–136
31. Taylor NP, Zigelboim I, Huettner PC et al (2006) DNA mismatch repair and TP53 defects are early events in uterine carcinosarcoma tumorigenesis. *Mod Pathol* 19:1333–1338
32. Sauer B, Henderson N (1988) Site-specific DNA recombination in mammalian cells by the Cre recombinase of bacteriophage P1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:5166–5170
33. Sternberg N, Hamilton D, Hoess R (1981) Bacteriophage P1 site-specific recombination. II. Recombination between loxP and the bacterial chromosome. *J Mol Biol* 150:487–507
34. Frew IJ, Minola A, Georgiev S et al (2008) Combined VHLH and PTEN mutation causes genital tract cystadenoma and squamous metaplasia. *Mol Cell Biol* 28:4536–4548
35. Shao X, Somlo S, Igarashi P (2002) Epithelial-specific Cre/lox recombination in the developing kidney and genitourinary tract. *J Am Soc Nephrol* 13:1837–1846
36. Jonkers J, Meuwissen R, Van Der Gulden H et al (2001) Synergistic tumor suppressor activity of BRCA2 and p53 in a conditional mouse model for breast cancer. *Nat Genet* 29:418–425
37. Yi X, Zheng W (2008) Endometrial glandular dysplasia and endometrial intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:20–25
38. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM et al (1995) Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 26:1260–1267
39. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ (1995) p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol* 26:1268–1274