

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Pathologie
mit den Sektionen Molekularpathologie und Zytopathologie

Prof. Dr. med. Guido Sauter

Die MUC1-Expression in Tumoren und Normalgeweben: Eine immunhistochemische Tissue Microarray-Studie an 24.344 Tumoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Viviane Farke
aus Bochum

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.06.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Udo Schumacher

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Guido Sauter

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	3
1.1 Tumorerkrankungen	3
1.2 MUC1	4
1.2.1 Entdeckung und Biosynthese	4
1.2.2 Struktur	6
1.2.3 Funktion und Interaktionen	8
1.2.3.1 Schutz und Barriere	8
1.2.3.2 Adhäsion	9
1.2.3.3 Signalwege	10
1.2.4 MUC1 als tumorassoziiertes Antigen und Zielmolekül in Krebstherapien	11
1.2.4.1 MUC1 als tumorassoziiertes Antigen	11
1.2.4.2 MUC1 als Zielmolekül in der Krebstherapie	12
1.2.5 Klinische Bedeutung von MUC1	14
1.2.5.1 Tumormarker	14
1.2.5.2 Immunhistochemie	14
2. Material und Methoden	23
2.1 Tissue Micorarray-Technik	23
2.2 Für die Studie verwendete TMAs	26
2.3 Immunhistochemie	31
2.4 Statistik	33
3. Ergebnisse	34
3.1 MUC1-Expression in Normalgeweben	34
3.2 MUC1-Expression in Tumoren	42
3.3 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Prostatakarzinom	52
3.4 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Magenkarzinom	57
3.5 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Endometriumkarzinom	58
3.6 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Kolonkarzinom	59
3.7 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Mammakarzinom	59
3.8 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Nierenzellkarzinom	62
3.9 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Harnblasenkarzinom	68
4. Diskussion	70
5. Zusammenfassung	93
5.1 Deutsche Zusammenfassung	93
5.2 English Summary	94
6. Abkürzungsverzeichnis	95
7. Literaturverzeichnis	98
8. Danksagung	140
9. Lebenslauf	141
10. Eidesstattliche Erklärung	142

1. Einleitung

1.1 Tumorerkrankungen

Maligne Tumoren gehören zu den bedeutendsten Krankheiten überhaupt. Circa die Hälfte aller Menschen erkranken im Laufe ihres Lebens an einem malignen Tumor und 20 % bis 25 % aller Menschen versterben an den Folgen einer Tumorerkrankung. Alleine in Deutschland werden jährlich mehr als 490.000 maligne Tumoren diagnostiziert (Robert Koch-Institut und Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. 2019). Die Behandlung von Tumorerkrankungen ist in ihren Grundzügen vom Entstehungsort und von der Tumorart weitgehend unabhängig. Wenn keine erkennbaren Metastasen vorliegen, wird versucht den Primärtumor zu eliminieren. Dies geschieht meist durch eine chirurgische, seltener durch eine radiotherapeutische Maßnahme (Wang et al. 2019b). Ist ein Tumor bereits metastasiert, bleiben verschiedene chemotherapeutische Optionen einschließlich zytotoxischer Chemotherapie, gezielter Therapien, welche auf definierte molekulare Zielstrukturen von Tumorzellen abzielen, oder immunonkologische Therapien, bei denen das Immunsystem eines Patienten¹ bei der Bekämpfung eines Tumors unterstützt wird (Sul et al. 2016).

Praktisch alle Tumordiagnosen werden letztlich von einem Pathologen gestellt. Die histopathologische Tumordiagnostik ist dabei sehr komplex (Berho und Bejarano 2014). In 12 Bänden, welche die 4. Edition der „World Health Organization Classification of Tumours“ beschreiben (International Agency for Research on Cancer (IARC) 2019), werden insgesamt über 1.000 verschiedene Tumorentitäten unterschieden, darunter 145 hämatologische und lymphatische Tumortypen (Swerdlow 2008), 104 Typen von Weichteil- und Knochentumoren (Fletcher 2002), 118 Typen von Hauttumoren (LeBoit et al. 2005), 418 Tumortypen der Brust und der weiblichen Genitale (Tavassoli und Devilee 2003), 305 Tumortypen des Gastrointestinaltraktes (Bosman 2010), 155 Tumortypen des zentralen Nervensystems (Louis 2016) sowie 193 Tumortypen der Harnwege und der männlichen Genitale (Eble et al. 2004). Die Einordnung neu diagnostizierter Tumoren in eine dieser zahlreichen Kategorien beruht in erster Linie auf morphologischen Kriterien. Da diese aber – gerade für einen in dem entsprechenden Organsystem weniger erfahrenen Pathologen – für eine sichere Diagnose oft nicht ausreichen, werden häufig immunhistochemische Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Immunhistochemische Verfahren sind insbesondere dann von entscheidender diagnostischer Bedeutung, wenn ein Karzinom bei der

¹ Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit die gewohnte männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung des weiblichen oder anderweitigen Geschlechts, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Erstdiagnose nicht in seinem Ursprungsorgan, sondern in Form einer metastatischen Läsion diagnostiziert wird (Sharma et al. 2014). In solchen Fällen kann der Pathologe aufgrund morphologischer Kriterien zwar die Diagnose Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder solides Karzinom stellen, doch braucht es für die Zuordnung zu einem Ursprungsorgan den Nachweis von organspezifischen Proteinen wie beispielsweise dem prostataspezifischen Antigen (PSA) beim Prostatakarzinom (Kristiansen et al. 2017), Thyreoglobulin beim Schilddrüsenkarzinom (Chai und Kumarasinghe 2011) oder Napsin A beim Adenokarzinom der Lunge (Kim et al. 2014).

Da systemische Krebstherapien nicht nur im Falle klinisch gesicherter Metastasen angewendet werden, sondern häufig auch als adjuvante Therapien bei Tumorpatienten mit besonders hohem Progressionsrisiko, ist die Festlegung des individuellen Progressionsrisikos eines Tumors ein immer wichtiger werdender Teil der pathologischen Untersuchung. Die klassischen Kriterien für das Progressionsrisiko sind das pT-Stadium, der Nodalstatus, der Zustand des Resektionsrandes und der Differenzierungsgrad des Tumors (Rajapakshe et al. 2015; Kademani et al. 2005). In manchen Fällen ergeben aber auch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen wie beispielsweise die Bestimmung des Ki-67-Labeling-Index bei Mammakarzinomen (Joensuu et al. 2013) oder neuroendokrinen Tumoren (Wang et al. 2019a) wichtige Hinweise. Insgesamt besteht ein großer Bedarf nach immunhistochemischen und anderen molekularen Prognoseparametern für die Einschätzung der Aggressivität von Tumorerkrankungen (Barriuso et al. 2018; Ottaiano et al. 2020). Das Protein Mucin 1 (MUC1) ist sowohl prognostisch als auch diagnostisch von potenzieller Bedeutung (Arroyo et al. 2020).

1.2 MUC1

1.2.1 Entdeckung und Biosynthese

MUC1 ist ein erstmals in den 1980er-Jahren auf der Membran von Milchfettkügelchen der menschlichen Brust und auf Brustkrebszellen entdecktes Mucin (Taylor-Papadimitriou et al. 1981). Für das Protein gibt es viele Synonyme, beispielsweise PEM (Polymorphic Epithelial Mucin), Episialin, EMA (Epithelial Membrane Antigen), PUM (Peanut-lectin Binding Urinary Mucin), MAM-6, CD227 oder DF3-Antigen (Gendler und Spicer 1995). Das MUC1-Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 1 in der Region 21 bis 24 (Swallow et al. 1987). Es beinhaltet 7 Exons mit insgesamt 4,2 bis 7 Kilobasen DNA. Die Spannbreite der DNA-Menge ist mit dem Polymorphismus des MUC1-Gens in der VNTR (Variable Number of Tandem Repeats)-Domäne zu erklären (Lancaster et al. 1990). Im Verlauf der Proteinbiosynthese führt Spannung in der Proteinkonformation dazu, dass MUC1 autoproteolytisch in zwei Teile gespalten wird (Macao et al. 2006). Dieser Prozess findet im endoplasmatischen Retikulum statt. Es resultieren eine N-terminale und eine C-terminale

Untereinheit, welche über nicht-kovalente Bindungen miteinander in Verbindung bleiben (Ligtenberg et al. 1992). MUC1 wird im endoplasmatischen Retikulum N-glykosyliert, was für den späteren Transport zur apikalen Zellmembran wichtig ist. Anschließend findet im Golgi-Apparat die O-Glykosylierung von MUC1 statt (Morelle et al. 2009; Pimental et al. 1996). Hierbei wird zunächst N-Acetylgalactosamin von einer Glykosyltransferase an die Hydroxylgruppe eines Serins oder Threonins angehängen. Die entstandene Struktur wird Tn-Antigen genannt. Nach diesem ersten Schritt werden, je nach exprimierter Glykosyltransferase, sukzessiv weitere Zuckermoleküle addiert. Das an dieser Stelle am häufigsten angehängte Zuckermolekül ist die Galaktose. Das Resultat wird T-Antigen oder auch Core 1 genannt. Es folgen weitere Glykosylierungsschritte (Wandall et al. 1997; Tian und Hagen 2009). Nach der Glykosylierung wird MUC1 zur Zellmembran transportiert und dort eingebaut (Pimental et al. 1996). Von dort kann MUC1 über Clathrin-vermittelte Endozytose wieder in die Zelle aufgenommen werden. Dies passiert umso schneller, je spärlicher und je kürzer die an MUC1 gebundenen Kohlenhydratketten sind (Altschuler et al. 2000). In der Zelle können beispielsweise Silylgruppen (Litvinov und Hilkens 1993) oder Palmitoylgruppen (Kinlough et al. 2006) an das Molekül gebunden werden. Im Anschluss daran wird MUC1 wieder zurück in die Zellmembran integriert. Dieser Prozess geschieht kontinuierlich und kann mehrere Male durchlaufen werden (Litvinov und Hilkens 1993).

Im Promoter des MUC1-Gens sind mehrere Bindestellen bekannt, über die die Expression des Gens reguliert werden kann. Hierzu zählen eine TATA-Box, Specificity protein 1 (Sp1)-Bindestellen, GC-Boxen, Milk Protein Binding Factor-Bindestellen sowie eine E-Box. In MUC1-negativen Geweben könnten die Sp1-Bindestelle und die E-Box für die Repression der MUC1-Genexpression verantwortlich sein (Kovarik et al. 1993). Die Stimulation von Zellen mit Interferon γ (IFN γ) führt hingegen zur Bindung von Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 1 an den MUC1-Promoter und zu erhöhter Genexpression. Ein ähnlicher Effekt wird nach Stimulation von Zellen mit Interleukin-6 (IL-6) beobachtet. Die Wirkung von IL-6 wird dabei über die Bindung von STAT3 an den MUC1-Promoter vermittelt. In promyelozytischen Zellen, welche normalerweise kein MUC1 exprimieren, kann auch durch die Stimulation mit IFN γ oder IL-6 keine Expression von MUC1 hervorgerufen werden (Gaemers et al. 2001). Des Weiteren gibt es eine κ B-Bindestelle im Promoter von MUC1. Nach Stimulation von Zellen mit Tumornekrosefaktor α (TNF α) ist diese Bindestelle an der vermehrten MUC1-Expression beteiligt (Thathiah et al. 2004).

1.2.2 Struktur

In Bezug auf die Zellmembran hat MUC1 drei Regionen: eine extrazelluläre, eine transmembranöse und eine intrazelluläre Region. Die extrazelluläre Region wird von der gesamten N-terminalen Untereinheit und von etwa 65 Aminosäuren der C-terminalen Untereinheit gebildet (Ligtenberg et al. 1992). Am N-Terminus befindet sich im frühen Zustand eine Signalsequenz, die während der Biosynthese den Transport von MUC1 zum endoplasmatischen Retikulum vermittelt und danach abgespalten wird (Pallesen et al. 2001; Traven et al. 2004). Auf die Signalsequenz folgt eine Domäne, in der sich eine 20 Aminosäuren lange Sequenz bis zu 125 Mal tandemartig wiederholt. Grund für die Variation der Wiederholungsanzahl ist ein genetischer Polymorphismus (Gendler et al. 1990). Selbst bei wenigen Wiederholungen stellt diese Domäne über die Hälfte der Aminosäuren von MUC1 dar. 25 % der Aminosäuren in der wiederholten Sequenz bestehen aus Serin und Threonin (Ligtenberg et al. 1990). An diese Aminosäuren können mittels einer O-Glykosylierung Kohlenhydratketten gebunden werden, welche das Protein unter anderem vor dem Abbau durch Proteasen schützen (Hilkens und Buijs 1988; Müller et al. 1997). Um die Region der Tandemwiederholungen herum befinden sich Aminosäuresequenzen, die umso mehr von der wiederholten Sequenz abweichen, je weiter entfernt sie liegen (Lan et al. 1990). Als nächstes Strukturelement folgt der Bereich, in dem die N-terminale und die C-terminale Untereinheit von MUC1 über nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten werden. Dieser Bereich liegt in der SEA-Domäne (Ligtenberg et al. 1992; Macao et al. 2006). Die Domäne erhielt ihren Namen von den ersten drei Molekülen, in denen sie gefunden wurde: „Sea Urchin Sperm Protein, Enterokinase and Agrin“. Sie ist nicht spezifisch für MUC1, sondern findet sich in vielen stark glykosylierten Molekülen wieder (Bork und Patthy 1995). An die circa 122 Aminosäuren lange SEA-Domäne schließt sich eine hydrophobe Transmembrandomäne an, welche in etwa 28 Aminosäuren lang ist. Danach folgt eine intrazelluläre Domäne, die aus ungefähr 72 Aminosäuren besteht und bis zum C-terminalen Ende des Proteins reicht (Duraisamy et al. 2007). Bei einer Anzahl von 42 tandemartigen Wiederholungen besteht MUC1 aus 1.255 Aminosäuren (Lan et al. 1990). Der gesamte Proteinanteil von MUC1 wiegt ungefähr 120.000 bis 225.000 Dalton. Nach der O-Glykosylierung erhöht sich die Molekülmasse auf 240.000 bis 450.000 Dalton. Der Kohlenhydratanteil ist demnach für rund 50 % der Molekülmasse von MUC1 verantwortlich (Gendler et al. 1990). Eine modellartige Darstellung der Struktur von MUC1 ist in Abbildung 1 zu sehen.

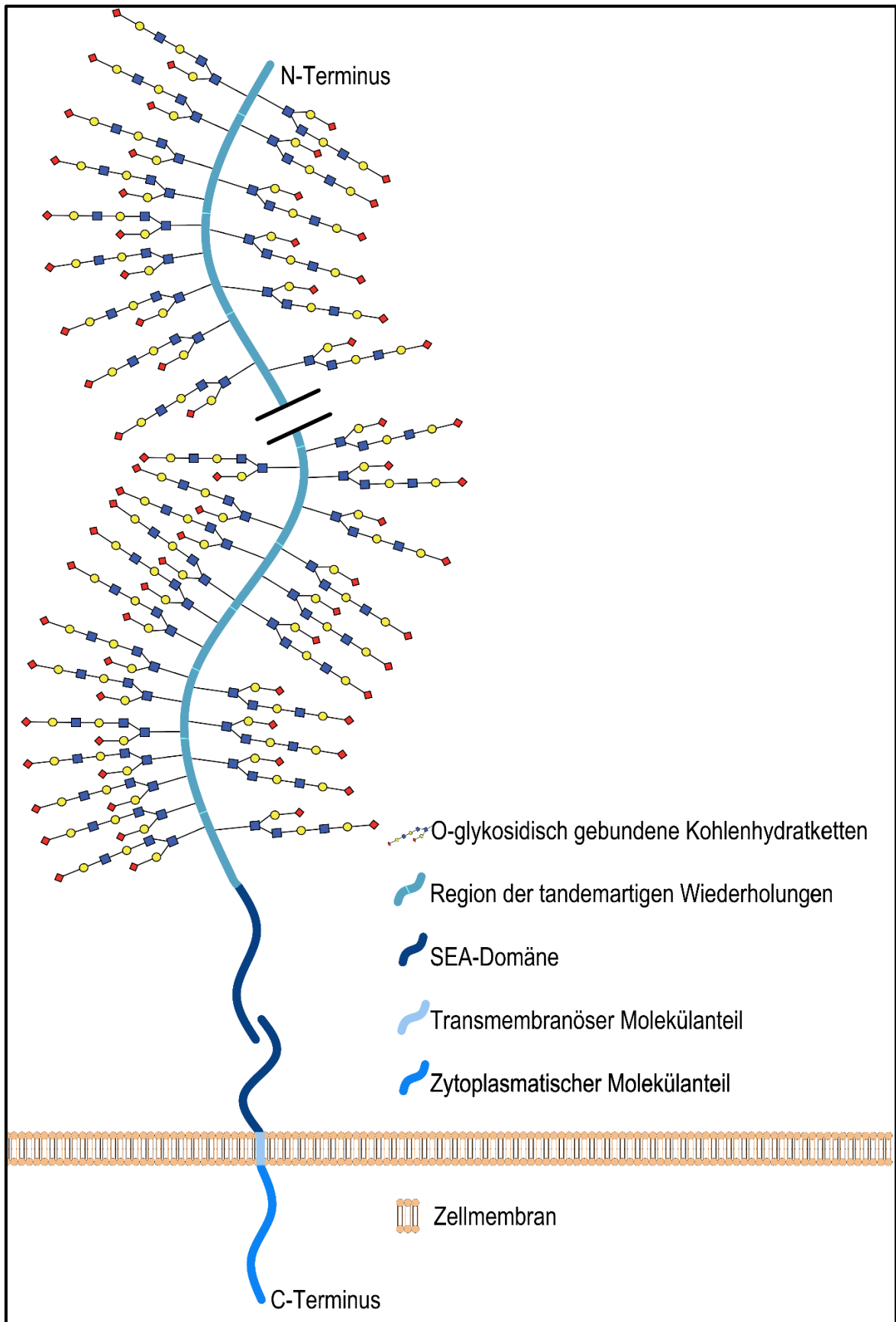


Abbildung 1: Modellartige Darstellung der Struktur von MUC1. Die Unterbrechung in der Region der tandemartigen Wiederholungen fungiert als Platzhalter für bis zu 115 weitere Wiederholungen, welche aus optischen Gründen nicht in die Abbildung passen.
SEA = Sea Urchin Sperm Protein, Enterokinase and Agrin.

1.2.3 Funktion & Interaktionen

1.2.3.1 Schutz und Barriere

Eine der Hauptfunktionen von MUC1 ist als Bestandteil der Schleimhautbarriere vermutlich der Schutz des darunterliegenden Epithels (Ganguly et al. 2020). Hierzu wurden mehrere Mechanismen beschrieben, durch die MUC1 seine Schutzfunktion erfüllen könnte. Einer davon besteht in der Lokalisierung des sezernierten Schleims auf der Epitheloberfläche. Die Schleimschicht im Gastrointestinaltrakt besteht vertikal aus zwei Teilen: einer Schicht, welche dem Epithel adhärent anliegt und einer weiteren Schicht, die luminal der Ersten liegt und sich leicht absaugen lässt (Atuma et al. 2001). Als membrangebundenes Mucin könnte MUC1 zusammen mit anderen Transmembranmucinen für die Haftung der losen Schleimschicht an der Gewebeoberfläche verantwortlich sein (Parmley und Gendler 1998). Ein weiterer Mechanismus, welcher dem Schutz des Gewebes dienen könnte, ist die Abspaltung der N-terminalen Domäne von MUC1. Durch mechanische Scherkräfte wird die N-terminale Untereinheit von der C-terminalen Untereinheit abgelöst. Die nicht-kovalente Verbindung zwischen den Domänen könnte so als Sollbruchstelle dienen und das Gewebe vor Schäden durch Scherkräfte schützen (Pelaseyed et al. 2013). Andere Faktoren wie beispielsweise Schwankungen der Temperatur oder des pH-Werts sowie die Anwesenheit von Peroxidasen und hohen Salzkonzentrationen führen hingegen nicht zur Dissoziation der MUC1-Untereinheiten (Julian und Carson 2002).

Um weitere Funktionen von MUC1 zu untersuchen, wurden Mausversuche durchgeführt. In einer sterilen Umgebung zeigten Mäuse, bei denen das MUC1-Gen deaktiviert wurde (MUC1-defiziente/MUC1^{-/-}-Mäuse), einen normalen Phänotyp mit regelrechter Gewichtszunahme in der Entwicklung, einer normalen Morphologie der Brustdrüsen, einer normalen Reproduktionsfähigkeit und einer normalen Überlebenszeit. Bei der Untersuchung der Tumorentwicklung und -progression fiel jedoch auf, dass das Tumorwachstum in den MUC1^{-/-}-Mäusen signifikant langsamer stattfand. Es wurde kein Unterschied in der Entwicklung von Metastasen beobachtet (Spicer et al. 1995). In Untersuchungen von MUC1^{-/-}-Mäusen unter nicht-sterilen Bedingungen zeigte sich, dass weibliche Mäuse weniger Nachkommen bekamen und chronische Entzündungen des unteren Genitaltraktes entwickelten (DeSouza et al. 2000). Des Weiteren führte das Fehlen von MUC1 auf dem Oberflächenepithel des Magens von MUC1^{-/-}-Mäusen zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine Kolonisation und auch Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (McGuckin et al. 2007). *H. pylori* ist ein Bakterium, welches den Gastrointestinaltrakt besiedeln und infizieren kann. Die Folgen dessen können eine Gastritis, Ulcera oder maligne Tumorerkrankungen des Magens sein (Diaconu et al. 2017). In Experimenten mit menschlichen Magenepithelzellen wurde beobachtet, dass MUC1 durch sterische

Hinderung die Annäherung von *H. pylori* an die Zelloberfläche verhindert. Außerdem konnte MUC1 an das Bakterium binden, woraufhin die N-terminale Untereinheit von MUC1 mitsamt dem gebundenen Bakterium abgespalten wurde. Dies führte zu einer Entfernung des Bakteriums von der Zelloberfläche sowie zur Besetzung und somit Blockade einer Bindungsstelle von *H. pylori* für weitere Oberflächenepithelzellen des Magens (Lindén et al. 2009).

1.2.3.2 Adhäsion

Vermittelt durch verschiedene Interaktionen wurden für MUC1 sowohl adhäsive als auch anti-adhäsive Wirkungen beschrieben. Im Folgenden wird für jede der beiden Wirkungsarten jeweils ein Beispiel erläutert.

β -Catenin ist im Komplex mit E-Cadherin ein Teil der Adherens Junctions. Durch diese Zell-Zell-Verbindungen werden benachbarte Epithelzellen zusammengehalten (Coopman und Djiane 2016). Unter bestimmten Umständen kann der zytoplasmatische Teil von MUC1 an β -Catenin binden, was eine anti-adhäsive Wirkung zur Folge hat (Li et al. 1998). Die Interaktion wird durch Phosphorylierung des zytoplasmatischen Teils von MUC1 reguliert. Wird dieser beispielsweise durch die Kinase Proteinkinase C δ (PKC δ) phosphoryliert, kann β -Catenin gebunden werden. An MUC1 gebundenes β -Catenin ist nicht mehr für die Bindung an E-Cadherin verfügbar, was Auswirkungen auf die Zell-Zell-Verbindungen hat. Es kommt in der Folge zu vermehrter Migration der betroffenen Zellen (Yuan et al. 2007; Ren et al. 2002). Die Interaktion von MUC1 mit β -Catenin wurde auch in menschlichem Gewebe von invasiven Mammakarzinomen und deren Metastasen, jedoch nicht in normalem Brustgewebe gefunden. Aufgrund seiner anti-adhäsiven Eigenschaften in Verbindung mit β -Catenin wird MUC1 eine mögliche Rolle in Tumorprogression und Metastasierung zugesprochen (Schroeder et al. 2003).

Selektine und Intercellular Adhesion Molecules (ICAM) sind unter anderem auf Endothelzellen zu finden. Bei der Extravasation von Leukozyten wird über Selektine zunächst ein initialer Kontakt zu den Immunzellen im Blutstrom hergestellt. Über ICAM entsteht dann eine festere Bindung, welche die Extravasation der Immunzellen ermöglicht (McEver 2015). In Zusammenhang mit ICAM wird für MUC1 eine adhäsive Wirkung beschrieben. Über die Bindung der extrazellulären Region von MUC1 an ICAM kann eine Adhäsion von MUC1-positiven Zellen an die Gefäßwand stattfinden (Hayashi et al. 2001). In Folge dessen konnten die Zellen im Experiment durch ein Modell einer Blutgefäßwand migrieren (Rahn et al. 2005). Dieser Prozess wird mit der hämatogenen Metastasierung von MUC1-positiven Tumoren in Verbindung gebracht (Geng et al. 2012).

1.2.3.3 Signalwege

Vor allem über den zytoplasmatischen Molekülteil kann MUC1 mit einer Vielzahl von intrazellulären Signalwegen interagieren (Rajabi und Kufe 2017). Die Aminosäuresequenz des zytoplasmatischen Teils von MUC1 und die möglichen Interaktionspartner verschiedener Signalwege sind in Abbildung 2 dargestellt.

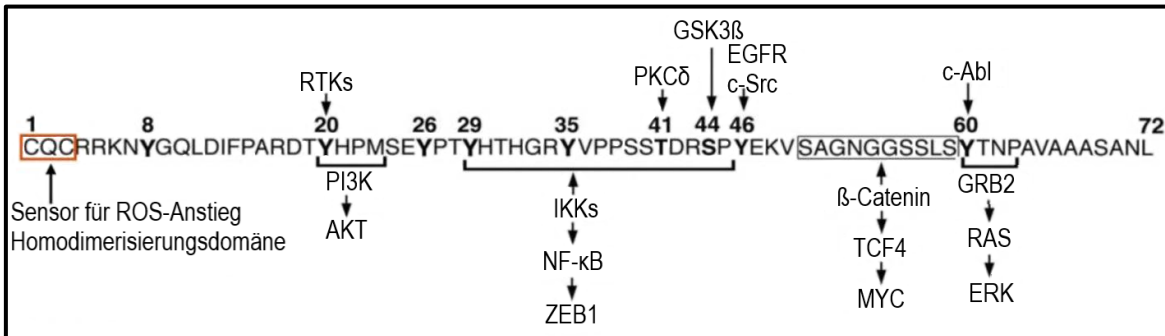


Abbildung 2: Beteiligung des zytoplasmatischen Teils von MUC1 an verschiedenen Signalwegen (in Anlehnung an Rajabi und Kufe 2017).

c-Abl = Cellular Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 (*ABL1*).

EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor. *ERK* = Extracellular signal-regulated kinase.

GRB2 = Growth factor receptor-bound protein 2. *GSK3β* = Glykogensynthase-Kinase 3β. *IKK* = *I*kB Kinase.

NFκB = Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells. *PI3K* = Phosphoinositid-3-Kinase.

PKCδ = Proteinkinase Cδ. *RAS* = Rat sarcoma. *ROS* = Reactive Oxygen Species. *RTK* = Rezeptor-Tyrosinkinase. *TCF4* = Transcription Factor 4. *ZEB1* = Zinc finger E-box-binding homeobox 1.

Die Abbildung zeigt eine Beteiligung von MUC1 an vielen Signalwegen, die für Zellwachstum und Differenzierung von Bedeutung sind, beispielsweise der Grb2-SOS-RAS-MEK-ERK2-Signalweg (Meerzaman et al. 2001). Eine andere Interaktion kann zwischen MUC1 und der SH2-Domäne der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) stattfinden und zu einer Aktivierung des PI3K-AKT-mTOR-Signalwegs führen. Der PI3K-AKT-mTOR-Signalweg ist für die Regulation des Zellwachstums verantwortlich (Raina et al. 2011). Des Weiteren kann MUC1 einen Komplex mit dem Transkriptionsfaktor Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF-κB) formen und so an den Promoter von Zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1) binden. Eine Überexpression von MUC1 erhöht die Bindung mit NFκB an den ZEB1-Promoter. ZEB1 ist ein Protein, dessen Hochregulation zur epithelial-mesenchymalen Transition mit Verlust von E-Cadherin und zur Invasion von Zellen beiträgt (Rajabi et al. 2014). Auch Interaktionen von MUC1 mit p53 (Wei et al. 2005) oder Platelet-derived Growth Factor β (PDGFRβ) (Singh et al. 2007) wurden in der Literatur berichtet. Aufgrund dieser und weiterer Erkenntnisse wird MUC1 als Onkoprotein bezeichnet, da eine Überexpression oder Überaktivierung der Signalaktivität von MUC1 das Tumorstadium und die epithelial-mesenchymale Transition fördern können (Rajabi und Kufe 2017). Die genaue Rolle von MUC1 in der Entstehung, Progression und

Metastasierung von malignen Tumoren ist jedoch noch nicht in seiner Gänze verstanden (Farahmand et al. 2018).

1.2.4 MUC1 als tumorassoziiertes Antigen und Zielmolekül in Krebstherapien

1.2.4.1 MUC1 als tumorassoziiertes Antigen

Das National Cancer Institute in den USA hat im Jahr 2009 eine Liste von potenziellen Zielmolekülen für Immuntherapien gegen maligne Tumorerkrankungen veröffentlicht. Eine interdisziplinäre Gruppe von ausgewählten Experten wurde gebeten, Kriterien für ein aus ihrer Sicht ideales Zielmolekül vorzuschlagen. Eine andere Gruppe sollte unabhängig davon beurteilen, welche Charakteristika unter anderem MUC1 für sie zu einem guten oder schlechten Zielmolekül für eine Immuntherapie macht. So wurde eine Liste von Kriterien erstellt, anhand derer 75 Tumorantigene nach ihrem Potenzial als Zielmolekül für eine Immuntherapie priorisiert wurden. MUC1 belegt auf dieser Liste hinter Wilms' tumor suppressor 1 (WT1) den zweiten Platz (Cheever et al. 2009). Einige Gründe, wieso MUC1 als Zielmolekül für Immuntherapien gegen Krebs geeignet sein könnte, werden im Folgenden erläutert.

MUC1 weist auf Tumorzellen häufig andere Charakteristika auf als MUC1 auf normalen Zellen. Es gibt drei wesentliche Änderungen, welche tumorassoziiertes MUC1 charakterisieren und es zu einem tumorassoziierten Antigen machen. Ein Aspekt ist die Menge der MUC1-Moleküle. Tumorzellen weisen häufig eine Überexpression von MUC1 auf. Untersuchungen an Brustkrebszellen haben diese Überexpression sowohl auf der RNA- als auch auf der Proteinebene nachgewiesen (Gaemers et al. 2001; Lacunza et al. 2010). Eine weitere Veränderung ist neben der Überexpression die subzelluläre Lokalisation von MUC1. In normalen Zellen wird MUC1 auf der apikalen Zellmembran und in geringerem Ausmaß im Zytoplasma exprimiert, während es auf der basolateralen Zellmembran nicht zu finden ist. Sowohl in der Zellkultur als auch in immunhistochemischen Untersuchungen von malignen Tumoren konnte beobachtet werden, dass diese Polarität in Tumorzellen jedoch nicht mehr gegeben war. MUC1 wurde auf Tumorzellen zusätzlich zur apikalen Zellmembran auch auf der gesamten restlichen Zelloberfläche exprimiert (Truant et al. 2003; Varela et al. 2008). Die dritte tumorassoziierte Veränderung von MUC1 ist ein abweichendes Glykosylierungsmuster. Zellkulturversuche zeigten, dass MUC1 auf Brustkrebszellen weniger, kürzere und weniger verzweigte Kohlenhydratseitenketten besaß als es auf gesunden Brustzellen der Fall war (Lloyd et al. 1996). Dies wird mit einer veränderten Aktivität der Glykosyltransferasen in Tumorzellen in Zusammenhang gebracht. (Brockhausen et al. 1995). Durch die veränderte Glykosylierung werden Bereiche des MUC1-Kernproteins freigelegt, welche vorher durch die Kohlenhydratketten verdeckt

waren. So wurden bereits in den 1980er-Jahren tumorassoziierte Epitope als Folge dieser veränderten Glykosylierung von MUC1 entdeckt (Burchell et al. 1987).

1.2.4.2 MUC1 als Zielmolekül in der Krebstherapie

Durch seine veränderte Expression auf Tumorzellen ist MUC1 zum Zielmolekül für neue Tumortheraeutika in den Fokus gerückt (Wilkie et al. 2008). Es werden mehrere Ansätze verfolgt, von denen das MUC1-Vakzin sowie die Chimeric Antigen Receptor (CAR)-tragenden T-Zellen hier vorgestellt werden.

Das Prinzip der Therapie mit CAR T-Zellen besteht darin, T-Zellen aus dem Blut des Patienten mit der genetischen Information eines CARs für ein Tumorantigen auszustatten und diese Zellen in den Patienten zu reinfundieren. Die modifizierten T-Zellen sollen im Körper eine Major Histocompatibility Complex (MHC)-unabhängige Bindung von T-Zellen an Tumorzellen ermöglichen und so das Immunsystem gegen die Tumorzellen aktivieren. Der extrazelluläre Teil des CARs besteht aus einem Rezeptor für ein ausgewähltes Tumorantigen. Der intrazelluläre Teil ist bei Bindung des Tumorantigens an den extrazellulären Rezeptor für die Signalübermittlung und die Aktivierung der T-Zelle zuständig (Benmebarek et al. 2019). Soll sich die Therapie beispielsweise gegen eine akute lymphatische Leukämie (ALL) richten, werden CAR T-Zellen mit einem Rezeptor für das B-Zell-Antigen CD19 hergestellt (Brentjens et al. 2013). Auch MUC1 wurde als Tumorantigen für CAR T-Zellen bereits getestet (Mei et al. 2020). Ein Beispiel für einen MUC1-spezifischen CAR ist in Abbildung 3 gezeigt. Das Single-chain variable fragment (scFv) vom MUC1-Antikörper SM3 wurde an Teile von CD28 (ein costimulatorisches Molekül von T-Zellen) und CD3 ζ (ein Bestandteil des T-Zell-Rezeptors) gekoppelt. Als Weiterentwicklung wurde ein Teil von IgD als „Gelenk“ eingebracht, um Probleme der sterischen Hinderung zu umgehen (Wilkie et al. 2008).

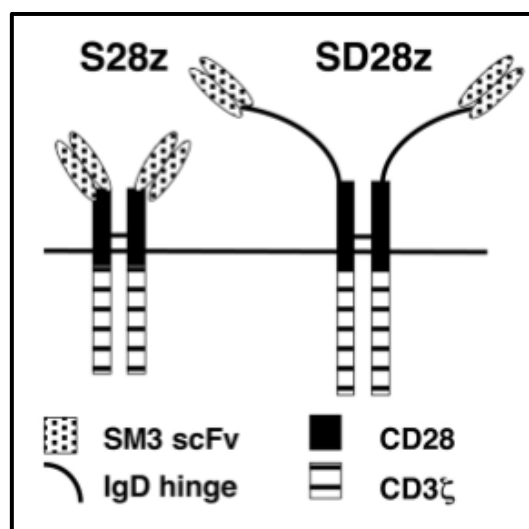


Abbildung 3: Chimärer Antigenrezeptor für MUC1 (Wilkie et al. 2008).

Ein Patient mit einem metastasierten Karzinom der Samenblase wurde in einer Studie bereits mit MUC1-CAR T-Zellen behandelt. Für die Konstruktion des CARs wurde der MUC1-Antikörper SM3 genutzt und nochmals mutiert, um eine bessere Bindung an tumorassoziiertes MUC1 zu ermöglichen. Zudem wurden die CAR T-Zellen direkt in den Tumor injiziert, um eine hohe lokale Zellkonzentration zu erreichen. Die Autoren beobachteten eine Nekrotisierung des Tumors und schlussfolgerten, dass MUC1 ein vielversprechendes Zielmolekül für eine Therapie mit CAR T-Zellen bei MUC1-positiven Tumoren sei (You et al. 2016). Weitere klinische Studien zum Einsatz von MUC1-CAR T-Zellen bei verschiedenen soliden Tumoren sind momentan aktiv (zum Beispiel ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03198052 und NCT03633773).

Eine weitere Möglichkeit der MUC1-Immuntherapie stellen die Vakzine dar. Beim Vakzin-Ansatz werden dem Immunsystem Tumorantigene präsentiert, was in der Folge eine zytotoxische und/oder humorale spezifische Immunreaktion gegen Tumorzellen mit dem präsentierten Antigen auslösen soll (Shi et al. 2017).

Ein MUC1-Vakzin, zu dem bereits mehrere klinische Studien durchgeführt wurden, ist TG4010. TG4010 basiert auf dem Modified-Vaccinia-Ankara-Virus, Interleukin-2 (IL-2) und MUC1 (Rochlitz et al. 2003). Das Modified-Vaccinia-Ankara-Virus ist ein abgeschwächtes Pockenvirus, dessen Fähigkeit zur Replikation in menschlichen Zellen stark eingeschränkt ist (Parrino et al. 2007). Das Virus dient als Vektor für die genetische Information von MUC1 und IL-2. Inklusive der DNA-Sequenzen für diese beiden Moleküle wird es als TG4010 bezeichnet (Rochlitz et al. 2003). Das Prinzip dieses MUC1-Vakzins besteht darin, dass TG4010 menschliche Zellen infizieren soll und die genetischen Informationen von MUC1 und IL-2 von der infizierten Zelle transkribiert und translatiert werden sollen. Das Kernprotein von MUC1 soll daraufhin eine zelluläre Immunantwort hervorrufen. Diese soll durch IL-2 noch verbessert werden (Quoix et al. 2016). In der TIME-Studie (TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer) wurden 222 Patienten mit MUC1-positivem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit TG4010 oder einem Placebopräparat behandelt. Das Vakzin wurde insgesamt gut vertragen und in Kombination mit einer Erstlinien-Chemotherapie wurde in der TG4010-Gruppe ein verlängertes progressionsfreies Überleben festgestellt (Quoix et al. 2016). In einer nachfolgenden Studie wurde die Wirkung von TG4010 in Kombination mit einem PD-1 (Programmed cell death protein 1)-Antikörper getestet. Der Antikörper schützt den inhibitorischen PD-1-Rezeptor auf T-Zellen vor seiner Aktivierung und verhindert so die Inaktivierung von T-Zellen, was die T-Zell-Antwort auf TG4010 verbessern sollte. In der Studie zeigte sich bei den Mäusen der Experimentalgruppe ein längeres Überleben sowie ein vermindertes Tumorwachstum (Remy-Ziller et al. 2018). Momentan wird in klinischen

Studien getestet, ob sich dieser Effekt auch im Menschen reproduzieren lässt (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02823990, NCT03353675).

1.2.5 Klinische Bedeutung von MUC1

1.2.5.1 Tumormarker

Das Cancer Antigen 15-3 (CA15-3) ist ein Tumormarker, der im Blut von Brustkrebspatienten häufig einen erhöhten Wert im Vergleich zu gesunden Personen aufweist (Khorrami et al. 2019). Bei der Bestimmung des Tumormarkers CA15-3 wird die Menge von im Blut gelösten MUC1 gemessen. Der Mechanismus, durch den MUC1 bei Brustkrebspatienten vermehrt in das Blut gelangt, konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden (Li et al. 2019). Eine Möglichkeit der CA15-3-Bestimmung ist der Radioimmunassay. Hierbei werden zwei Antikörper zur Detektion von MUC1 genutzt. Der auf Polystyrolkugeln immobilisierte Antikörper 115D8 dient als Catcher. Er bindet das in der hinzugefügten Probe vorhandene MUC1. Danach wird ein Tracer hinzugegeben. Hierfür wird der Antikörper DF3 genutzt, welcher mit radioaktivem ^{125}I markiert ist. ^{125}I -DF3 bindet an das MUC1 aus der Probe, welches bereits an 115D8 gebunden ist. Anschließend wird die Radioaktivität des Gemisches bestimmt. Sie ist proportional zu der Menge des gebundenen MUC1 aus der Probe (Shimokata et al. 1988). Die American Society of Clinical Oncology empfiehlt die Messung von CA15-3 für Patienten mit metastasiertem Brustkrebs während der Therapie. Der Wert soll einen Baustein darstellen, um den Therapieverlauf beurteilen zu können. Ein steigender CA15-3-Wert kann dabei auf ein Therapieversagen hinweisen. Für ein Screening, die Diagnosestellung oder das Staging wird die Messung des Tumormarkers CA15-3 nicht empfohlen (Harris et al. 2007).

1.2.5.2 Immunhistochemie

Sowohl für die Tumordiagnostik als auch für die Prognosebeurteilung maligner Neoplasien spielt die immunhistochemische Analyse von MUC1 (in diesem Kontext unter dem Synonym EMA bekannt) seit Jahrzehnten eine Rolle (Takashi et al. 1987; Sloane und Ormerod 1981).

Anfänglich wurde der immunhistochemische Nachweis von MUC1 zur Identifikation epithelialer Tumoren verwendet, da die meisten epithelialen Neoplasien MUC1 exprimieren (Sloane und Ormerod 1981; Pinkus und Kurtin 1985). Diese Anwendung ist aber wegen der Verfügbarkeit von hierfür deutlich besseren Antikörpern wie Panzytokeratin-Antikörper heute kaum mehr gebräuchlich (Thomas und Battifora 1987; Ordóñez 2013). MUC1 kommt jedoch bei der Diagnose von Meningeomen (Lusis et al. 2005), der Unterscheidung von Nierenzellkarzinomen von Nebennierenrindentumoren (Enriquez et al. 2012), der Klassifikation von hämatologischen Neoplasien (Leong et al. 2003), der Identifikation von

Perineuromen (Erstine et al. 2017), solitären fibrösen Tumoren und Synovialsarkomen (Bhargava et al. 2005) zur Anwendung. Bei der Diagnostik von intrakraniellen Tumoren konnten Meningeome (n = 41, MUC1-positiv in 100 % der untersuchten Fälle) und Hämangioperizytome (n = 9, fokal MUC1-positiv in 11 % der untersuchten Fälle) anhand der MUC1-Färbung besser voneinander unterschieden werden als konventionell histologisch (Lusis et al. 2005). Die Kombination von MUC1 mit dem Marker Somatostatin Receptor 2A (SSTR2A) führte in einer anderen Studie mit 127 Meningeomen zu einer diagnostischen Sensitivität von 100 %. Meningeome wurden so unter anderem von Melanomen (n = 21, 5 % positiv) oder Neurofibromen (n = 5, 0 % positiv) abgegrenzt (Boulagnon-Rombi et al. 2017). In einer weiteren Studie wurde die MUC1-Expression in 20 Nebennierenrindenzellkarzinomen und je 20 klarzelligen, papillären und chromophoben Nierenzellkarzinomen sowie 20 Onkozytomen untersucht. Während keines der Nebennierenrindenzellkarzinome eine MUC1-Positivität zeigte, lagen die Positivitätsraten in Nierenzellkarzinomen bei 85 % (klarzellig), 95 % (papillär und Onkozytom) und 100 % (chromophob) (Enriquez et al. 2012). Auch bei der Unterscheidung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) von einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) soll die MUC1-Immunhistochemie als ergänzende Diagnostik genutzt werden. Blasten von Patienten mit monozytärer AML zeigten in 18 von 22 Fällen (82 %) eine MUC1-Positivität, während bei keinem ALL- (20 Fälle) oder nicht monozytären AML-Patienten (18 Fälle) MUC1-positive Blasten gefunden wurden (Leong et al. 2003). Weiterhin zeigten Perineurinome häufig eine MUC1-Positivität (n = 20, 100 % positiv) (Agaimy et al. 2014) und konnten dadurch auch an untypischen Lokalisationen als solche identifiziert werden (Erstine et al. 2017). Solitäre fibröse Tumoren zeigten für gewöhnlich keine Positivität in der MUC1-Immunhistochemie (n = 14, 0 % positiv). Synovialsarkome hingegen waren in einem Großteil der Fälle eine MUC1-positiv (n = 16, 75 % positiv). Diese Unterschiede in der MUC1-Expression konnten einen Beitrag zur Unterscheidung von mesenchymalen Tumoren des Uterus leisten (Bhargava et al. 2005). Zudem sollen sich die Färbemuster zwischen malignen Mesotheliomen und Adenokarzinomen der Lunge charakteristisch unterscheiden. In Mesotheliomen (n = 47, 51 % positiv) wurde eine prädominant membranöse Färbung beobachtet, welche in Adenokarzinomen (n = 124, 0 % positiv) nicht zu sehen war (Dejmek und Hjerpe 2005). Diese Muster konnten jedoch in einer anderen Studie nicht eindeutig einer Tumorentität zugeordnet werden (Ordóñez 2003).

Die Expression von MUC1 wurde bei verschiedenen Tumorarten auch als prognoserelevant identifiziert. Beispielsweise fanden sich Assoziationen zwischen erhöhter MUC1-Expression und ungünstiger Prognose, beziehungsweise ungünstigen histopathologischen Tumoreigenschaften, beim kolorektalen Karzinom (Lugli et al. 2007), beim Prostatakarzinom (Eminaga et al. 2016), beim Ovarialkarzinom (Wang et al. 2007), beim

Nierenzellkarzinom (Kraus et al. 2002), beim Magenkarzinom (Li et al. 2008) und beim Pankreaskarzinom (Westgaard et al. 2009). Assoziationen zwischen einer verminderten MUC1-Expression und ungünstiger Prognose oder ungünstigem histopathologischen Tumorphänotyp fanden sich zum Beispiel beim Mammakarzinom (Rakha et al. 2005).

Die diagnostische Anwendung der Ergebnisse der MUC1-Immunhistochemie wird jedoch durch teils hochgradig kontroverse Informationen aus der Literatur erschwert. Die Angaben zur Häufigkeit einer MUC1-Positivität variieren für zahlreiche Tumorarten erheblich zwischen den einzelnen publizierten Studien. Beispielsweise schwanken die publizierten MUC1-Positivitätsraten von 17 % bis 100 % beim Adenokarzinom der Lunge (Gold et al. 2007; Kuemmel et al. 2009), von 0 % bis 100 % beim invasiven Mammakarzinom ohne speziellen Typ (No Special Type, NST) (Gold et al. 2007; Adsay et al. 2003), von 0 % bis 100 % beim Prostatakarzinom (Schut et al. 2003; Wong et al. 2016) und von 7 % bis 100 % beim klarzelligen Nierenzellkarzinom (Kraus et al. 2002; Cao et al. 2000). Derartige Unterschiede dürften durch die Verwendung unterschiedlicher Antikörper, unterschiedlicher immunhistochemischer Färbeprotokolle sowie unterschiedlicher Kriterien für die Beurteilung einer „Positivität“ bedingt sein. Eine zusammenfassende Darstellung der bisherigen Literaturdaten ist in Abbildung 4 dargestellt. Die dazugehörigen Literaturquellen finden sich in Tabelle 1 wieder.

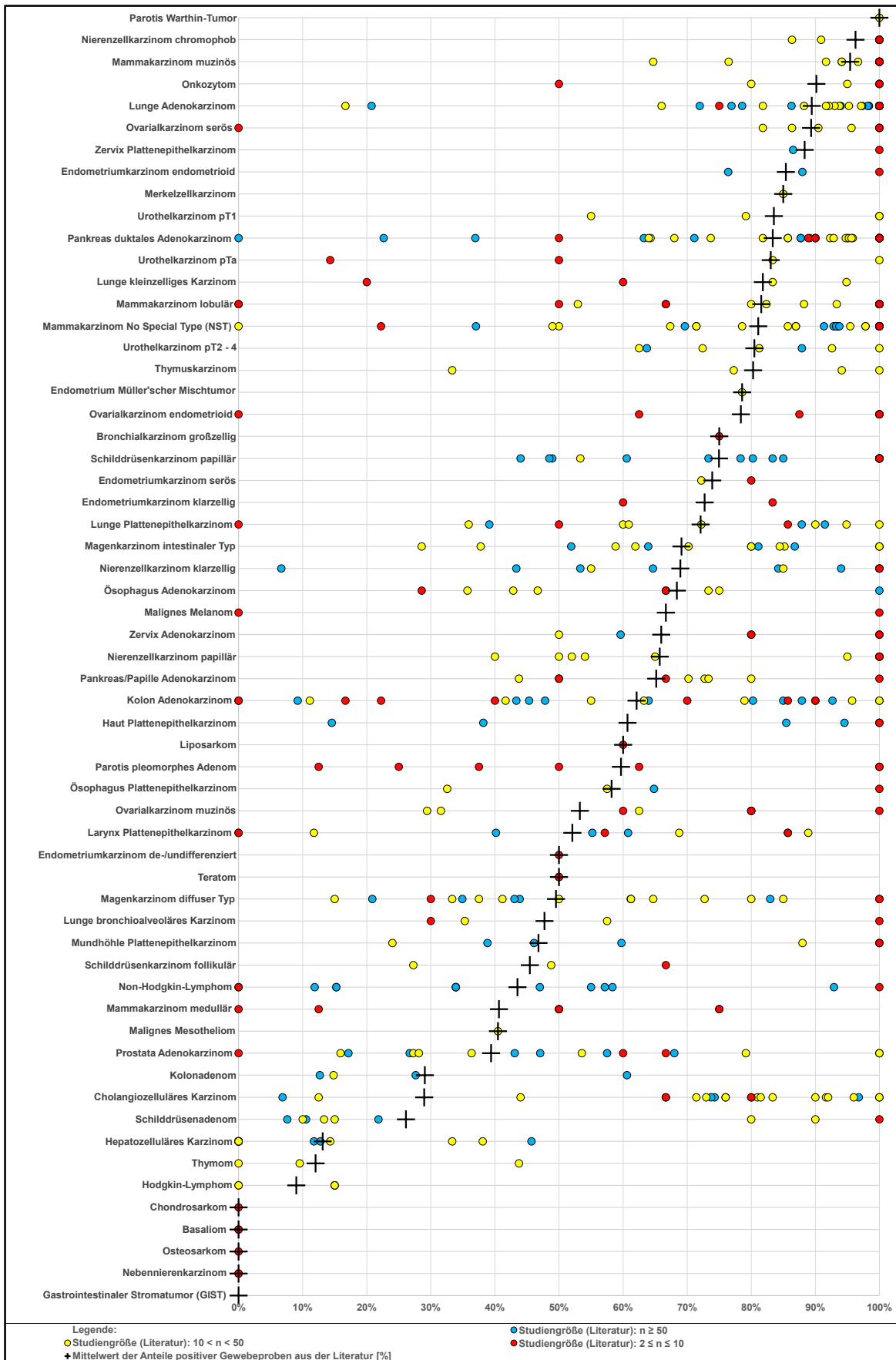


Abbildung 4: Zusammenfassung der Literaturdaten zur MUC1-Immunhistochemie (Stand 10/2020). Die X-Achse gibt den prozentualen Anteil der MUC1-positiven Gewebeproben an. Auf der Y-Achse befinden sich die untersuchten Entitäten. Ein Punkt entspricht einem einzelnen Studienergebnis, während ein Kreuz den Mittelwert der Literaturdaten abbildet. Die Punktfarbe zeigt die Studiengröße an.

Tabelle 1: Literaturquellen zu den Daten aus Abbildungen 4 und 43 nach Tumorentität sortiert.

Tumorentität	n Studien	Quellen
Tumoren der Haut		
Basaliom	2	(Uehara et al. 1997; Uehara und Ohba 2002)
Plattenepithelkarzinom	3	(Uehara et al. 1997; Uehara und Ohba 2002; Cooper et al. 2004)
Malignes Melanom	2	(Zhang et al. 1998a; Kakkassery et al. 2017)
Merkelzellkarzinom	1	(Fernandez-Flores und Suarez-Peñaranda 2016)
Kopf-Hals-Tumoren		
Larynx Plattenepithelkarzinom	8	(Itoh et al. 1996; Croce et al. 2000; Jeannon et al. 2001; Croce et al. 2001; Rabassa et al. 2006; Rabassa et al. 2015; Wiest et al. 2016; Lungulescu et al. 2017)
Mundhöhle Plattenepithelkarzinom	6	(Nitta et al. 2000; Croce et al. 2001; Rabassa et al. 2006; Hamada et al. 2012; Kamikawa et al. 2015; Lungulescu et al. 2017)
Parotis pleomorphes Adenom	3	(Mannweiler et al. 2003; Hamada et al. 2004; Kawahara et al. 2008)
Parotis Warthin-Tumor	1	(Mannweiler et al. 2003)
Tumoren der Lunge, der Pleura und des Thymus		
Lunge Plattenepithelkarzinom	10	(Guddo et al. 1998; López-Ferrer et al. 2001; Woenckhaus et al. 2008; Gold et al. 2007; Kuemmel et al. 2009; Fan et al. 2010; Situ et al. 2011; Kaira et al. 2012; Pesch et al. 2012; Sterlacci et al. 2018)
Bronchialkarzinom großzellig	1	(Woenckhaus et al. 2008)
Lunge Adenokarzinom	31	(Nguyen et al. 1996; Maeshima et al. 1997; Guddo et al. 1998; Jarrard et al. 1998; Hayashi et al. 1999; López-Ferrer et al. 2001; Henderikx et al. 2002; Awaya et al. 2004; Lau et al. 2004; Yousem 2005; Tsuta et al. 2006; Tsutsumida et al. 2007; Nagai et al. 2006; Woenckhaus et al. 2008; Gold et al. 2007; Kuemmel et al. 2009; Zhang et al. 2009a; Fan et al. 2010; Situ et al. 2011; Hishida et al. 2011; Chu et al. 2011; Pinto et al. 2012; Ohe et al. 2011; Kaira et al. 2012; Zhang et al. 2011; Pesch et al. 2012; Lappi-Blanco et al. 2016; Sonzogni et al. 2017; Duruisseaux et al. 2017; Sterlacci et al. 2018; Lee et al. 2019)
Lunge bronchioalveoläres Karzinom	4	(Maeshima et al. 1997; Awaya et al. 2004; Tsuta et al. 2006; Woenckhaus et al. 2008)
Lunge kleinzelliges Karzinom	4	(Nguyen et al. 1996; Zhang et al. 1998a; López-Ferrer et al. 2001; Pesch et al. 2012)
Mesotheliom (alle Lokalisationen)	1	(Pillai et al. 2013)
Thymom	3	(Kaira et al. 2011; Su et al. 2015; Du et al. 2016)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Literaturquellen zu den Daten aus Abbildungen 4 und 43 nach Tumorentität sortiert.

Tumorentität	n Studien	Quellen
Tumoren der Lunge, der Pleura und des Thymus		
Thymuskarzinom	4	(Kojika et al. 2009; Kaira et al. 2011; Su et al. 2015; Du et al. 2016)
Gynäkologische Tumoren		
Zervix Plattenepithelkarzinom	2	(Fan et al. 2010; Kong et al. 2017)
Zervix Adenokarzinom	6	(Lau et al. 2004; Khoury et al. 2006; Baker et al. 2006; Fan et al. 2010; Togami et al. 2010; Chu et al. 2011)
Endometriumkarzinom endometrioid	3	(Sivridis et al. 2002; Lau et al. 2004; Morrison et al. 2007)
Endometriumkarzinom serös	2	(Sivridis et al. 2002; Morrison et al. 2007)
Endometriumkarzinom Müller'scher Misch tumor	1	(Morrison et al. 2007)
Endometriumkarzinom niedrig differenziert	1	(Sivridis et al. 2002)
Endometriumkarzinom klarzellig	2	(Sivridis et al. 2002; Morrison et al. 2007)
Ovariakarzinom endometrioid	4	(Feng et al. 2002; Gold et al. 2007; van Elssen et al. 2010; Budiu et al. 2011)
Ovariakarzinom serös	5	(Feng et al. 2002; Wang et al. 2007; Gold et al. 2007; van Elssen et al. 2010; Budiu et al. 2011)
Ovariakarzinom muzinös	5	(Feng et al. 2002; Gold et al. 2007; van Elssen et al. 2010; Chu et al. 2011; Wang und El-Bahrawy 2014)
Mammakarzinom No Special Type (NST)	22	(Chu und Chang 1999; Kato et al. 1999; Xu et al. 2001; Kuan et al. 2001; Dimas et al. 2002; Matsukita et al. 2003; Adsay et al. 2003; Croce et al. 2003b; Croce et al. 2003a; Vgenopoulou et al. 2003; Croce et al. 2004; Lau et al. 2004; van der Vegt et al. 2007; Gold et al. 2007; Park et al. 2010; Lacunza et al. 2010; Zanetti et al. 2011; Solatycka et al. 2012; Lavrsen et al. 2013; Do et al. 2013; Bartosch et al. 2015; Ohashi et al. 2016)
Mammakarzinom lobulär	11	(Chu und Chang 1999; Croce et al. 2003b; Croce et al. 2003a; Croce et al. 2004; Chu und Weiss 2004; Lau et al. 2004; Kasashima et al. 2007; Gold et al. 2007; Bartosch et al. 2015; Ohashi et al. 2016; Cserni et al. 2017)
Mammakarzinom medullär	4	(Chu und Chang 1999; Croce et al. 2003b; Croce et al. 2003a; Ohashi et al. 2016)
Mammakarzinom muzinös	9	(Chu und Chang 1999; Kato et al. 1999; Xu et al. 2001; Matsukita et al. 2003; Adsay et al. 2003; Gunkel et al. 2005; Chu et al. 2011; Kim et al. 2012; Bartosch et al. 2015)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Literaturquellen zu den Daten aus Abbildungen 4 und 43 nach Tumorentität sortiert.

Tumorentität	n Studien	Quellen
Gastrointestinale Tumoren		
Kolonadenom	4	(Ho et al. 1996; Yu et al. 2007; Gibson et al. 2011; Ogata et al. 2017)
Kolon Adenokarzinom	24	(Nguyen et al. 1996; Ho et al. 1996; Aoki et al. 1998; Hayashi et al. 1999; Bando et al. 2002; Gürbüz und Klöppel 2004; Chu und Weiss 2004; Lau et al. 2004; Yousem 2005; Guo et al. 2006; Nguyen et al. 2006; You et al. 2006; Chirwa et al. 2007; Yu et al. 2007; Gold et al. 2007; Winn et al. 2009; Chiang et al. 2010; Verdú et al. 2011; Chu et al. 2011; Pinto et al. 2012; Terada 2013; Rabassa et al. 2015; Betge et al. 2016; Ogata et al. 2017)
Magenkarzinom intestinaler Typ	13	(Baldus et al. 1998; Reis et al. 1998; Machado et al. 2000; Gürbüz et al. 2002; Akyürek et al. 2002; Wang und Fang 2003; Gulmann et al. 2003; Barresi et al. 2006; Myllykangas et al. 2008; Li et al. 2008; Xu et al. 2009a; Geramizadeh et al. 2012; Martinson et al. 2020)
Magenkarzinom diffuser Typ	17	(Baldus et al. 1998; Reis et al. 1998; Nogueira et al. 1999; Machado et al. 2000; Gürbüz et al. 2002; Akyürek et al. 2002; Wang und Fang 2003; Gulmann et al. 2003; Barresi et al. 2006; Myllykangas et al. 2008; Li et al. 2008; Xu et al. 2009a; Retterspitz et al. 2010; Solcia et al. 2013; Geramizadeh et al. 2012; Xiong et al. 2017; Martinson et al. 2020)
Ösophagus Adenokarzinom	9	(Endo et al. 1998; Chinyama et al. 1999; Arul et al. 2000; Flucke et al. 2003; Gulmann et al. 2003; Lau et al. 2004; Xu et al. 2009b; Piessen et al. 2009; Wang und El-Bahrawy 2014)
Ösophagus Plattenepithelkarzinom	4	(Labouvie et al. 1999; Kijima et al. 2001; Bando et al. 2002; Sun et al. 2018)
Cholangiozelluläres Karzinom	22	(Sasaki und Nakanuma 1994; Sasaki et al. 1996; Amaya et al. 2001; Morcos et al. 2001; Matsumura et al. 2002; Suh et al. 2002; Shibahara et al. 2004; Jan et al. 2004; Chu et al. 2005; Yeh et al. 2005; Zen et al. 2006; Tamada et al. 2006; Tang et al. 2007; Nakanishi et al. 2008a; Nakanishi et al. 2008b; Dong et al. 2008; Mall et al. 2010; Zen et al. 2011; Maeno et al. 2012; Wang und El-Bahrawy 2014; Zen et al. 2014; Chi et al. 2018)
Hepatozelluläres Karzinom	14	(Sasaki und Nakanuma 1994; Cao et al. 1999; Morcos et al. 2001; Lau et al. 2004; Sugiki et al. 2004; Ichikawa et al. 2006; Tang et al. 2007; Gold et al. 2007; Zhang et al. 2009b; Fan et al. 2010; Shibuya et al. 2011; Sideras et al. 2015; Kumagai et al. 2016; Hoshino et al. 2016)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Literaturquellen zu den Daten aus Abbildungen 4 und 43 nach Tumorentität sortiert.

Tumorentität	n Studien	Quellen
Gastrointestinale Tumoren		
Pankreas duktales Adenokarzinom	45	(Ho et al. 1993; Terada und Nakanuma 1996; Terada et al. 1996; Masaki et al. 1999; Baldus et al. 2001; Lüttges et al. 2001; Lüttges et al. 2002; Henderikx et al. 2002; Terris et al. 2002; Yonezawa et al. 2002; Kim et al. 2002; Adsay et al. 2003; Chhieng et al. 2003; Tajiri et al. 2004; Lau et al. 2004; Tajiri et al. 2005; Chu et al. 2005; Ueda et al. 2005; Moriya et al. 2005; Kosmahl et al. 2005; Saitou et al. 2005; Ohuchida et al. 2006; Giorgadze et al. 2006; Okada et al. 2006; Gold et al. 2007; Westgaard et al. 2009; Yang et al. 2012; Xu et al. 2011; Matsuyama et al. 2012; Chu et al. 2011; Kelly et al. 2012; Liu et al. 2012; Winter et al. 2012; Ideno et al. 2013; Sopha et al. 2013; Kang et al. 2013; Shi et al. 2014; Wang und El-Bahrawy 2014; Inagaki et al. 2014; Xu et al. 2014; Higashi et al. 2015; Sierzega et al. 2016; Gómez-Peñaloza et al. 2019; Kim et al. 2020a; Boecker et al. 2020)
Pankreas/Papille Adenokarzinom	9	(Matsubayashi et al. 1999; Gürbüz und Klöppel 2004; Chu et al. 2005; Ohike et al. 2010; Moriya et al. 2011; Chu et al. 2011; Pinto et al. 2012; Shia et al. 2014; Liu et al. 2019)
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	1	(Gold et al. 2007)
Urogenitale Tumoren		
Urothelkarzinom pTa	4	(Walsh et al. 1994; Abd Elazeez et al. 2011; Gonul et al. 2018; Cardillo et al. 2000)
Urothelkarzinom pT1	4	(Walsh et al. 1994; Abd Elazeez et al. 2011; Gonul et al. 2018; Cardillo et al. 2000)
Urothelkarzinom pT2 - 4	7	(Walsh et al. 1994; Sangoi et al. 2009; Abd Elazeez et al. 2011; Kaur et al. 2014; Stojnev et al. 2014; Gonul et al. 2018; Cardillo et al. 2000)
Nierenzellkarzinom klarzellig	7	(Cao et al. 2000; Kraus et al. 2002; Leroy et al. 2002a; Langner et al. 2004; Langner et al. 2005; Enriquez et al. 2012; Fukushima et al. 2012)
Nierenzellkarzinom papillär	8	(Leroy et al. 2002a; Leroy et al. 2002c; Langner et al. 2004; Perret et al. 2008; Blel et al. 2008; Enriquez et al. 2012; Mantoan Padilha et al. 2013; Al-Obaidy et al. 2019)
Nierenzellkarzinom chromophob	6	(Cao et al. 2000; Leroy et al. 2002a; Langner et al. 2004; Enriquez et al. 2012; Fukushima et al. 2012; Zhu et al. 2020)
Niere Onkozytom	5	(Cao et al. 2000; Fan et al. 2010; Enriquez et al. 2012; Fukushima et al. 2012; Zhu et al. 2020)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Literaturquellen zu den Daten aus Abbildungen 4 und 43 nach Tumorentität sortiert.

Tumorentität	n Studien	Quellen
Urogenitale Tumoren		
Prostatakarzinom	16	(Zhang et al. 1998b; Zhang et al. 1998a; Henderikx et al. 2002; Schut et al. 2003; Lau et al. 2004; O'Connor et al. 2005; Singh et al. 2006; Cozzi et al. 2005; Andrén et al. 2007; Garbar et al. 2008; Rabiau et al. 2009; Gunia et al. 2010; Severi et al. 2014; Genitsch et al. 2016; Wong et al. 2016; Eminaga et al. 2016)
Teratom (alle Lokalisationen)	1	(Mall et al. 2007)
Endokrine Tumoren		
Schilddrüsenadenom	5	(Bièche et al. 1997; Magro et al. 2003; Morari et al. 2010; Renaud et al. 2014; Zhan et al. 2015)
Schilddrüsenkarzinom papillär	10	(Bièche et al. 1997; Magro et al. 2003; Wreesmann et al. 2004; Abrosimov et al. 2007; Min et al. 2008; Fan et al. 2010; Morari et al. 2010; Hao et al. 2013; Renaud et al. 2014; Zhan et al. 2015)
Schilddrüsenkarzinom follikulär	3	(Abrosimov et al. 2007; Fan et al. 2010; Morari et al. 2010)
Nebennierenkarzinom	2	(Lau et al. 2004; Enriquez et al. 2012)
Hämatologische Neoplasien		
Hodgkin-Lymphom	1	(Berge et al. 2001)
Non Hodgkin-Lymphom	8	(Zhang et al. 1998a; Berge et al. 2001; Teruya-Feldstein et al. 2003; Taki et al. 2002; Rassidakis et al. 2003; Huang et al. 2006; Baldus et al. 2007; Jain et al. 2015)
Weichgewebstumoren		
Liposarkom	1	(Makise et al. 2017)
Knochentumoren		
Osteosarkom	1	(Fan et al. 2010)
Chondrosarkom	1	(Fan et al. 2010)

Zur besseren Einordnung der diagnostischen Wertigkeit der MUC1-Immunhistochemie wäre es hilfreich, ein großes Kollektiv von Tumoren nach einem standardisierten Verfahren bezüglich der MUC1-Expression zu untersuchen. Nur so kann eine verlässliche Aussage über unterschiedliche Häufigkeiten der MUC1-Expression in Tumoren gemacht werden. Um derartige Daten zu generieren, wurde in der vorliegenden Studie ein Kollektiv von 28.378 Tumoren, bestehend aus 91 verschiedenen Tumortypen zusammen mit 76 verschiedenen Normalgewebstypen, in einem Tissue Microarray (TMA)-Format untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Tissue Microarray-Technik

Die Tissue Microarray-Methode wurde 1997 von den Arbeitsgruppen von Olli Kallioniemi am National Human Genome Research Institute (Bethesda, Maryland, USA) und Guido Sauter (damals in Basel, Schweiz) entwickelt und 1998 erstmals publiziert (Kononen et al. 1998). Das Verfahren erlaubt die gleichzeitige Untersuchung von bis zu 1.000 Gewebeprobe auf einem einzigen Objektträger und führt somit zu einer deutlichen Beschleunigung von gewebebasierten Studien mittels In-situ-Techniken (Simon et al. 2004). Die im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) übliche gleichzeitige Untersuchung von 600 Gewebeprobe auf einem Schnitt führt zu einer Reduktion der Reagenzienkosten für die Durchführung der Färbungen um einen Faktor von 600 und auch die Arbeitszeit für das Schneiden und Färben von Schnitten wird in einer ähnlichen Größenordnung reduziert. Zudem wird die Auswertung der Färbeergebnisse durch einen Pathologen erleichtert. Da nur eine geringe Gewebemenge (Durchmesser 0,6 mm) pro Tumor betrachtet werden muss, kann das gesamte zu beurteilende Gewebe eines Patienten in einem einzigen Mikroskop-Gesichtsfeld gleichzeitig betrachtet werden, was zu einer vereinfachten und somit beschleunigten Entscheidungsfindung führt. Die Beschleunigung der Auswertung führt dazu, dass immunhistochemische Färbungen von Tausenden von Tumoren durch einen Pathologen während eines Arbeitstages beurteilt und klassifiziert werden können. Die kurze Dauer der Analyse dürfte, zusammen mit der Tatsache, dass praktisch jeder Objektträger stark positive, komplett negative und intermediär gefärbte Gewebeprobe enthält, dafür sorgen, dass die „Eichung“ des Pathologen zur subjektiven Festlegung der Färbeintensität für die Dauer einer Studie überdurchschnittlich konstant bleibt (Prof. Dr. med. Guido Sauter, persönliche Mitteilung).

Das schwierigste Element bei der Herstellung von Tissue Microarrays ist die Identifikation geeigneter Fälle und die Zusammenführung von Hämatoxylin-Eosin (HE)-gefärbten Schnitten mit Markierung der zu stanzenden Gewebeariale und des korrespondierenden Gewebeblockes in einer vorher definierten Reihenfolge neben dem Tissue Microarray-Stanzgerät. Die Identifikation von geeigneten Tumoren beinhaltet in der Regel eine Volltextsuche im Pathologie-Datenbanksystem nach potenziell geeigneten Fällen, das Studium der Berichte mit dem Ziel, eindeutig ungeeignete Fälle (doch nicht die gesuchte Diagnose, eindeutig zu kleiner oder zu nekrotischer Tumor, keine ausreichende Sicherheit der Diagnose) frühzeitig zu eliminieren, das Heraussuchen der Schnitte potenziell geeigneter Fälle, die Evaluation der Schnitte durch einen Pathologen - gegebenenfalls gefolgt von der Markierung geeigneter Areale für die Entnahme von Gewebe - das Heraussuchen der korrespondierenden Paraffinblöcke und der Kontrolle der Paraffinblöcke auf

Eignung (zu dünne, bereits zu tief angeschnittene Blöcke sind für die TMA-Herstellung ungeeignet). Zum Arbeitsaufwand gehört auch dazu, dass ungeeignete Schnitte und Blöcke, letztlich aber auch die gestanzten Blöcke und die korrespondierenden Schnitte nach der TMA-Herstellung wieder zurück ins Archiv sortiert werden müssen.

Für die Herstellung der Tissue Microarrays wird ein von den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie hergestellter Tissue-Arrayer verwendet, der sich von kommerziell erhältlichen Geräten durch zwei Besonderheiten unterscheidet: 1) Für die Anfertigung von Löchern in den Empfängerblöcken wird ein Bohrer anstelle einer Hohnadel verwendet. 2) Für die Positionswechsel, welche für die Stanzung des nächsten Tumors notwendig sind, wird ein selbst entwickeltes System unter Verwendung eines computergesteuerten elektrischen Schrittmotors verwendet.

Bei der Erstellung eines Tissue Microarrays wird der folgende Prozess laufend wiederholt: An einer vordefinierten Stelle im Empfängerblock wird mit einem Bohrer ein Loch mit einem Durchmesser von 0,6 mm angefertigt. Danach wird mit einer Hohnadel aus der vordefinierten Region des ausgewählten Tumorblocks ein 0,6 mm messender Zylinder entnommen und in das vorgefertigte Loch eingefügt. Ohne dass im Tissue-Arrayer ein Positionswechsel vorgenommen wird, kann der Prozess über mehrere Empfängerblöcke wiederholt werden, sodass multiple Replikate eines TMAs parallel angefertigt werden. Nach der Anfertigung einer ausreichenden Zahl von Replikaten wird der Schrittmotor zum Positionswechsel zur nächsten Koordinatenposition aktiviert und der Prozess wird mit dem nächsten Tumor wiederholt. Die Organisation der TMAs, welche am UKE verwendet werden, ist immer identisch. Ein TMA-Block besteht aus maximal 6 Sektoren (bezeichnet mit A bis F), welche aus Gründen der Orientierbarkeit asymmetrisch angeordnet und ungleich groß sind. Die maximal 9 Zeilen jedes Sektors werden mit den Zahlen 1 bis 9 bezeichnet, die höchstens 17 Spalten mit Kleinbuchstaben von a bis q. Der normale Aufbau eines UKE-TMAs ist in Abbildung 5 und ein Foto eines TMA-Blocks in Abbildung 6 dargestellt.

Es ist ein wesentlicher Vorteil der TMA-Technik, dass die Biopsienummern, welche bei gleichzeitigem Zugang auf das Pathologie-Computersystem theoretisch den Zugriff auf Patientennamen erlauben würden, nur für den Herstellungsprozess des TMAs benötigt werden. Danach sind alle Tumoren mit den zugehörigen klinisch-pathologischen Daten ausschließlich durch die TMA-Koordinaten und TMA-Blocknummern definiert. Die zum Präparat gehörigen Biopsienummern können dann auf einfache Weise entweder ausgeblendet (Pseudonymisierung) oder permanent gelöscht werden (Anonymisierung). Tabelle 2 zeigt ein typisches zu einem TMA gehörendes Datenfile.

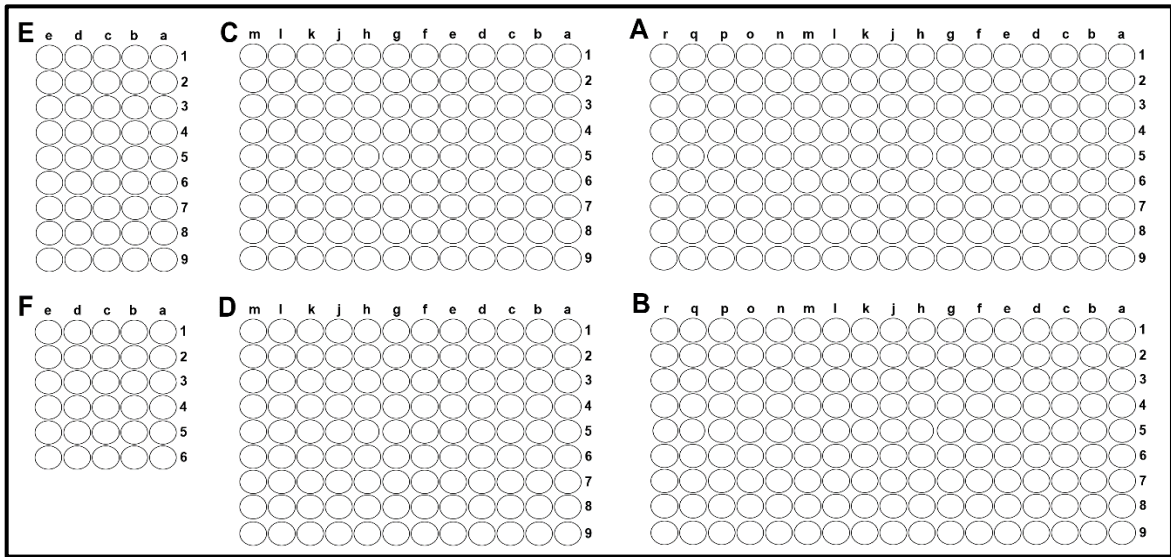


Abbildung 5: Schema des im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf standardmäßigen Aufbaus eines Tissue Microarrays (TMA). 6 asymmetrisch angeordnete Sektoren (A - F) bestehen aus maximal je 9 Zeilen (1 - 9) und 17 Spalten (a - r). Jeder Spot entspricht einer Gewebeprobe auf dem TMA-Block, sodass auf dem Standard-TMA insgesamt bis zu 597 Gewebeproben untergebracht werden können.

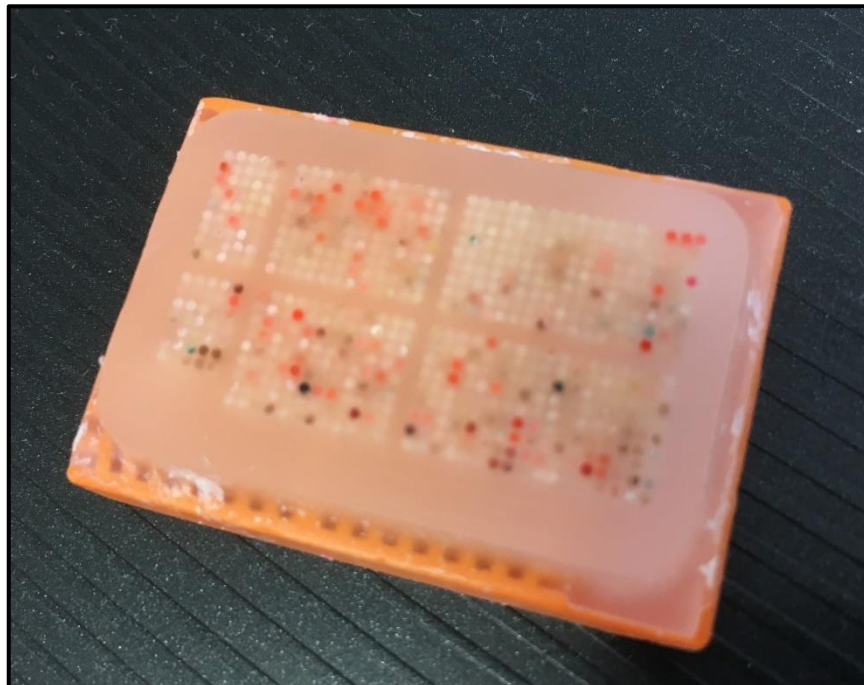


Abbildung 6: Foto eines TMA-Blocks aus dieser Studie.

Tabelle 2: Beispiel für ein Datenfile eines Tissue Microarrays (TMA). Zu jeder Gewebeprobe werden der Array-Part, die Koordinate auf dem TMA (bestehend aus Sektor, Zeilenangabe und Spaltenangabe), die Entität, die Biopsie- bzw. Eingangsnummer (E-Nummer) (hier pseudonymisiert/anonymisiert) und die Nummer des ursprünglichen Gewebeblocks angegeben.

Plattenepithelkarzinom-TMA				
Array-Part	Koordinate	Entität	E-Nummer	Blocknummer
...
A	A 5h	Zervix Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	1A
A	A 5i	Zervix Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	3B
A	A 5k	Zervix Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	2A
A	A 5l	Zervix Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	5F
A	A 5m	Zervix Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	1A
A	A 5n	Vulva Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	2B
A	A 5o	Vulva Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	4F
A	A 5p	Vulva Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	1C
A	A 5q	Vulva Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	3G
A	A 5r	Vulva Plattenepithelkarzinom	E/XXXX/XXXXXX	7H
...

2.2 Für die Studie verwendete TMAs

Für das Projekt wurde ein Normalgewebe-TMA und ein Set von Tumor-TMAs verwendet. Der Normalgewebe-TMA beinhaltete je 8 Gewebeproben von histologisch normal imponierenden Geweben von jeweils 8 verschiedenen Personen zu 76 verschiedenen Gewebetypen. Die auf diesem TMA vertretenen Gewebetypen sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Tumorgewebe-TMAs beinhalteten insgesamt 28.378 Tumoren von 91 verschiedenen Tumorarten, welche auf insgesamt 65 TMA-Blöcke verteilt waren. Die genaue Zusammensetzung des Tumorkollektivs ist in Tabelle 4 dargestellt. Zusätzlich zu den in Tabelle 4 aufgelisteten Tumoren wurde eine Prostatakarzinom-TMA mit 17.747 Tumoren untersucht. Von insgesamt 21.157 der auswertbaren Tumoren lagen histopathologische Malignitätsparameter wie pT-Stadium, Nodalstatus oder Differenzierungsgrad vor. Von 14.326 Tumoren waren klinische Verlaufsdaten vorhanden. Die Art der vorhandenen histopathologischen Daten und der Verlaufsdaten ist für die einzelnen Tumorarten im Ergebnisteil für die letztlich auswertbaren Tumoren dargestellt.

Tabelle 3: 76 Gewebetypen sortiert nach ihrer Reihenfolge auf dem Normalgewebe-Tissue Microarray. 8 Proben je Gewebetyp ergeben insgesamt 608 Gewebesspots.

Zusammensetzung des Normalgewebe-TMAs: Organe und Gewebetypen	
1 Aorta, Endothel	39 Rektum, Mukosa
2 Aorta, Media	40 Gallenblase, Epithel
3 Herz	41 Leber
4 Muskulatur, gestreift	42 Pankreas
5 Zunge, Muskulatur	43 Glandula parotidea
6 Uterus, Myometrium	44 Glandula submandibularis
7 Appendix, muskuläre Wand	45 Glandula sublingualis
8 Ösophagus, muskuläre Wand	46 Knochenmark
9 Magen, muskuläre Wand	47 Duodenum, Brunner-Drüsen
10 Ileum, muskuläre Wand	48 Niere, Cortex
11 Colon descendens, muskuläre Wand	49 Niere, Mark
12 Nierenbecken, muskuläre Wand	50 Prostata
13 Harnblase, muskuläre Wand	51 Glandula vesiculosa
14 Penis, Corpus spongiosum	52 Nebenhoden
15 Ovar, Stroma	53 Hoden
16 Fettgewebe	54 Bronchus, Mukosa
17 Haut	55 Bronchialdrüsen
18 Haut, Haarfollikel und Talgdrüsen	56 Sinus paranasales
19 Lippe, Mundschleimhaut	57 Lunge
20 Mundhöhle	58 Brust
21 Tonsille, Oberflächenepithel	59 Endozervix
22 Analkanal, Zona cutanea	60 Endometrium, Proliferationsphase
23 Analkanal, Zona transitionalis	61 Endometrium, Sekretionsphase
24 Ektozervix	62 Tuba uterina, Mukosa
25 Ösophagus, Plattenepithel	63 Unreife Plazenta, Dezidua
26 Nierenbecken, Urothel	64 Ovar, Corpus luteum
27 Harnblase, Urothel	65 Ovar, folliculäre Zyste
28 Reife Plazenta mit Amnion und Chorion	66 Unreife Plazenta
29 Lymphknoten	67 Reife Plazenta
30 Milz	68 Nebenniere
31 Thymus	69 Nebenschilddrüse
32 Tonsille	70 Schilddrüse
33 Magen, Antrum	71 Kleinhirn, Stratum moleculare
34 Magen, Corpus	72 Kleinhirn, Stratum neuronorum
35 Duodenum, Mukosa	73 Großhirn, Rinde
36 Ileum, Mukosa	74 Großhirn, Mark
37 Appendix, Mukosa	75 Hypophyse, Hinterlappen und Infundibulum
38 Colon descendens, Mukosa	76 Hypophyse, Vorderlappen

Table 4: Zusammensetzung des untersuchten Tumorkollektivs sortiert nach Tumorgruppe und den darin enthaltenen Tumortypen und -subtypen (exklusive des großen Prostata-TMAs).
TMA = Tissue Microarray.

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auf TMAs
Tumoren der Haut	Pilomatrixom	35
	Benigner Naevus	29
	Basaliom	48
	Haut Plattenepithelkarzinom	50
	Malignes Melanom	48
	Merkelzellkarzinom	46
Kopf-Hals-Tumoren	Larynx Plattenepithelkarzinom	50
	Mundhöhle Plattenepithelkarzinom	50
	Parotis pleomorphes Adenom	50
	Parotis Warthin-Tumor	49
	Speicheldrüse Basalzelladenom	15
Tumoren der Lunge, der Pleura und des Thymus	Lunge kleinzelliges Karzinom	20
	Thymom	29
	Malignes Mesotheliom	48
Gynäkologische Tumoren	Vagina Plattenepithelkarzinom	48
	Vulva Plattenepithelkarzinom	50
	Zervix Plattenepithelkarzinom	50
	Zervix Adenokarzinom	50
	Endometriumkarzinom endometrioid	236
	Endometriumkarzinom serös	82
	Endometrium Müller'scher Misch tumor	48
	Endometriumkarzinom de-/undifferenziert	13
	Endometriumkarzinom klarzellig	8
	Uterus Stromasarkom	12
	Karzinom	48
	Ovarialkarzinom endometrioid	69
	Ovarialkarzinom serös	130
	Ovarialkarzinom muzinös	52
	Ovarialkarzinom klarzellig	22
	Ovar Müller'scher Misch tumor	17
	Brennertumor	9
	Mammakarzinom No Special Type (NST)	1.391
Mammakarzinom lobulär	294	

Tabelle 4 (Fortsetzung): Zusammensetzung des untersuchten Tumorkollektivs sortiert nach Tumorgruppe und den darin enthaltenen Tumortypen und -subtypen (exklusive des großen Prostata-TMAs).
TMA = Tissue Microarray.

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auf TMAs
Gynäkologische Tumoren	Mammakarzinom medullär	26
	Mammakarzinom tubulär	27
	Mammakarzinom muzinös	58
	Mamma phylloider Tumor	50
Gastrointestinale Tumoren	Kolonadenom low-grade	50
	Kolonadenom high-grade	50
	Kolon Adenokarzinom	1.882
	Dünndarm Adenokarzinom	10
	Magenkarzinom diffuser Typ	176
	Magenkarzinom intestinaler Typ	174
	Magenkarzinom gemischter Typ	62
	Ösophagus Adenokarzinom	133
	Ösophagus Plattenepithelkarzinom	124
	Analkanal Plattenepithelkarzinom	50
	Cholangiozelluläres Karzinom	50
	Hepatozelluläres Karzinom	50
	Pankreas duktales Adenokarzinom	130
	Pankreas/Papille Adenokarzinom	58
	Pankreas neuroendokriner Tumor	49
	Pankreas Azinuszellkarzinom	7
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	50	
Urogenitale Tumoren	Urothelkarzinom pTa G2 low	177
	Urothelkarzinom pTa G2 high	141
	Urothelkarzinom pTa G3	187
	Urothelkarzinom pT2 - 4 G3	940
	Harnblasenkarzinom kleinzellig	18
	Nierenzellkarzinom klarzellig	858
	Nierenzellkarzinom papillär	255
	Nierenzellkarzinom chromophob	131
	Nierenzellkarzinom klarzellig (tubulo-)papillär	21
	Onkozytom	177
	Prostatakarzinom Gleason 3 + 3	83

Tabelle 4 (Fortsetzung): Zusammensetzung des untersuchten Tumorkollektivs sortiert nach Tumorgruppe und den darin enthaltenen Tumortypen und -subtypen (exklusive des großen Prostata-TMAs).
TMA = Tissue Microarray.

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auf TMAs
	Prostatakarzinom Gleason 4 + 4	80
	Prostatakarzinom Gleason 5 + 5	85
	Prostatakarzinom kleinzellig	17
	Seminom	50
	Hoden embryonales Karzinom	50
	Dottersacktumor	50
	Teratom	50
Endokrine Tumoren	Schilddrüsenadenom	50
	Schilddrüsenkarzinom papillär	50
	Schilddrüsenkarzinom medullär	50
	Schilddrüsenkarzinom follikulär	49
	Schilddrüsenkarzinom anaplastisch	26
	Nebennierenadenom	50
	Nebennierenkarzinom	26
	Phäochromozytom	50
	Neuroendokriner Tumor	50
Hämatologische Neoplasien	Non-Hodgkin-Lymphom	48
	Hodgkin-Lymphom	45
Weichgewebstumoren	Leiomyom	50
	Leiomyosarkom	49
	Liposarkom	49
	Riesenzell-Sehnenscheidentumor	45
	Angiosarkom	32
	Granularzelltumor	30
Knochentumoren	Chondrosarkom	25
	Osteosarkom	25

2.3 Immunhistochemie

Die Immunhistochemie ist eine Technik zur Detektion von Antigenen in Geweben, welche auf der Bindung von Antikörpern und der anschließenden Visualisierung der entstandenen Komplexe basiert (Sukswai und Khoury 2019). Für die immunhistochemische Untersuchung der MUC1-Expression wurde ein frischer Satz von 4 µm dicken Schnitten der verwendeten TMA-Blöcke angefertigt. Die Färbungen wurden an einem Tag und mit dem gleichen Set von Reagenzien durchgeführt.

Vor der eigentlichen Färbung erfolgte eine Vorbehandlung der Schnitte. Als erstes wurden die Schnitte deparaffiniert. Hierzu wurden sie 3 Mal für 5 Minuten mit Xylol behandelt und anschließend mittels einer absteigenden Alkoholreihe bis hin zu destilliertem Wasser in ein wässriges Milieu überführt. Der nächste Schritt diente der Antigendemaskierung, bei der während der Fixierung entstandene Veränderungen von Proteinen soweit wie möglich rückgängig gemacht werden und so die Immunreaktivität verbessert wird (Leong et al. 2002). In dieser Studie wurden die Gewebeschnitte dafür in einem Tris-EDTA-Citrat-Puffer (Target Retrieval Solution Buffer von Dako) mit einem alkalischen pH-Wert von 9 für 5 Minuten bei 121 °C in einem Autoklav inkubiert (hitzeinduzierte Antigendemaskierung). Es folgte eine Blockierung der endogenen Peroxidase mit H₂O₂ (Peroxidase Blocking Solution von Dako), damit die spätere Färbereaktion durch diese nicht beeinträchtigt werden konnte. Anschließend wurde der eigentliche immunhistochemische Färbeprozess begonnen. Als Primärantikörper für den Nachweis von MUC1 wurde der monoklonale Maus-Antikörper der Firma GenomeMe (Klon IHC623) in einer Verdünnung von 1 : 336 verwendet. Die Schnitte wurden für 60 Minuten bei 37 °C mit dem Antikörper inkubiert. Zur Visualisierung der Antikörper-MUC1-Komplexe wurde das Dako REAL™ EnVision™ Detection System (K5007) entsprechend den Herstellerangaben genutzt. An der Färbereaktion sind bei diesem System 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) als chromogenes Substrat und an den Sekundärantikörper gekoppelte Meerrettichperoxidase (horseradish peroxidase, HRP) beteiligt. Die Gegenfärbung von unspezifisch angefärbten Regionen erfolgte mit Hämatoxylin. Abschließend erfolgte die Behandlung mit einer aufsteigenden Alkoholreihe bis hin zu Xylol und das Eindeckeln der Schnitte. Eine detaillierte Auflistung der einzelnen Schritte findet sich in Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5: Arbeitsschritte im Färbeprozess der Tissue Microarray-Schnitte.
DAB = 3,3'-Diaminobenzidin. HRP = horseradish peroxidase. Min. = Minute(n).
TBST = Tris(hydroxymethyl)aminomethan-buffered saline with Tween20. x = Mal.

Ziel	Reagenzien und Arbeitsschritte	Dauer und Bedingungen
1. Deparaffinierung	Xylol-Behandlung	3 x 5 Min.
	Absteigende Alkoholreihe bis Aqua destillata	
2. Antigendemaskierung	Autoclavieren in Pufferlösung (pH 9) (Target Retrieval Solution Buffer, Dako)	5 Min., 121 °C
	Spülen mit Aqua destillata	2 x
	TBST-Puffer	5 Min.
3. Peroxidaseblock	H ₂ O ₂ -Behandlung (Peroxidase Blocking Solution, Dako)	10 Min.
	TBST-Puffer	2 x 5 Min.
4. Inkubation mit dem Primärantikörper	Primärantikörper (IHC623, GenomeMe) Verdünnung 1 : 336	60 Min., 37 °C
	TBST-Puffer	2 x 5 Min., Brutschrank
5. Inkubation mit dem Sekundärantikörper	Zugabe des Sekundärantikörpers (EnVision™/HRP Rabbit/Mouse, Dako)	30 Min., 37 °C
	TBST-Puffer	2 x 5 Min. Brutschrank
6. Chromogenprozess	Zugabe des Chromogens (DAB+ Chromogen, Dako)	10 Min.
	Spülen mit Aqua destillata	1 x
7. Gegenfärben	Hämatoxylin	3 Min.
	Bläuen mit Leitungswasser	5 Min.
8. Einbetten	Aufsteigende Alkoholreihe bis Xylol	
	Eindeckeln	

Die Beurteilung der immunhistochemischen Färbung der Gewebe erfolgte lichtmikroskopisch unter Verwendung eines Klassifikationssystems. Die Färbung des Normalgewebe-TMAs wurde zelltypspezifisch durch einen Pathologen ausgewertet. Die Intensität der Färbung wurde semiquantitativ beurteilt und den Kategorien „negativ“, „schwach“, „moderat“ oder „stark“ zugeordnet. Bei der Beurteilung der Tumor-TMAs wurde sowohl der Anteil der gefärbten Tumorzellen an allen Tumorzellen (0 % bis 100 %) als auch deren Intensität (0 bis 3) berücksichtigt. Jede qualitativ geeignete Tumorprobe wurde für die nachfolgenden statistischen Untersuchungen einer von vier Kategorien zugeteilt. Die Kategorie „negativ“ beinhaltete Tumoren ohne jegliche Färbung der Tumorzellen. Als „schwach positiv“ wurden Tumoren bewertet, die in ≤ 70 % der Tumorzellen eine Intensität von 1 oder in ≤ 30 % der Tumorzellen eine Intensität von 2 aufwiesen. In die Kategorie

„moderat positiv“ wurden Tumoren mit Färbung der Intensität 1 in > 70 % der Tumorzellen, der Intensität 2 in 31 % bis 70 % der Tumorzellen oder der Intensität 3 in ≤ 30 % der Tumorzellen eingeteilt. Die Kategorie „stark positiv“ bestand aus Tumoren, in denen > 70 % der Tumorzellen mit der Intensität 2 oder > 30% der Tumorzellen mit der Intensität 3 angefärbt waren. In Tabelle 6 ist das Klassifikationssystem als Übersicht dargestellt.

Tabelle 6: Das in dieser Studie verwendete Klassifikationssystem zur Interpretation der immunhistochemischen Färbung von Tumor-Tissue Microarrays.

Kategorie	Anteil gefärbter Tumorzellen	Intensität der Färbung
Negativ	0 %	0
Schwach positiv	≤ 70 %	1
	≤ 30 %	2
Moderat positiv	> 70 %	1
	31 % bis 70 %	2
	≤ 30 %	3
Stark positiv	> 70 %	2
	> 30 %	3

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der immunhistochemischen Färbeargebnisse erfolgte mittels der JMP 14.0.0 Software (SAS Institute Inc., NC, USA). Für die Detektion von statistischen Assoziationen zwischen MUC1-Expression und kategorischen Parametern wie pT, pN oder Residualstatus wurden Mehrfeldertests und Chi-Quadrat-Tests genutzt. Mittels des Kaplan-Meier-Verfahrens wurden Prognoseunterschiede dargestellt und mit dem Log-Rank-Test auf statistisch signifikante Assoziationen überprüft. Weiterhin wurde eine multivariate Analyse mit vier Szenarien, welche jeweils unterschiedliche Parameter berücksichtigen, durchgeführt. Assoziationen mit $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 MUC1-Expression in Normalgeweben

Insgesamt konnten 76 Gewebetypen auf ihre MUC1-Expression hin untersucht werden. Nur wenige Gewebetypen zeigten gar keine Expression von MUC1, während der Großteil der Gewebe zumindest in einzelnen Zelltypen eine MUC1-Positivität zeigte. Das Spektrum der MUC1-Positivität umfasste schwache bis starke Färbungen der apikalen Zellmembran und/oder des Zytoplasmas. Im Folgenden werden die Ergebnisse der MUC1-Immunhistochemie in den verschiedenen Gewebetypen beschrieben.

In allen nicht verhornenden Plattenepithelien und im Urothel fand sich eine variable, meist aber moderate MUC1-Positivität, wobei die Färbung in den apikalen Zellschichten stärker ausgeprägt war als in den basalen Zellschichten (Abbildung 7). Das verhornende Plattenepithel der Haut zeigte sich überwiegend negativ. In den Talgdrüsen der Haut wurde hingegen eine starke MUC1-Färbung gefunden (Abbildung 8).

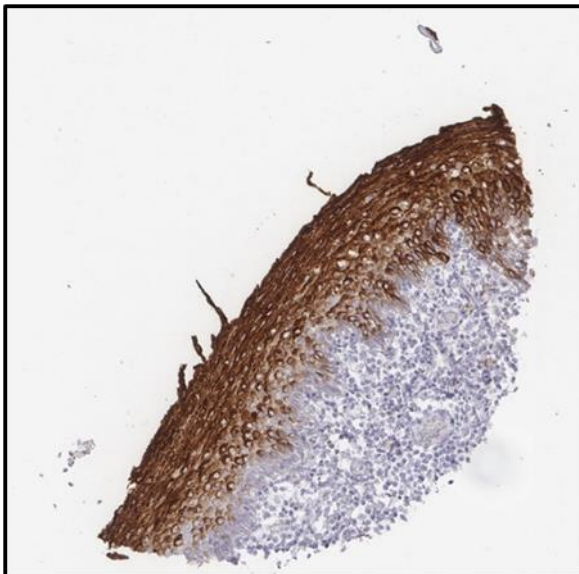


Abbildung 7: Kräftige MUC1-Positivität in den oberen 2/3 des nicht verhornenden Plattenepithels der Mundhöhlenschleimhaut.

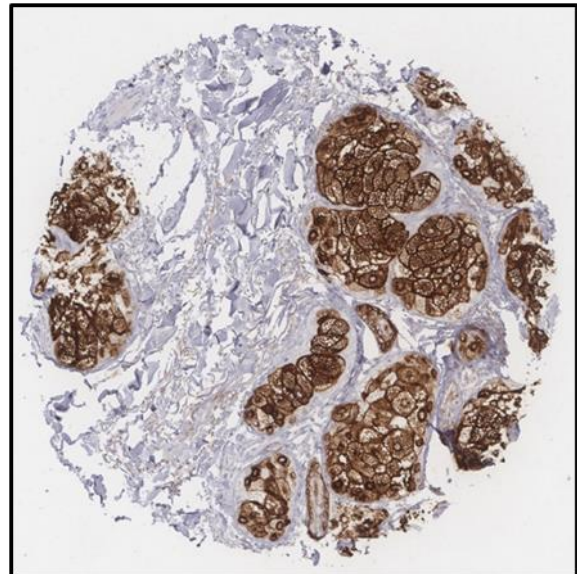


Abbildung 8: Kräftige MUC1-Expression in Talgdrüsen der Haut.

Eine moderate Färbung der apikalen Membran von serösen Zellen und von Zellen der Ausführungsgänge war in den Speicheldrüsen zu beobachten. Myoepithelzellen waren teilweise schwach positiv angefärbt. In seltenen Fällen zeigten auch die apikalen Membranen einiger muköser Drüsen eine MUC1-Positivität (Abbildung 9).

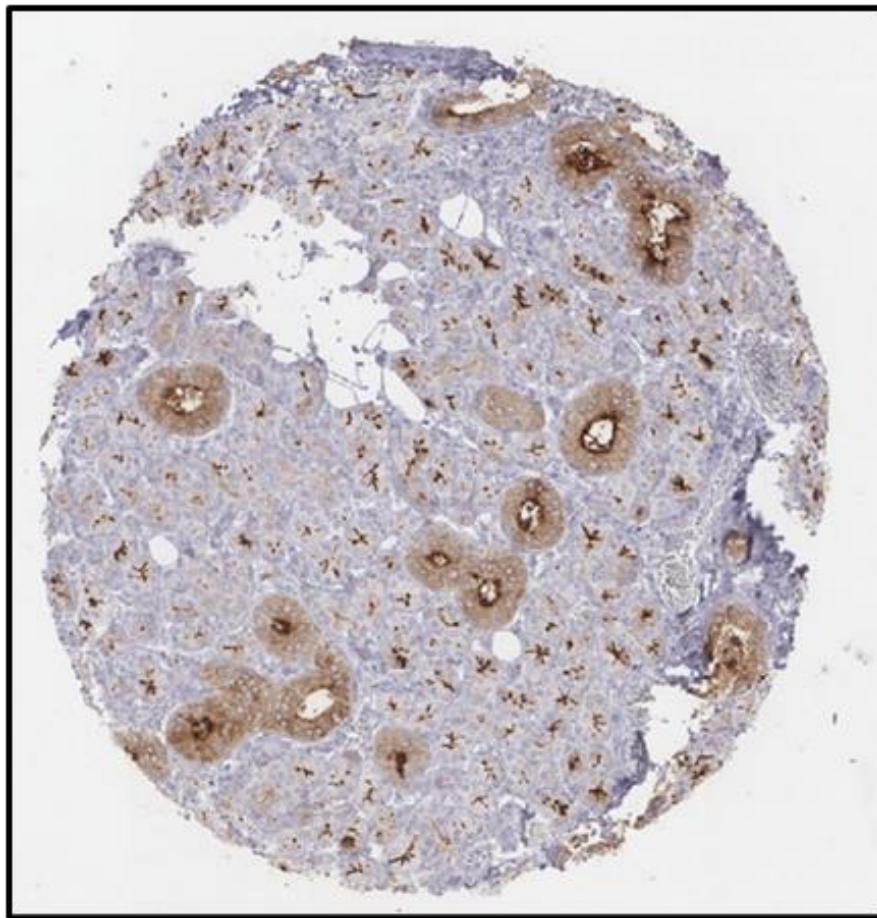


Abbildung 9: In der Glandula submandibularis findet sich eine apikale Anfärbung von serösen Drüsenzellen sowie eine Anfärbung, ebenfalls apikal betont, von Ausführungsgängen.

Bis auf die schleimproduzierenden Drüsen des Magens (Abbildung 10), welche eine starke Positivität zeigten, waren die Epithelzellen des Gastrointestinaltrakts, einschließlich Duodenum, Ileum, Appendix, Kolon und Rektum, MUC1-negativ. In den Brunner-Drüsen des Duodenums war eine moderate apikale Membranfärbung zu beobachten (Abbildung 11).

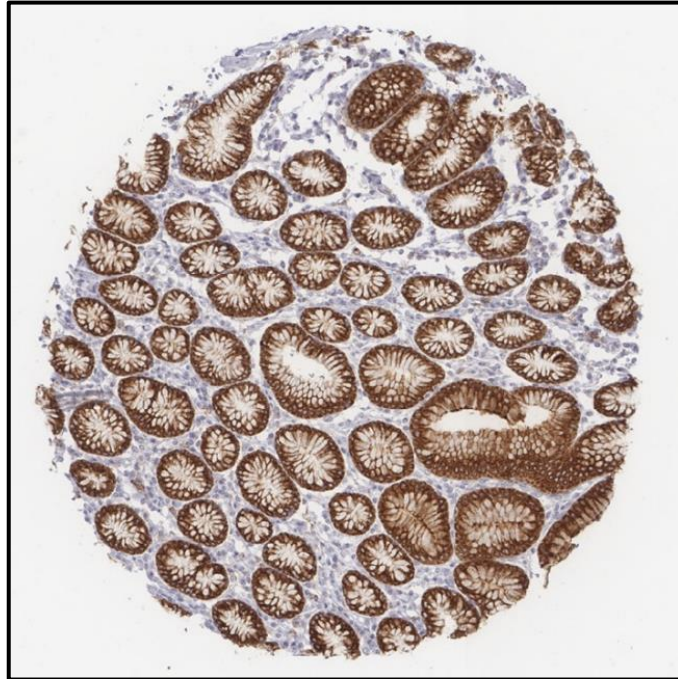


Abbildung 10: Kräftige membranöse MUC1-Positivität in Magenschleimhaut vom Antrum-Typ.

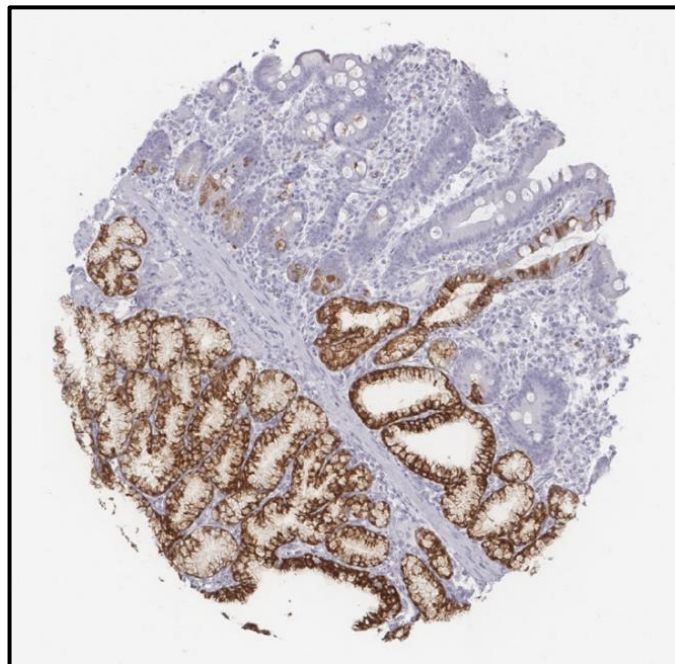


Abbildung 11: Duodenale Schleimhaut mit kräftiger membranöser Anfärbung von Brunner-Drüsen und einigen, vor allem tief liegenden Schleimhautanteilen.

Eine schwache bis mäßige apikale Färbung wurde außerdem im Gallenblasenepithel und in Zellen der intrahepatischen Gallengänge gesehen, während Hepatozyten negativ waren. Im Pankreas zeigten Azinuszellen eine starke Färbung der apikalen Membran und der apikalen intrazellulären Granula. Auch in den Ausführungsgängen wurde eine Färbung der apikalen Zellmembranen beobachtet (Abbildung 12). Die schwache Positivität einiger Langerhans'schen Inseln stellte vermutlich eine Kontamination dar, da wiederum andere Langerhans'sche Inseln vollständig MUC1-negativ waren.

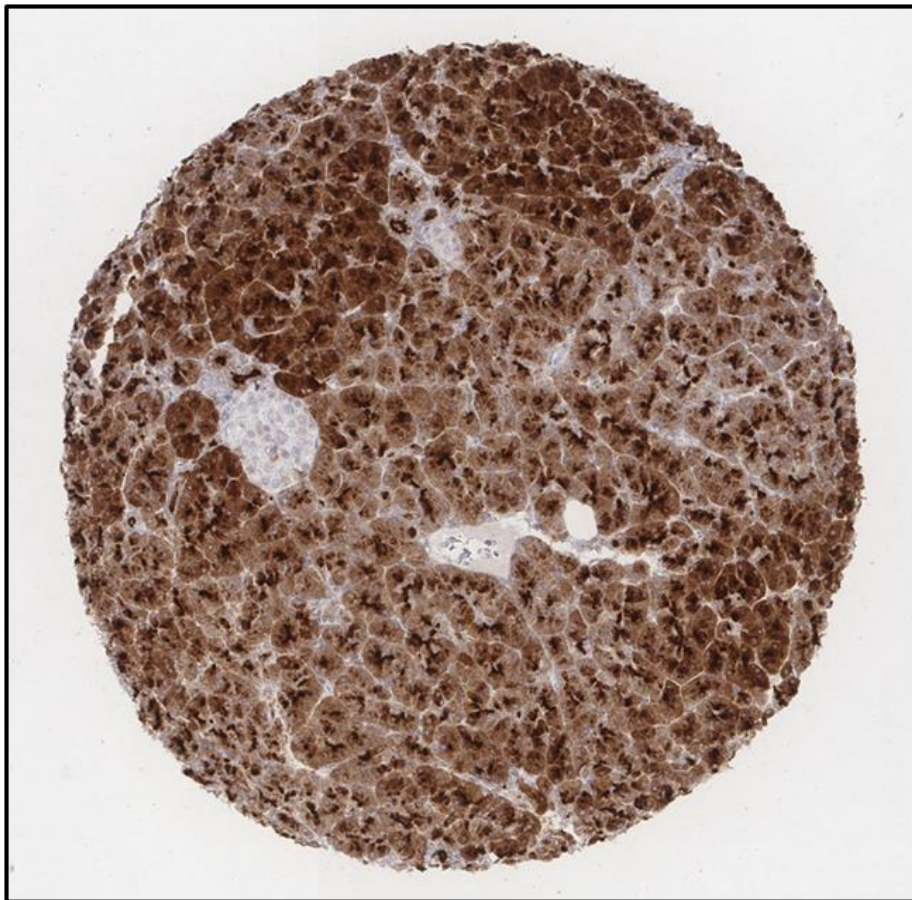


Abbildung 12: Kräftige MUC1-Positivität in Pankreasdrüsenzellen. Besonders stark sind Golgi-Apparat-Strukturen gefärbt.

In den Follikeln der Schilddrüse war eine mäßige apikale Färbung zu finden, die in manchen Fällen von einer mäßigen bis starken zytoplasmatischen Färbung begleitet wurde. Als weiteres endokrines Organ zeigte die Adenohypophyse eine starke, überwiegend apikale Färbung in einem Teil ihrer drüsenartigen Strukturen.

Das respiratorische Epithel zeigte eine moderate Färbung, wobei das Kollektiv der MUC1-positiven Zellen größtenteils aus Flimmerzellen bestand. Eine schwache MUC1-Färbung fand sich gelegentlich in den Bronchialdrüsen. In der Lunge konnte eine starke Färbung der Pneumozyten beobachtet werden (Abbildung 13).

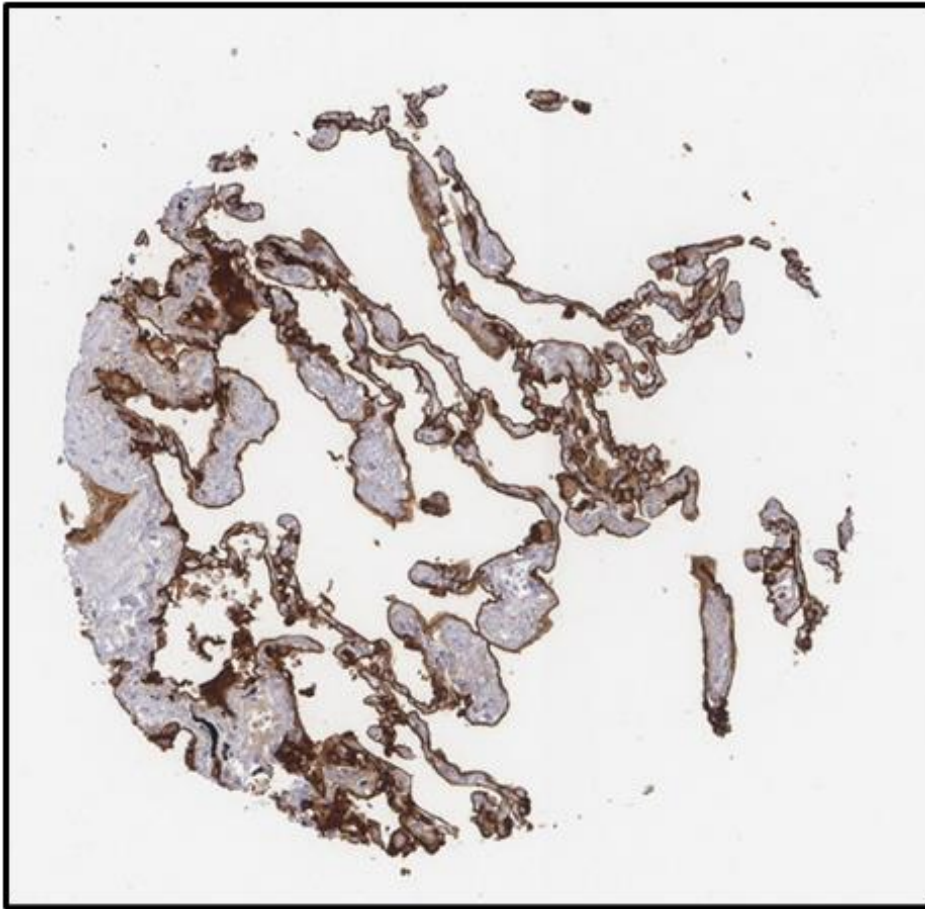


Abbildung 13: Kräftige MUC1-Anfärbung von Pneumozyten in der Lunge.

Die MUC1-Positivität im Urogenitaltrakt variierte zwischen den zugehörigen Organen und auch zwischen den Untereinheiten der jeweiligen Organe. In der Niere zeigten die distalen Tubuli (Abbildung 14) und die Sammelrohre eine starke zytoplasmatische Färbung, während die proximalen Tubuli vollständig negativ waren. Sowohl im parietalen als auch im viszeralen Blatt der Bowman-Kapsel fand sich eine schwache bis mäßige MUC1-Positivität. Die Prostata zeigte ein variables Färbemuster, wobei einige Drüsen stark gefärbt und andere wiederum vollständig negativ waren. Auch Basalzellen waren gelegentlich MUC1-positiv. Im Nebenhoden wurde ein Spektrum von einer stark diffusen zytoplasmatischen Färbung mit apikaler Betonung bis hin zu einer ausschließlich apikalen Membranfärbung beobachtet. Eine fokale apikale Färbung wurde im Samenblasenepithel gefunden. Urothel erwies sich als stark positiv (Abbildung 15).

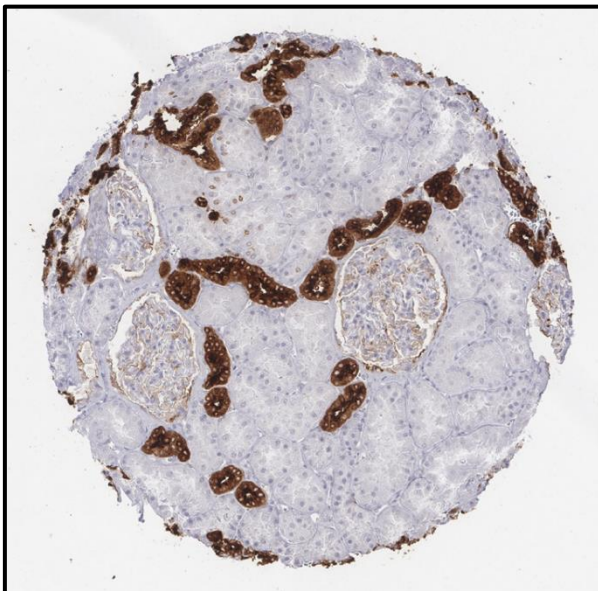


Abbildung 14: In der Niere sind vor allem distale Tubuli kräftig MUC1-positiv.

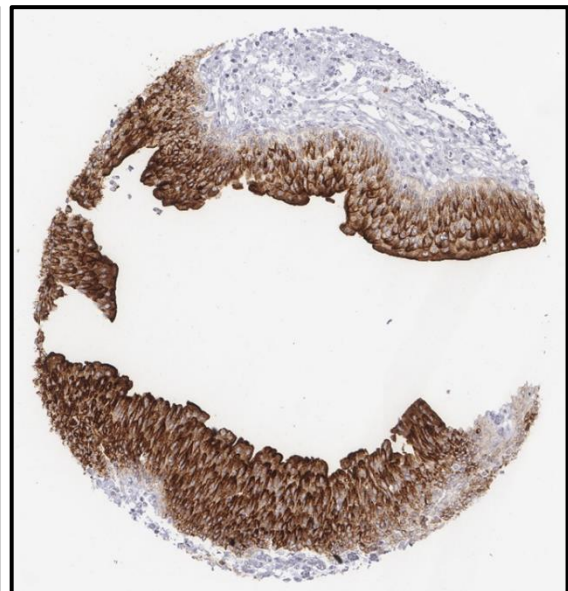


Abbildung 15: Starke, alle Zelllagen betreffende MUC1-Positivität im Urothel der Harnblase.

Im Eileiter (Abbildung 16), im Endometrium (manchmal auch einschließlich des Stromas) und in der Endozervix (Abbildung 17) wurde eine starke zytoplasmatische MUC1-Färbung mit apikaler Dominanz beobachtet.

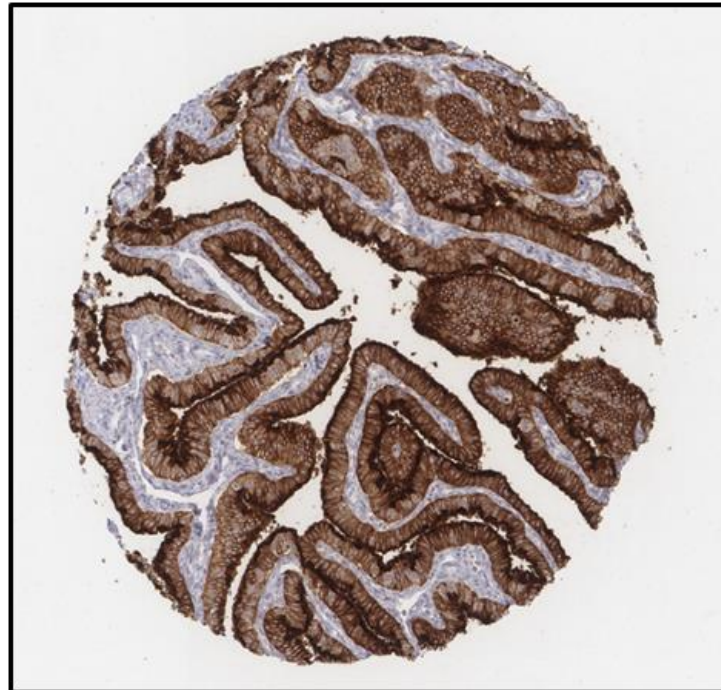


Abbildung 16: Kräftige membranöse und geringere zytoplasmatische Anfärbung in Tubenschleimhaut.

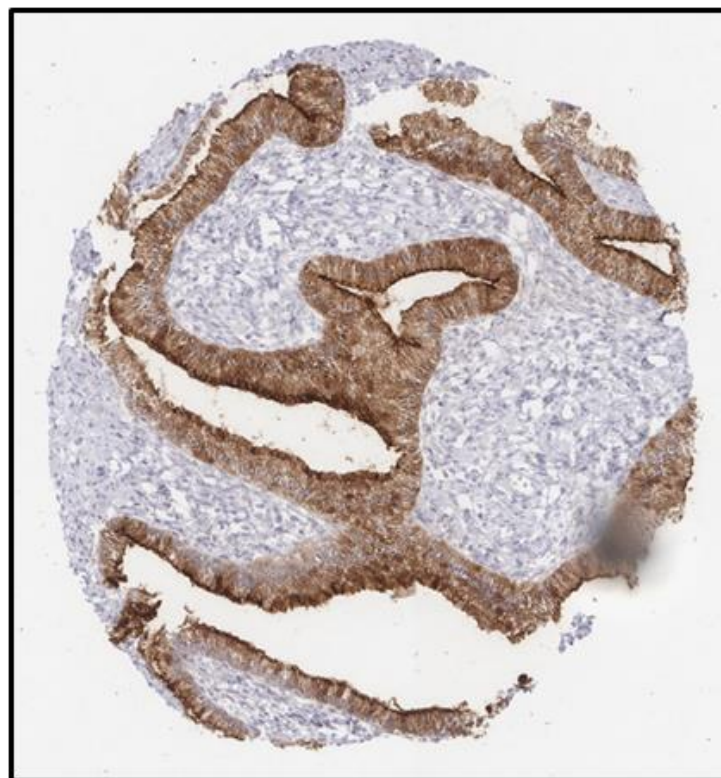


Abbildung 17: Starke membranöse und zytoplasmatische MUC1-Positivität von endozervikalen Drüsenzellen.

Amnion- und Chorionzellen der Plazenta zeigten eine starke zytoplasmatische Färbung (Abbildungen 18 und 19). In Trophoblastzellen fand sich eine variable Färbung, die sich auch zwischen den einzelnen Gewebeproben unterschied. Der Synzytiotrophoblast zeigte häufig eine starke Färbung der apikalen Membran. Dieses Phänomen war teilweise auf wenige Zellen oder Zellgruppen im Synzytiotrophoblasten beschränkt. Die Oberflächenmembran des Zytrophoblasten zeigte im ersten Trimenon ebenfalls eine positive Färbung. Die weibliche Brust wies in den apikalen Zellen eine moderate Färbung auf, während die Basalzellen negativ waren.

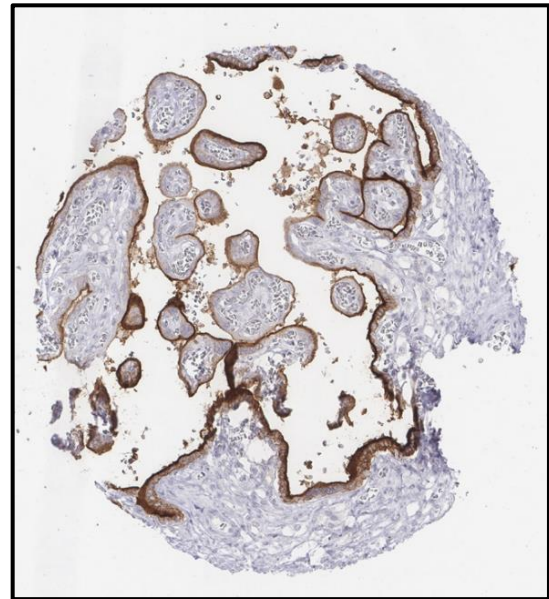
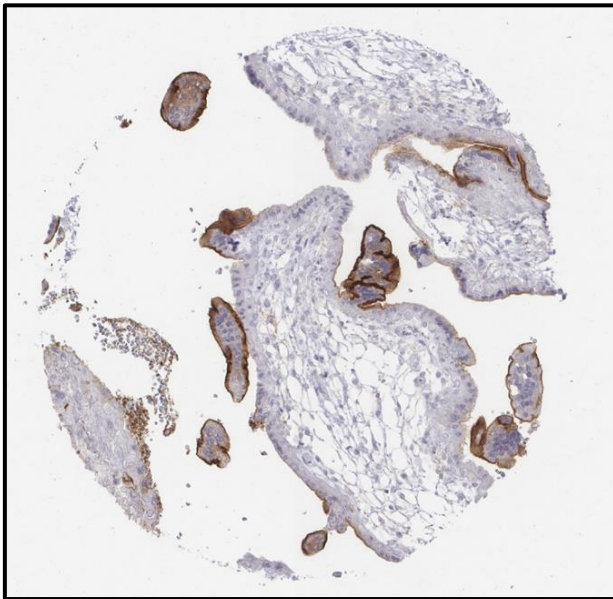


Abbildung 18: In der Plazenta des ersten Trimenons sind einzelne synzytiotrophoblastäre Elemente kräftig positiv.

Abbildung 19: In der reifen Plazenta zeigt sich eine Membranfärbung der trophoblastären Oberfläche.

Auch in lymphatischen Geweben zeigte sich eine variable MUC1-Färbung. Unterschiedliche Ausprägungen wurden in einem Teil der Zellen in den Krypten der Tonsillen (moderate bis starke Positivität) sowie in den Lymphknoten beobachtet. In letzteren zeigten einige Zellen der Keimzentren sowie Plasmazellen eine MUC1-Positivität. Auch in Teilen der Hassall-Körperchen im Thymus war eine schwache bis mäßige Färbung zu sehen.

Die Myelinscheiden peripherer Nerven zeigten eine mäßige Färbung. Keine Färbung fand sich in Gehirn, Nebenniere, Follikelzysten im Ovar, Dezidua-Zellen in der Schwangerschaft, Hoden und mesenchymalen Zellen.

3.2 MUC1-Expression in Tumoren

Von insgesamt 28.378 in den Tumor-TMAs verfügbaren Geweben waren 24.344 (85,78 %) auswertbar. Die Gründe für eine Nicht-Auswertbarkeit der Tumorproben waren entweder das Fehlen von eindeutigem Tumorgewebe auf dem Gewebespot oder aber das Fehlen von Tumorgewebe an den entsprechenden Positionen. Eine MUC1-Anfärbung fand sich in der Mehrzahl der untersuchten Tumoren. Die immunhistochemische Färbung zeigte in Tumorzellen unterschiedliche Muster. Überwiegend war die Färbung zytoplasmatisch, teilweise auch membranös. Zu den beobachteten Befundkonstellationen gehörten die rein zytoplasmatische (diffuse) Färbung, eine teilweise perinukleär betonte zytoplasmatische Anfärbung, die rein membranöse Anfärbung sowie Kombinationen von zytoplasmatischen und membranösen Färbungen. Repräsentative Beispiele von MUC1-positiven Tumoren sind in den Abbildungen 20 bis 27 dargestellt.

Von 91 untersuchten Tumorentitäten zeigten 15 in 100 % der untersuchten Fälle zumindest eine schwache MUC1-Expression. 7 weitere Entitäten zeigten Positivitätsraten zwischen 95,1 % und 99,1 % und 17 weitere Entitäten wiesen in 90,6 % bis 94,7 % der Fälle eine MUC1-Positivität auf. Nur 12 Entitäten zeigten eine Positivitätsrate zwischen 1 % und 20 %. Lediglich 6 der untersuchten Tumortypen zeigten keine positiven Fälle, darunter insbesondere mesenchymale Neoplasien. Die Prävalenzen der MUC1-Positivität unter verschiedenen Tumorarten sind in Tabelle 7 „organsystematisch“ und in Abbildung 28 in Form einer Rangliste dargestellt.



Abbildung 20: Kräftige MUC1-Positivität in einem papillären Nierenzellkarzinom.

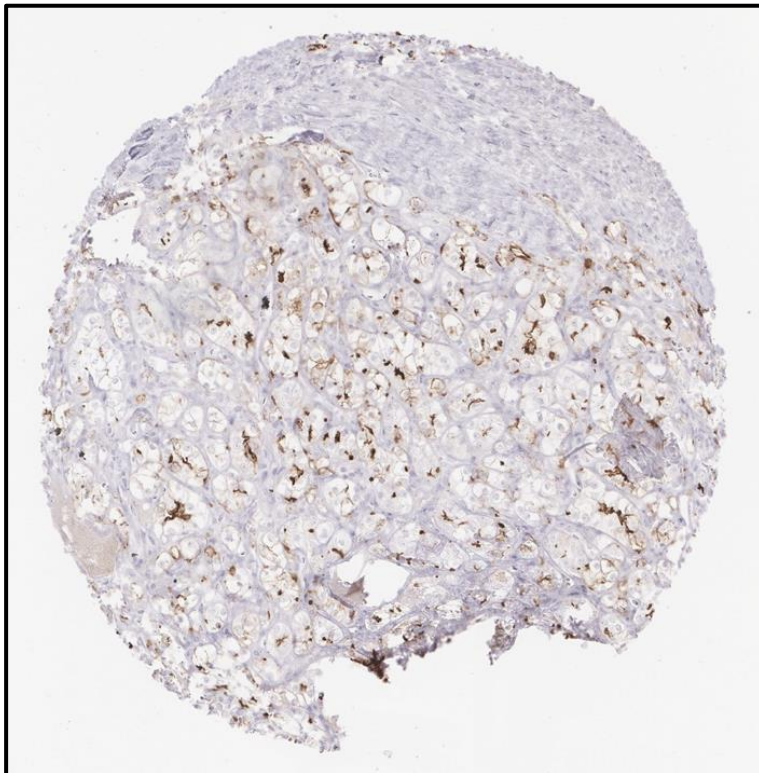


Abbildung 21: Nur minimale granuläre zytoplasmatische MUC1-Anfärbung in einem klarzelligem Nierenzellkarzinom.

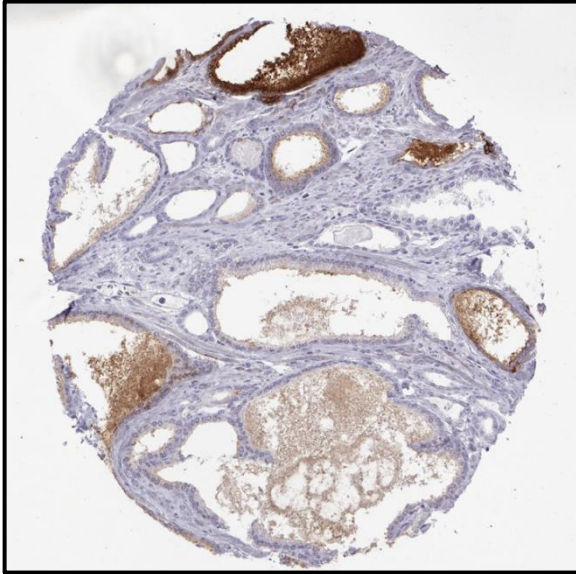


Abbildung 22: Heterogene Anfärbung in einem Gleason 3 + 3 = 6 Adenokarzinom der Prostata.

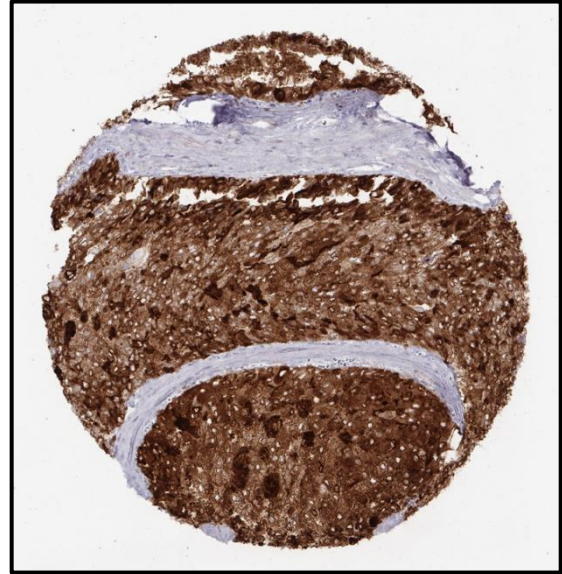


Abbildung 23: Kräftige zytoplasmatische MUC1-Anfärbung in einem Gleason 4 + 4 = 8 Adenokarzinom der Prostata.

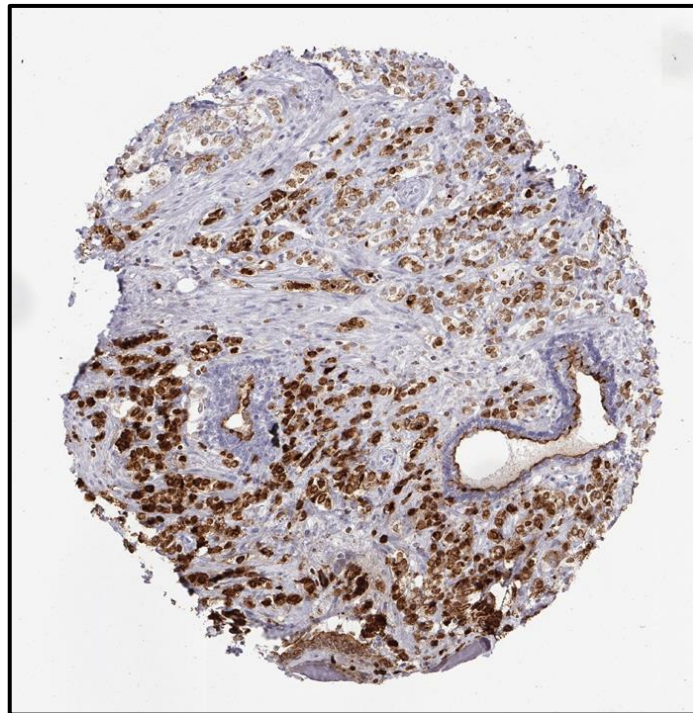


Abbildung 24: Kräftige zytoplasmatische MUC1-Anfärbung in einem Gleason 5 + 5 = 10 Adenokarzinom der Prostata.

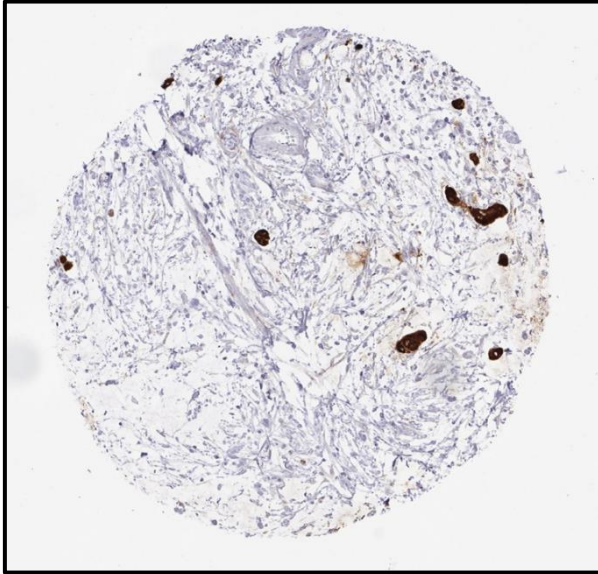


Abbildung 25: Kräftige MUC1-Expression in den Zellen eines diffus wachsenden Adenokarzinoms des Pankreas.

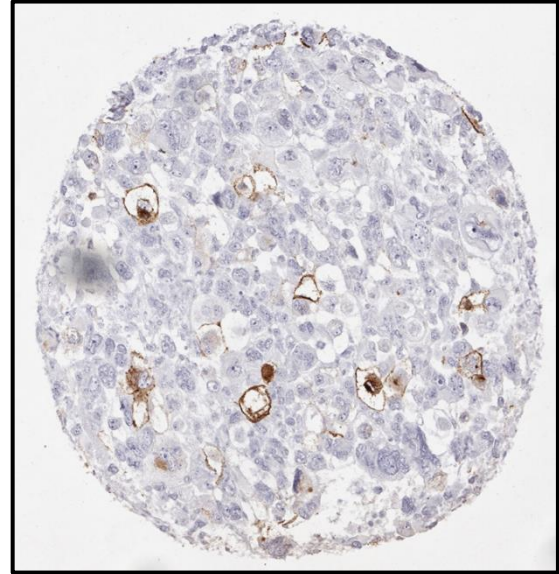


Abbildung 26: Maligner Müller'scher Misch tumor des Ovars mit fokal mäßiggradiger MUC1-Expression.

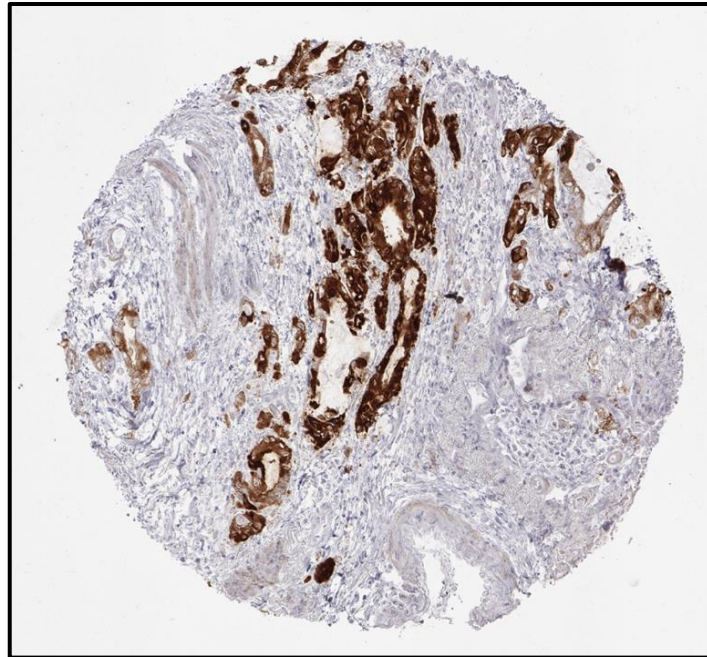


Abbildung 27: Adenokarzinom des Ösophagus mit kräftiger diffuser MUC1-Positivität.

Tabelle 7: MUC1-Expression in humanen Tumoren (exklusive des großen Prostata-TMAs).

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	Positiv gesamt [%]
Tumoren der Haut	Pilomatrixom	33	75,8	24,2	0	0	24,2
	Benigner Naevus	15	100	0	0	0	0
	Basaliom	27	77,8	11,1	7,4	3,7	22,2
	Haut Plattenepithelkarzinom	34	5,9	20,6	29,4	44,1	94,1
	Malignes Melanom	38	100	0	0	0	0
	Merkelzellkarzinom	42	16,7	7,1	4,8	71,4	83,3
Kopf-Hals-Tumoren	Larynx Plattenepithelkarzinom	41	4,9	22,0	22,0	51,2	95,1
	Mundhöhle Plattenepithelkarzinom	47	6,4	38,3	27,7	27,7	93,6
	Parotis pleomorphes Adenom	39	53,8	12,8	23,1	10,3	46,2
	Parotis Warthin-Tumor	43	0	4,7	9,3	86,0	100
	Speicheldrüse Basalzelladenom	13	38,5	53,8	0	7,7	61,5
Tumoren der Lunge, der Pleura und des Thymus	Lunge kleinzelliges Karzinom	15	0	0	6,7	93,3	100
	Thymom	24	62,5	12,5	12,5	12,5	37,5
	Malignes Mesotheliom	38	31,6	13,2	18,4	36,8	68,4
Gynäkologische Tumoren	Vagina Plattenepithelkarzinom	19	5,3	15,8	15,8	63,2	94,7
	Vulva Plattenepithelkarzinom	30	6,7	26,7	23,3	43,3	93,3
	Zervix Plattenepithelkarzinom	31	0	6,5	12,9	80,6	100
	Zervix Adenokarzinom	40	0	2,5	15,0	82,5	100
	Endometriumkarzinom endometrioid	220	2,3	8,2	10,5	79,1	97,7
	Endometriumkarzinom serös	52	1,9	1,9	5,8	90,4	98,1
	Endometrium Müller'scher Misch tumor	43	23,3	9,3	14,0	53,5	76,7
	Endometriumkarzinom de-/undifferenziert	13	23,1	30,8	7,7	38,5	76,9
	Endometriumkarzinom klarzellig	8	0	12,5	0	87,5	100
	Uterus Stromasarkom	12	100	0	0	0	0
	Karzinom	3	66,7	33,3	0	0	33,3
	Ovarialkarzinom endometrioid	43	0	4,7	0	95,3	100
Ovarialkarzinom serös	109	0	2,8	5,5	91,7	100	

Tabelle 7 (Fortsetzung): MUC1-Expression in humanen Tumoren (exklusive des großen Prostata-TMAs).

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	Positiv gesamt [%]
Gynäkologische Tumoren	Ovarialkarzinom muzinös	34	14,7	5,9	2,9	76,5	85,3
	Ovarialkarzinom klarzellig	18	0	0	0	100	100
	Ovar Müller'scher Misch tumor	13	7,7	7,7	7,7	76,9	92,3
	Brennertumor	4	0	0	25	75	100
	Mammakarzinom No Special Type (NST)	1.237	1,0	4,6	5,8	88,6	99,0
	Mammakarzinom lobulär	232	0,9	1,3	9,5	88,4	99,1
	Mammakarzinom medullär	11	0	9,1	9,1	81,8	100
	Mammakarzinom tubulär	8	0	0	0	100	100
	Mammakarzinom muzinös	30	0	10,0	13,3	76,7	100
	Mamma phylloider Tumor	27	0	0	0	100	100
Gastrointestinale Tumoren	Kolonadenom low-grade	32	6,3	12,5	25,0	56,3	93,8
	Kolonadenom high-grade	35	8,6	11,4	22,9	57,1	91,4
	Kolon Adenokarzinom	1.754	19,2	39,6	18,2	23,0	80,8
	Dünndarm Adenokarzinom	4	25,0	0	0	75,0	75,0
	Magenkarzinom diffuser Typ	143	15,4	15,4	22,4	46,9	84,6
	Magenkarzinom intestinaler Typ	153	11,1	20,3	11,8	56,9	88,9
	Magenkarzinom gemischter Typ	57	7,0	14,0	22,8	56,1	93,0
	Ösophagus Adenokarzinom	65	9,2	9,2	13,8	67,7	90,8
	Ösophagus Plattenepithelkarzinom	61	8,2	26,2	24,6	41,0	91,8
	Analkanal Plattenepithelkarzinom	29	3,4	24,1	20,7	51,7	96,6
	Cholangiozelluläres Karzinom	33	6,1	9,1	12,1	72,7	93,9
	Hepatozelluläres Karzinom	44	86,4	9,1	4,5	0,0	13,6
	Pankreas duktales Adenokarzinom	57	0	1,8	8,8	89,5	100
	Pankreas/Papille Adenokarzinom	23	8,7	0	4,3	87	91,3
	Pankreas neuroendokriner Tumor	32	59,4	12,5	3,1	25,0	40,6
	Pankreas Azinuszellkarzinom	6	33,3	33,3	0	33,3	66,7
Gastrointestinaler Stromatumor (GIST)	38	100	0	0	0	0	

Tabelle 7 (Fortsetzung): Ergebnisse der MUC1-Immunhistochemie nach Tumorgruppe und Tumortyp/-subtyp sortiert (exklusive des großen Prostata-TMAs).

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	Positiv gesamt [%]
Urogenitale Tumoren	Urothelkarzinom pTa G2 low	154	7,1	33,1	24,0	35,7	92,9
	Urothelkarzinom pTa G2 high	133	7,5	30,1	21,1	41,4	92,5
	Urothelkarzinom pTa G3	137	6,6	21,9	28,5	43,1	93,4
	Urothelkarzinom pT2 - 4 G3	870	8,9	18,3	14,7	58,2	91,1
	Harnblasenkarzinom kleinzellig	18	33,3	11,1	11,1	44,4	66,7
	Nierenzellkarzinom klarzellig	836	9,4	26,7	22,7	41,1	90,6
	Nierenzellkarzinom papillär	237	13,1	19,4	14,8	52,7	86,9
	Nierenzellkarzinom chromophob	123	1,6	3,3	4,1	91,1	98,4
	Nierenzellkarzinom klarzellig (tubulo-)papillär	21	0	14,3	9,5	76,2	100
	Onkozytom	164	12,8	19,5	9,8	57,9	87,2
	Prostatakarzinom Gleason 3 + 3	74	77,0	12,2	6,8	4,1	23,0
	Prostatakarzinom Gleason 4 + 4	67	53,7	14,9	9,0	22,4	46,3
	Prostatakarzinom Gleason 5 + 5	73	46,6	17,8	9,6	26,0	53,4
	Prostatakarzinom kleinzellig	15	26,7	13,3	0	60,0	73,3
	Seminom	46	91,3	8,7	0	0	8,7
	Hoden embryonales Karzinom	41	100	0	0	0	0
	Dottersacktumor	39	71,8	25,6	0	2,6	28,2
Teratom	28	67,9	3,6	7,1	21,4	32,1	
Endokrine Tumoren	Schilddrüsenadenom	37	73,0	27,0	0	0	27,0
	Schilddrüsenkarzinom papillär	45	22,2	13,3	20,0	44,4	77,8
	Schilddrüsenkarzinom medullär	28	96,4	3,6	0	0	3,6
	Schilddrüsenkarzinom follikulär	40	55,0	22,5	10,0	12,5	45,0
	Schilddrüsenkarzinom anaplastisch	20	50,0	15,0	25,0	10,0	50,0
	Nebennierenadenom	44	95,5	0	2,3	2,3	4,5
	Nebennierenkarzinom	20	90,0	0	5,0	5,0	10,0

Tabelle 7 (Fortsetzung): Ergebnisse der MUC1-Immunhistochemie nach Tumorgruppe und Tumortyp/-subtyp sortiert (exklusive des großen Prostata-TMAs).

Tumorgruppe	Tumortyp und/oder -subtyp	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	Positiv gesamt [%]
Endokrine Tumoren	Phäochromozytom	41	97,6	2,4	0	0	2,4
	Neuroendokriner Tumor	27	63,0	3,7	7,4	25,9	37,0
Hämatologische Neoplasien	Non-Hodgkin-Lymphom	39	89,7	5,1	5,1	0	10,3
	Hodgkin-Lymphom	38	44,7	0	0	55,3	55,3
Weichgewebstumoren	Leiomyom	44	90,9	4,5	4,5	0	9,1
	Leiomyosarkom	43	65,1	7,0	18,6	9,3	34,9
	Liposarkom	39	84,6	10,3	5,1	0	15,4
	Riesenzell-Sehnenscheidentumor	41	97,6	2,4	0	0	2,4
	Angiosarkom	27	88,9	3,7	7,4	0	11,1
	Granularzelltumor	22	100	0	0	0	0
Knochentumoren	Chondrosarkom	10	70,0	20,0	10,0	0	30,0
	Osteosarkom	19	89,5	10,5	0	0	10,5



Abbildung 28: MUC1-Expression in humanen Tumoren (Rangliste).

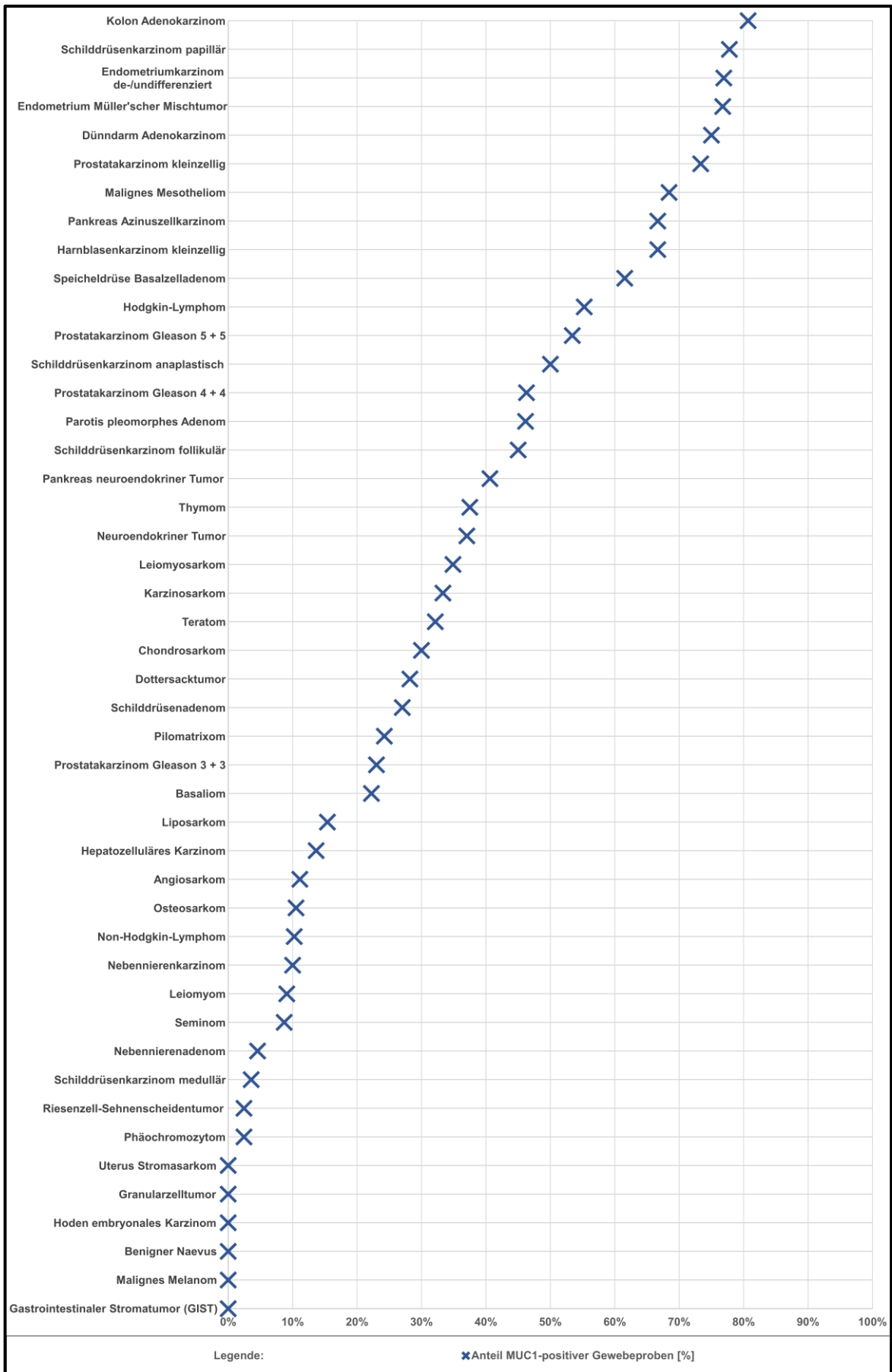


Abbildung 28 (Fortsetzung): MUC1-Expression in humanen Tumoren (Rangliste).

3.3 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Prostatakarzinom

Von den 15.392 auswertbaren Tumoren des Prostata-TMAs zeigten 1,6 % eine starke Expression, 6,5 % eine mäßig starke und 29,9 % eine geringe Positivität. 61,9 % der Proben waren MUC1-negativ. Das Vorliegen einer MUC1-Expression war mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium, einem hohen Gleason-Score, dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und einer höheren Wahrscheinlichkeit eines positiven R1-Status assoziiert (Tabelle 8, p jeweils < 0,0001). Die MUC1-Expression war auch hochsignifikant mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, wobei insbesondere die 216 Tumoren mit starker MUC1-Expression ein besonders großes Risiko eines frühen PSA-Rezidivs aufwiesen (Abbildung 29, p < 0,0001). Zur Klärung, ob diese prognostische Bedeutung unabhängig von etablierten Prognosefaktoren ist, wurden 4 verschiedene Szenarien evaluiert. In Szenario 1 wurden sämtliche postoperativ verfügbaren Prognosemarker in die Untersuchung miteinbezogen, einschließlich pT, pN, Gleason-Score, R-Status und präoperativem Serum-PSA. In Szenario 2 wurden prinzipiell die gleichen postoperativ verfügbaren Parameter verwendet, allerdings unter Ausschluss des Nodalstatus. Da eine Lymphadenektomie insbesondere bei Tumoren mit bereits präoperativ ungünstigen prognostischen Parametern durchgeführt wird (Oderda et al. 2020), könnte die Limitierung der Untersuchung auf eine Gruppe mit Angaben zum Nodalstatus eine Verfälschung der Analyse induzieren. Die Szenarien 3 und 4 verwendeten Parameter, welche bereits präoperativ, also zum Zeitpunkt wo therapeutische Entscheidungen getroffen werden müssen, vorliegen. Dazu gehörten das klinische Stadium (cT), der an der Biopsie bestimmte Gleason-Score und der präoperative Serum-PSA-Wert. Die Szenarien 3 und 4 unterscheiden sich in dem für die Untersuchung verwendeten Gleason-Score. Bei Szenario 4 wurde der bei der Biopsie bestimmte Gleason-Score berücksichtigt. Allerdings erfolgte die Gleason-Gradierung, der bekanntermaßen eine hohe Interobserver-Variabilität innewohnt, in den Praxen zahlreicher verschiedener Pathologen in Deutschland und auch international, sodass bei diesen Bestimmungen kein einheitlicher Standard vorgelegen hat. In Szenario 3 wurde der Gleason-Score, der am Institut für Pathologie des UKE anlässlich der Prostatektomie bestimmt wurde, verwendet. Dieses Verfahren hat allerdings den Nachteil, dass Sampling-Error-Probleme, die typischerweise einen Teil der Inkonsistenzen zwischen Biopsie-Gleason-Score und Prostatektomie-Gleason-Score ausmachen, eliminiert wurden, sodass der so ermittelte Gleason-Score „besser“ ist, als es normalerweise bei Biopsien zu erwarten wäre. Die Ergebnisse der multivariaten Analysen sind in Tabelle 9 dargestellt. Sie zeigen eine unabhängige prognostische Bedeutung einer starken MUC1-Expression gegenüber einer negativen MUC1-Expression in den Szenarien 1, 2, 3 und 4. In Szenario 4 ist darüber hinaus der Unterschied zwischen einer schwachen MUC1-Expression und einer starken MUC1-Expression prognostisch bedeutsam.

Tabelle 8: MUC1-Expression und Tumorphänotyp beim Prostatakarzinom. Tert. = Tertiärgrad

Parameter	n auswertbar	negativ [%]	schwach [%]	moderat [%]	stark [%]	p-Wert
Alle Tumoren	15.392	61,9	29,9	6,5	1,6	
Tumorstadium						
pT2	9.785	63,8	29,3	6,0	0,9	< 0,0001
pT3a	3.367	60,3	29,6	7,0	3,1	
pT3b - pT4	2.083	55,7	33,3	8,2	2,8	
Gleason-Score						
≤ 3 + 3	2.859	63,7	29,6	6,0	0,7	< 0,0001
3 + 4	8.114	63,6	29,2	6,0	1,2	
3 + 4 Tert. 5	723	65,8	27,7	4,8	1,7	
4 + 3	1.483	57,2	31,3	8,4	3,0	
4 + 3 Tert. 5	1.070	56,1	32,4	8,1	3,4	
≥ 4 + 4	891	53,1	34,3	9,0	3,6	
Nodalstatus						
N0	9.182	62,0	30,1	6,3	1,7	< 0,0001
N+	1.158	54,3	33,1	9,1	3,5	
Präoperativer PSA-Wert [ng/mL]						
< 4	1.895	57,1	32,3	8,8	1,8	< 0,0001
4 - 10	8.984	61,9	30,2	6,5	1,5	
10 - 20	3.212	63,0	29,5	5,8	1,8	
> 20	1.114	67,7	24,9	5,7	1,7	
Resektionsränder						
negativ	12.233	62,4	29,9	6,3	1,4	< 0,0001
positiv	3.010	59,9	29,9	7,5	2,7	

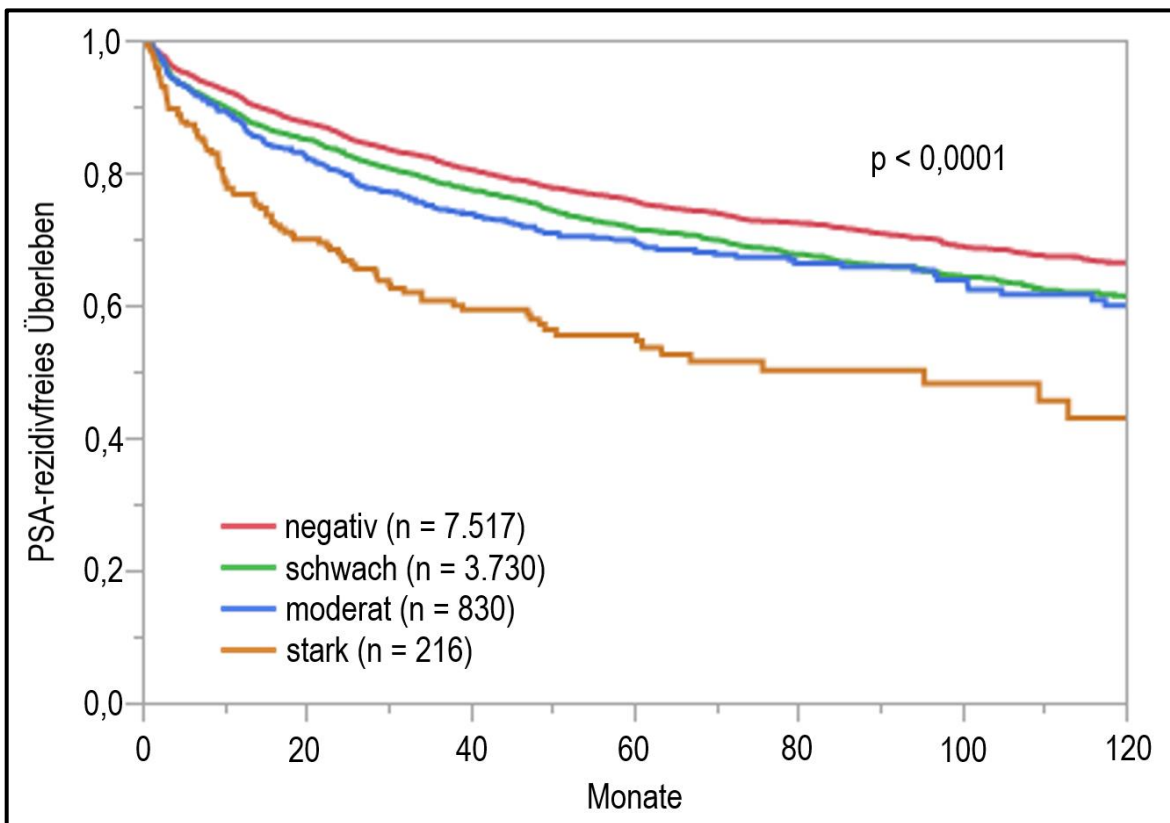


Abbildung 29: MUC1-Expression und PSA-rezidivfreies Überleben beim Prostatakarzinom.
 PSA = prostataspezifisches Antigen.

Tabelle 9: Multivariate Analyse beim Prostatakarzinom. PSA = prostataspezifisches Antigen. Tert. = Tertiärgrad. vs. = versus.

Parameter		Szenario 4 (n = 9.909)	Szenario 3 (n = 11.929)	Szenario 2 (n = 12.117)	Szenario 1 (n = 7.891)
Gleason-Score Biopsie	3 + 4 vs. ≤ 3 + 3	1,9 (1,7 - 2,1) p < 0,0001			
	4 + 3 vs. ≤ 3 + 3	3,2 (2,9 - 3,7) p < 0,0001			
	≥ 4 + 4 vs. ≤ 3 + 3	4,4 (3,9 - 5,0) p < 0,0001			
cT-Stadium	T2a vs. T1c	1,3 (1,2 - 1,5) p < 0,0001	1,3 (1,2 - 1,4) p < 0,0001		
	T2b vs. T1c	1,9 (1,6 - 2,1) p < 0,0001	1,7 (1,5 - 1,9) p < 0,0001		
	T2c vs. T1c	1,9 (1,6 - 2,4) p < 0,0001	1,9 (1,5 - 2,3) p < 0,0001		
	T3a vs. T1c	1,3 (1,0 - 1,7) p = 0,0378	1,5 (1,1 - 1,8) p = 0,0036		
Präoperativer PSA-Wert	4 - 10 vs. < 4	1,3 (1,2 - 1,6) p = 0,0001	1,2 (1,1 - 1,4) p = 0,0020	1,1 (1,0 - 1,3) p = 0,0533	1,1 (0,9 - 1,3) p = 0,1978
	10 - 20 vs. < 4	2,2 (1,8 - 2,6) p < 0,0001	1,9 (1,6 - 2,2) p < 0,0001	1,6 (1,4 - 1,8) p < 0,0001	1,4 (1,2 - 1,7) p < 0,0001
	> 20 vs. < 4	3,4 (2,8 - 4,1) p < 0,0001	2,6 (2,2 - 3,0) p < 0,0001	1,8 (1,6 - 2,1) p < 0,0001	1,6 (1,4 - 2,0) p < 0,0001

Tabelle 9 (Fortsetzung): Multivariate Analyse beim Prostatakarzinom. PSA = prostataspezifisches Antigen. Tert. = Tertiärgrad. vs. = versus.

Parameter		Szenario 4	Szenario 3	Szenario 2	Szenario 1
MUC1-Expression	moderat vs. stark	0,8 (0,6 - 1,0) p = 0,0656	0,8 (0,7 - 1,1) p = 0,1859	0,9 (0,7 - 1,1) p = 0,2174	0,9 (0,7 - 1,2) p = 0,3647
	schwach vs. stark	0,7 (0,5 - 0,8) p = 0,0007	0,8 (0,7 - 1,0) p = 0,0860	0,9 (0,7 - 1,1) p = 0,1698	0,9 (0,7 - 1,1) p = 0,2468
	negativ vs. stark	0,6 (0,4 - 0,7) p < 0,0001	0,7 (0,6 - 0,9) p = 0,0008	0,7 (0,6 - 0,9) p = 0,0049	0,8 (0,6 - 1,0) p = 0,0281
Gleason-Score Prostatektomie	3 + 4 vs. ≤ 3 + 3		3,1 (2,7 - 3,6) p < 0,0001	2,5 (2,2 - 2,9) p < 0,0001	2,4 (1,9 - 2,9) p < 0,0001
	4 + 3 vs. ≤ 3 + 3		8,5 (7,2 - 10,0) p < 0,0001	5,7 (4,8 - 6,7) p < 0,0001	5,0 (4,0 - 6,3) p < 0,0001
	3 + 4 Tert. 5 vs. ≤ 3 + 3		6,7 (5,4 - 8,4) p < 0,0001	4,6 (3,7 - 5,7) p < 0,0001	4,1 (3,1 - 5,4) p < 0,0001
	4 + 3 Tert. 5 vs. ≤ 3 + 3		13,4 (11,3 - 16,0) p < 0,0001	7,3 (6,1 - 8,8) p < 0,0001	5,9 (4,6 - 7,5) p < 0,0001
	≥ 4 + 4 vs. ≤ 3 + 3		17,1 (14,4 - 20,3) p < 0,0001	8,3 (6,9 - 10,0) p < 0,0001	6,6 (5,1 - 8,4) p < 0,0001
pT-Stadium	T3a vs. T2			2,0 (1,8 - 2,1) p < 0,0001	1,9 (1,7 - 2,1) p < 0,0001
	T3b - 4 vs. T2			3,2 (2,9 - 3,6) p < 0,0001	2,8 (2,4 - 3,1) p < 0,0001
Resektionsränder	R1 vs. R0			1,3 (1,2 - 1,4) p < 0,0001	1,2 (1,1 - 1,3) p = 0,0009
Nodalstatus	N+ vs. N0				1,6 (1,4 - 1,8) p < 0,0001

3.4 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Magenkarzinom

Von 412 in der Studie untersuchten Magenkarzinomen waren 350 (85,0 %) auswertbar. 49,4 % dieser Tumoren zeigten eine starke, 22,6% eine mäßig starke und 18,6 % eine schwache MUC1-Positivität. Nur 9,4 % der Tumoren waren MUC1-negativ. Die Beziehung der MUC1-Expression zum Tumorphänotyp ist in Tabelle 10 dargestellt. Es findet sich eine signifikante Korrelation zwischen MUC1-Positivität und fortgeschrittenem Tumorstadium ($p = 0,0117$), jedoch kein Zusammenhang zu Wachstumsmustern, Nodalstatus oder Mikrosatelliteninstabilität.

Tabelle 10: MUC1-Expression beim Magenkarzinom und Tumorphänotyp.

Parameter	n auswertbar	negativ [%]	schwach [%]	moderat [%]	stark [%]	p-Wert
Alle Tumoren	350	9,4	18,6	22,6	49,4	
Laurén-Klassifikation						
Diffus	74	9,5	21,6	29,7	39,2	0,2137
Intestinal	87	10,3	26,4	16,1	47,1	
Gemischt	57	7,0	14,0	22,8	56,1	
Tumorstadium						
pT1 - 2	55	20,0	14,5	20,0	45,5	0,0117
pT3	114	5,3	18,4	19,3	57,0	
pT4	116	5,2	20,7	31,0	43,1	
Nodalstatus						
pN0	70	10,0	14,3	24,3	51,4	0,3427
pN1	59	10,2	20,3	18,6	50,8	
pN2	58	8,6	13,8	22,4	55,2	
pN3	96	3,1	22,9	30,2	43,8	
Mikrosatelliteninstabilität						
instabil	38	5,3	15,8	15,8	63,2	0,3737
stabil	253	7,5	17,4	26,1	49,0	

3.5 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Endometriumkarzinom

Von 336 erfolgreich untersuchten Endometriumkarzinomen zeigten 76,2 % eine starke, 9,8 % eine mäßig starke und 8,3 % eine schwache Expression. Nur 5,7 % waren MUC1-negativ. Die Beziehung zum histologischen Phänotyp ist in Tabelle 11 dargestellt. Dabei zeigt sich insbesondere eine Abhängigkeit der MUC1-Expression vom histopathologischen Phänotyp. 2,3 % der endometrioiden, 14,8 % der malignen Müller'schen Mischtumoren und 23,1 % der dedifferenzierten/undifferenzierten Karzinome waren MUC1-negativ. Eine statistisch signifikante Beziehung fand sich für die Gruppe der endometrioiden Karzinome zwischen MUC1-Expression und dem pT-Stadium ($p = 0,0256$), wobei diese allerdings wegen der besonders hohen Häufigkeit von starker Positivität bei pT2-Tumoren im Vergleich zu pT1- und pT3- bis pT4-Karzinomen entstanden sein dürfte. Angesichts der fehlenden biologischen Plausibilität besonders hoher MUC1-Werte bei Tumoren mit intermediären Risikoprofil interpretierten wir diesen statistisch signifikanten p-Wert als statistisches Artefakt.

Tabelle 11: MUC1-Expression beim Endometriumkarzinom und klinisch-pathologische Parameter.
* im Vergleich zu endometrioiden Endometriumkarzinomen. ** nur endometrioide Endometriumkarzinome.

Parameter	n auswertbar	negativ [%]	schwach [%]	moderat [%]	stark [%]	p-Wert
Alle Tumoren	336	5,7	8,3	9,8	76,2	
Histologischer Typ						
Endometrioid	177	2,3	9,0	11,9	76,8	
Serös	28	0,0	3,6	7,1	89,3	0,3564*
Maligner Müller'scher Mischtumor	27	14,8	11,1	14,8	59,3	0,0571*
Dedifferenziert/undifferenziert	13	23,1	30,8	7,7	38,5	0,003*
Klarzellig	8	0,0	12,5	0,0	87,5	0,4921*
Tumorstadium**						
pT1	114	3,5	7,9	14,9	73,7	0,0256
pT2	24	0,0	4,2	0,0	95,8	
pT3-4	35	0,0	17,1	8,6	74,3	
Nodalstatus**						
pN0	50	2,0	12,0	12,0	74,0	0,9736
pN+	30	3,3	13,3	10,0	73,3	

3.6 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Kolonkarzinom

1.754 (93,2 %) von 1.882 Kolonkarzinomen sind in dieser Studie erfolgreich untersucht worden. Hiervon zeigten 23,0 % eine starke, 18,2 % eine mäßig starke und 39,6 % eine schwache MUC1-Expression, während 19,2 % der Tumoren MUC1-negativ waren. Die MUC1-Positivität war signifikant assoziiert mit rechtsseitiger Lokalisation im Kolon ($p = 0,0218$), dem Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität ($p < 0,0001$) und dem Vorliegen von BRAF-Mutationen ($p = 0,0002$). Keine Beziehung fand sich allerdings zum pT-Stadium, dem Nodalstatus oder dem Vorliegen von Lymph- oder Blutgefäßinvasion (Tabelle 12).

3.7 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Mammakarzinom

1.545 von 1.846 (83,7 %) untersuchten Mammakarzinomen waren bezüglich MUC1-Expression auswertbar. Davon zeigten 88,5 % eine starke, 6,4 % eine mäßig starke und 4,1 % eine schwache MUC1-Expression, während 0,9 % der Tumoren MUC1-negativ waren. Von 1.273 NST-Karzinomen zeigten 88,6 % eine starke, 5,8 % eine mäßig starke, 4,6 % eine schwache Expression und nur 1,0 % waren negativ. Von 232 lobulären Karzinomen zeigten 88,4 % eine starke, 9,5 % eine mäßig starke und 1,3 % eine schwache Expression. Tumoren ohne Nachweis einer MUC1-Expression kamen in dieser Gruppe mit nur 0,9 % vor. Trotz nur minimaler Unterschiede in der Positivitätsrate ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der MUC1-Expression zwischen lobulären und NST-Karzinomen ($p = 0,0017$). Die Zusammenhänge zwischen der MUC1-Expression und pathologischen beziehungsweise molekularen Parametern sind für die größte histologisch homogene Untergruppe der NST-Karzinome in Tabelle 13 dargestellt. In dieser Gruppe war die MUC1-Expression grenzwertig mit dem Nodalstatus ($p = 0,0594$), dem Differenzierungsgrad ($p = 0,0069$) und dem pT-Stadium ($p = 0,0928$) assoziiert. Es bestanden allerdings hochsignifikante Zusammenhänge zwischen der MUC1-Expression und einem positiven Östrogenrezeptor (ER)-status ($p < 0,0001$) sowie einem positiven Progesteronrezeptor (PR)-status ($p < 0,0001$). Von 138 sogenannten „triple-negativen“ Karzinomen (negativ für ER, PR und Her2) waren nur 69,6 % der Tumoren stark MUC1-positiv, im Gegensatz zu 90,5 % der übrigen Karzinome ($p < 0,0001$). Ein Zusammenhang mit der Patientenprognose fand sich für die MUC1-Expression in der Untergruppe der NST-Karzinome jedoch nicht (Abbildung 30).

Tabelle 12: MUC1-Expression beim Kolonkarzinom und klinisch-pathologische Parameter.

Parameter	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	p-Wert
Alle Tumoren	1.754	19,2	39,6	18,2	23,0	
Tumorstadium						
pT1	73	9,6	35,6	28,8	26,0	0,2473
pT2	338	20,7	42,3	16,0	21,0	
pT3	923	19,4	39,5	17,6	23,5	
pT4	337	19,3	39,8	17,5	23,4	
Nodalstatus						
pN0	868	20,3	38,4	18,4	22,9	0,485
pN+	787	18,4	41,6	16,8	23,3	
Gefäßinvasion						
V0	1.209	19,4	38,8	18,3	23,5	0,4289
V+	435	17,5	43,0	16,3	23,2	
Lymphgefäßinvasion						
L0	624	21,0	37,5	17,3	24,2	0,2529
L1	1.006	18,0	41,8	17,6	22,6	
Seite						
Rechts	454	17,4	36,8	17,4	28,4	0,0218
Links	1.223	19,9	41,0	17,8	21,3	
Mikrosatellitenstatus						
Instabil	88	11,4	28,4	14,8	45,5	< 0,0001
stabil	1.142	20,0	41,0	17,9	21,2	
RAS						
Mutiert	357	18,2	37,3	18,8	25,8	0,376
Wildtyp	464	20,9	40,5	16,8	21,8	
BRAF V600E						
Mutiert	21	0	23,8	23,8	52,4	0,0002
Wildtyp	127	20,5	42,5	22,8	14,2	

Tabelle 13: MUC1-Expression und Tumorphänotyp beim NST-Mammakarzinom.

NST = No Special Type (Mammakarzinom ohne speziellen Typ)

Parameter	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	p-Wert
Alle Tumoren	1.273	1,0	4,6	5,8	88,6	
Tumorstadium						
pT1	611	1,3	5,1	4,6	89,0	0,0928
pT2	432	0,5	3,2	6,5	89,8	
pT3 - 4	89	1,1	2,2	11,2	85,4	
Differenzierungsgrad						
G1	183	0,5	1,6	4,4	93,4	0,0069
G2	598	0,8	3,7	4,7	90,8	
G3	391	1,3	6,6	8,4	83,6	
Nodalstatus						
pN0	507	1,0	5,9	5,7	87,4	0,0594
pN1	233	0,4	2,1	9,0	88,4	
pN2	74	1,4	1,4	2,7	94,6	
pN3	53	0,0	1,9	3,8	94,3	
Fernmetastasen						
pM0	200	0,5	5,0	6,5	88,0	0,9604
pM1	108	0,9	4,6	7,4	87,0	
HER2						
Negativ	882	1,1	5,0	6,7	87,2	0,1029
Positiv	123	0,0	2,4	4,1	93,5	
Östrogenrezeptorstatus						
Negativ	205	2,4	9,8	10,7	77,1	< 0,0001
Positiv	750	0,7	3,7	5,5	90,1	
Progesteronrezeptorstatus						
Negativ	401	2,0	7,5	8,0	82,5	< 0,0001
Positiv	601	0,3	2,7	5,5	91,5	
Triple-negative						
Nein	788	0,6	3,6	5,3	90,5	< 0,0001
Ja	138	3,6	12,3	14,5	69,6	

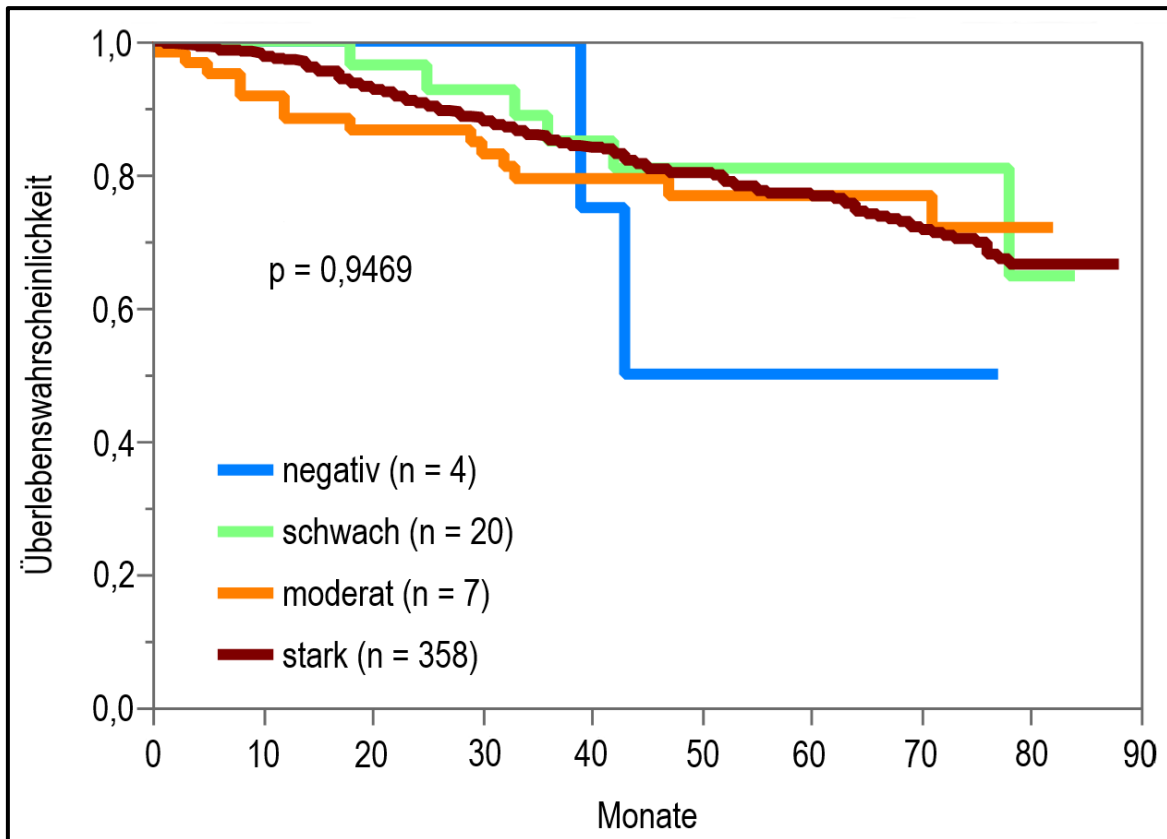


Abbildung 30: MUC1-Expression und Prognose beim NST-Mammakarzinom.
 NST = No Special Type (Mammakarzinom ohne speziellen Typ)

3.8 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Nierenzellkarzinom

Von 1.442 in dieser Studie untersuchten Onkozytomen und Nierenzellkarzinomen waren 1.381 (95,8 %) auswertbar. Vom Gesamtkollektiv zeigten 50,1 % eine starke, 18,0 % eine mäßig starke und 22,3 % eine schwache MUC1-Positivität. 9,6 % waren MUC1-negativ. Die Häufigkeit der MUC1-Expression unterschied sich signifikant zwischen unterschiedlichen Tumortypen (Tabelle 14), wobei eine MUC1-Positivität besonders häufig bei chromophoben Karzinomen und Onkozytomen, aber seltener bei papillären und klarzelligem Karzinomen auftrat.

Tabelle 14: MUC1-Expression und histologischer Subtyp.
* im Vergleich zu klarzelligen Nierenzellkarzinomen

Histologischer Tumortyp	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	p-Wert*
Alle Tumoren	1.208	9,6	23,8	19,0	47,5	
Klarzellig	789	9,0	27,6	23,2	40,2	
Papillär	198	12,6	20,7	15,2	51,5	0,002
Onkozytom	121	14,9	19,8	9,1	56,2	< 0,0001
Chromophob	79	2,5	2,5	5,1	89,9	< 0,0001
Klarzellig-(tubulo-)papillär	21	0	14,3	9,5	76,2	

Die Beziehung zwischen MUC1-Expression und dem histopathologischen Phänotyp ist für die klarzelligen Karzinome in Tabelle 15 gezeigt. Dabei zeigt sich eine signifikante Zunahme der MUC1-Expression mit zunehmendem ISUP (International Society of Urothology)- (p = 0,0206) und Thoenes-Grad (p = 0,0143) während die Beziehungen zu Fuhrman-Grad, pT-, pN- und M-Status keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwiesen. Dementsprechend fand sich für die klarzelligen Karzinome bei stark MUC1-positiven Karzinomen eine Tendenz zu ungünstiger Prognose (Abbildungen 31 - 33). Die separate Untersuchung von vier Gruppen mit negativer, schwacher, mäßig starker und starker Expression zeigte allerdings, dass ein prognostischer Effekt der MUC1-Expression insbesondere bei den stark positiven Tumoren auftrat. Eine erneute Analyse der Tumoren nach Zusammenfassung der Gruppen mit fehlender, schwacher oder mäßig starker Expression als MUC1-low ergab deutlichere und statistisch signifikantere Ergebnisse (Abbildungen 34 - 36), wobei bei dieser Analyse eine starke MUC1-Expression signifikant mit dem Gesamtüberleben (p = 0,0017), dem rezidivfreien Überleben (p = 0,0007) und dem tumorspezifischen Überleben (p = 0,0003) assoziiert war.

Die Beziehung zwischen MUC1-Expression und histopathologischen Parametern bei papillären Nierenzellkarzinomen ist in Tabelle 16 dargestellt. Diese Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen geringer MUC1-Expression und einem fortgeschrittenen UICC (Union Internationale Contre le Cancer)-Stadium beziehungsweise dem Vorliegen von Fernmetastasen. Die hierfür zur Verfügung stehenden Fallzahlen waren allerdings gering, sodass diese statistischen Assoziationen, wie auch die signifikante Beziehung mit dem rezidivfreien und dem tumorspezifischen Überleben (Abbildungen 37 - 39), mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Tabelle 15: MUC1-Expression und Tumorphänotyp beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.

Parameter	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	p-Wert
ISUP (International Society of Uro pathology)-Grad						
1	258	7,4	34,1	26,4	32,2	0,0206
2	256	9,0	24,6	22,3	44,1	
3	219	8,7	24,7	23,3	43,4	
4	46	19,6	21,7	15,2	43,5	
Fuhrmann-Grad						
1	44	4,5	36,4	27,3	31,8	0,1012
2	467	8,6	29,3	23,3	38,8	
3	223	8,1	23,3	23,8	44,8	
4	54	20,4	22,2	16,7	40,7	
Thoenes-Grad						
1	295	7,8	33,2	24,7	34,2	0,0143
2	422	8,5	24,2	23,2	44,1	
3	71	16,9	23,9	16,9	42,3	
UICC (Union Internationale Contre le Cancer)-Stadium						
1	363	9,4	30,0	25,6	35,0	0,1957
2	40	10,0	20,0	25,0	45,0	
3	95	5,3	27,4	18,9	48,4	
4	77	9,1	23,4	18,2	49,4	
Tumorstadium						
pT1	471	8,5	29,9	24,0	37,6	0,0963
pT2	86	9,3	22,1	31,4	37,2	
pT3 - 4	225	10,2	25,3	18,2	46,2	
Nodalstatus						
pN0	132	7,6	29,5	22,0	40,9	0,0754
pN+	19	0	21,1	10,5	68,4	
Fernmetastasen						
M0	119	6,7	32,8	21,8	38,7	0,3317
M+	79	8,9	22,8	19,0	49,4	

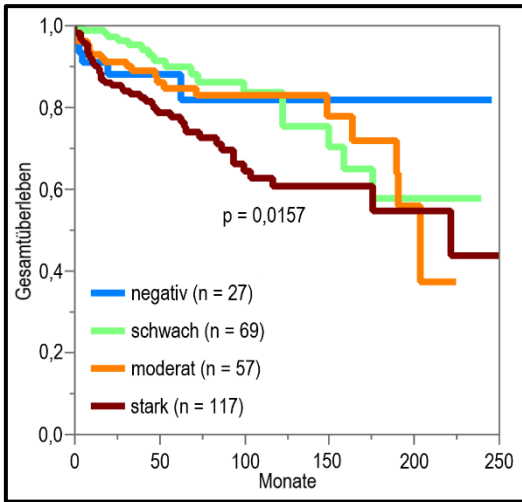


Abbildung 31: MUC1-Expression in klarzelligen Nierenzellkarzinomen und Gesamtüberleben.

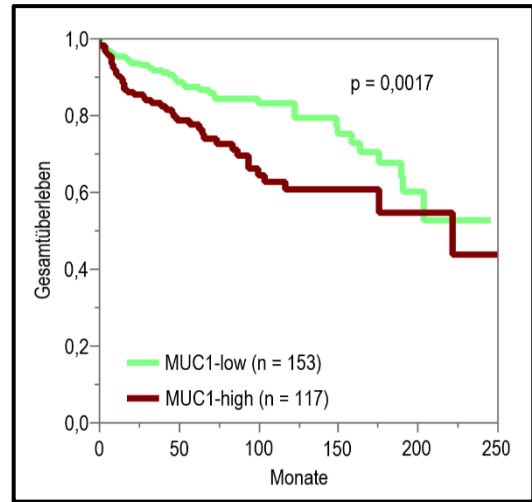


Abbildung 34: MUC1-Expression in klarzelligen Nierenzellkarzinomen und Gesamtüberleben (2 Gruppen).

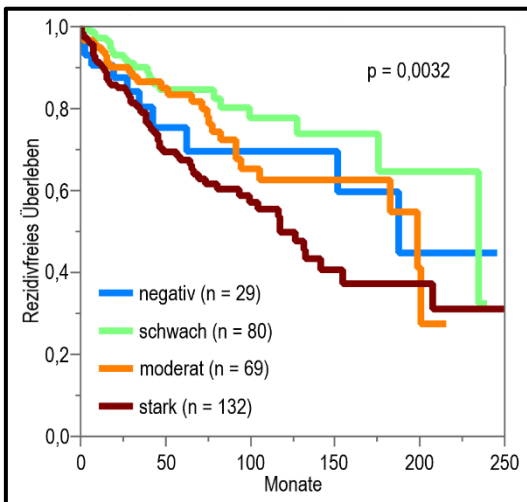


Abbildung 32: MUC1-Expression in klarzelligen Nierenzellkarzinomen und rezidivfreies Überleben.

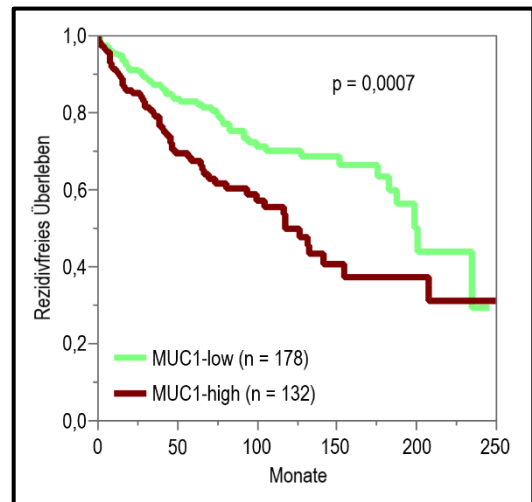


Abbildung 35: MUC1-Expression in klarzelligen Nierenzellkarzinomen und rezidivfreies Überleben (2 Gruppen).

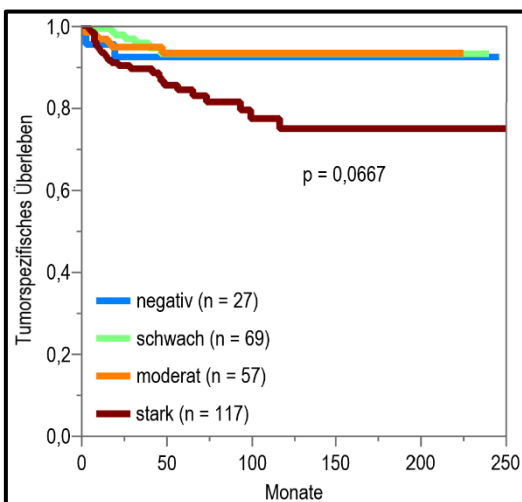


Abbildung 33: MUC1-Expression in klarzelligen Nierenzellkarzinomen und tumorspezifisches Überleben.

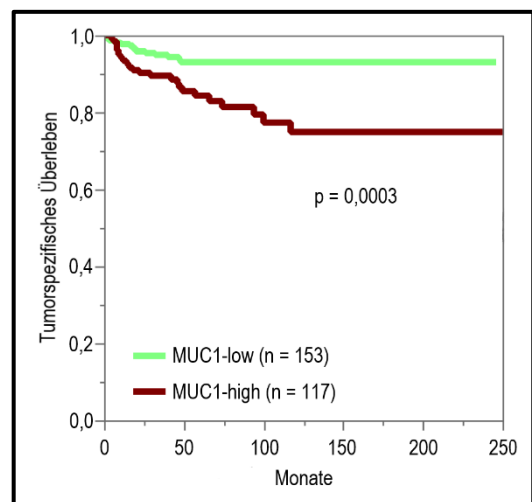


Abbildung 36: MUC1-Expression in klarzelligen Nierenzellkarzinomen und tumorspezifisches Überleben (2 Gruppen).

Tabelle 16: MUC1-Expression und Tumorphänotyp beim papillären Nierenzellkarzinom.

Parameter	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	p-Wert
ISUP (International Society of Uro pathology)-Grad						
1	42	7,1	21,4	11,9	59,5	0,1527
2	91	7,7	17,6	17,6	57,1	
3	62	21,0	24,2	14,5	40,3	
4	1	0	100	0	0	
Fuhrmann-Grad						
1	2	0	50,0	0	50,0	0,0553
2	131	7,6	17,6	14,5	60,3	
3	60	21,7	26,7	16,7	35,0	
4	3	0	33,3	33,3	33,3	
Thoenes-Grad						
1	51	7,8	19,6	11,8	60,8	0,6912
2	136	12,5	22,1	16,2	49,3	
3	9	22,2	11,1	22,2	44,4	
UICC (Union Internationale Contre le Cancer)-Stadium						
1	106	12,3	17,0	14,2	56,6	0,0104
2	20	5,0	35,0	15,0	45,0	
3	5	20,0	40,0	40,0	0	
4	12	41,7	0	16,7	41,7	
Tumorstadium						
pT1	136	13,2	20,6	13,2	52,9	0,0568
pT2	41	4,9	19,5	19,5	56,1	
pT3 - 4	14	35,7	14,3	28,6	21,4	
Nodalstatus						
pN0	19	36,8	5,3	5,3	52,6	0,74
pN+	7	42,9	0	14,3	42,9	
Fernmetastasen						
M0	27	14,8	18,5	7,4	59,3	0,0354
M+	6	50,0	0	33,3	16,7	

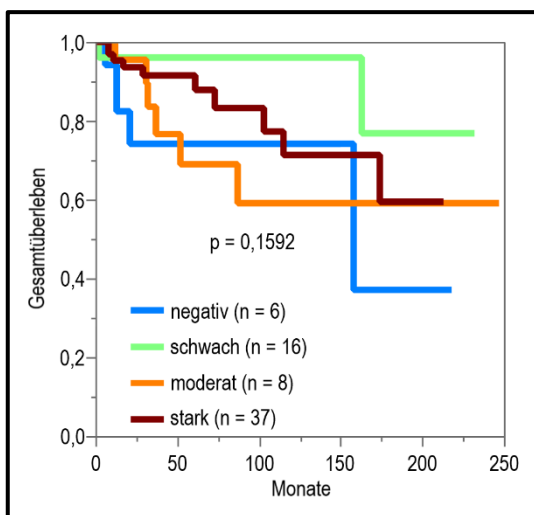


Abbildung 37: MUC1-Expression in papillären Nierenzellkarzinomen und Gesamtüberleben.

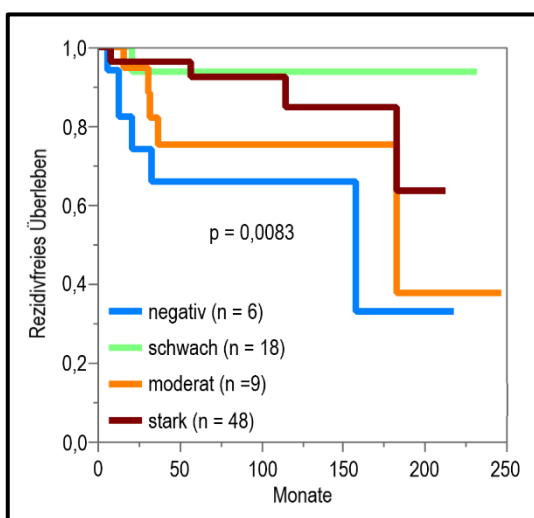


Abbildung 38: MUC1-Expression in papillären Nierenzellkarzinomen und rezidivfreies Überleben.

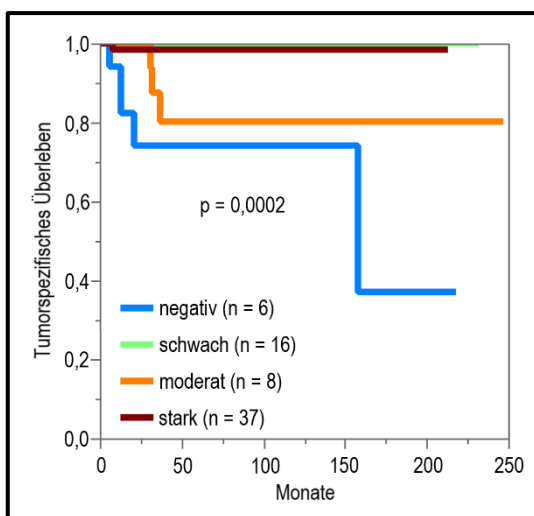


Abbildung 39: MUC1-Expression in papillären Nierenzellkarzinomen und tumorspezifisches Überleben.

3.9 Klinische Relevanz der MUC1-Expression beim Harnblasenkarzinom

Von 1.445 untersuchten Urothelkarzinomen der Harnblase waren 1.294 auswertbar (89,6 %). Hiervon zeigten 52,2 % eine starke, 17,9 % eine mäßig starke und 21,6 % eine schwache MUC1-Positivität. 8,3 % der Tumoren waren MUC1-negativ. Der Vergleich von MUC1-Expression und den histopathologischen Tumorkategorien ist in Tabelle 17 dargestellt. Dabei zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Tumoren mit kräftiger MUC1-Positivität von pTa G2 low- über pTaG2 high- zu pTa G3- und pT2-Karzinomen wobei die Positivitätsrate bei pT4-Karzinomen wieder geringer war. Insgesamt waren diese Unterschiede statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Innerhalb der Gruppe von 813 zystektomierten Patienten fand sich allerdings keine prognostische Bedeutung der MUC1-Expression bezüglich Gesamtüberleben, rezidivfreiem Überleben und tumorspezifischem Überleben (Abbildungen 40 - 42).

Tabelle 17: MUC1-Expression in Urothelkarzinomen der Harnblase und histologische Tumorkategorie.

Histologisches Tumorstadium	n auswertbar	Negativ [%]	Schwach [%]	Moderat [%]	Stark [%]	p-Wert
Alle Tumoren	1.294	8,3	21,6	17,9	52,2	
pTa G2 low	154	7,1	33,1	24,0	35,7	< 0,0001
pTa G2 high	133	7,5	30,1	21,1	41,4	
pTa G3	137	6,6	21,9	28,5	43,1	
pT2	150	8,7	14,0	12,7	64,7	
pT3	247	8,9	16,6	10,9	63,6	
pT4	114	5,3	30,7	13,2	50,9	

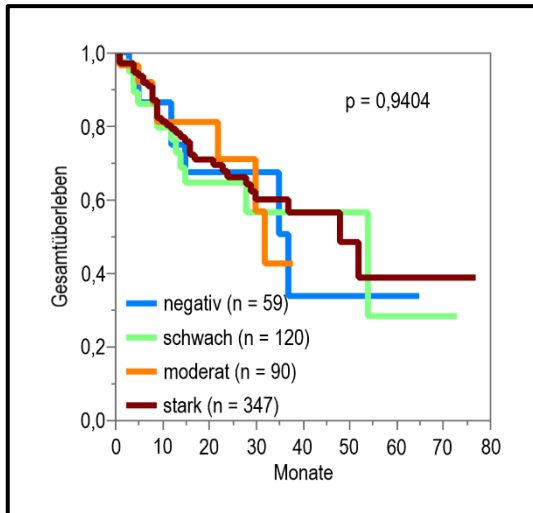


Abbildung 40: MUC1-Expression in Urothelkarzinomen der Harnblase ($\geq pT2$) und Gesamtüberleben.

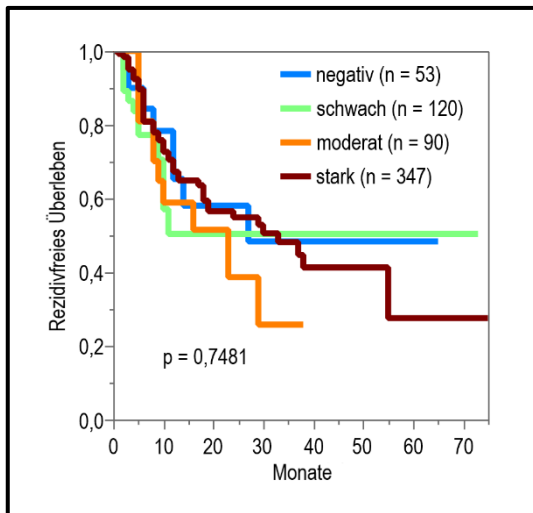


Abbildung 41: MUC1-Expression in Urothelkarzinomen der Harnblase ($\geq pT2$) und rezidivfreies Überleben.

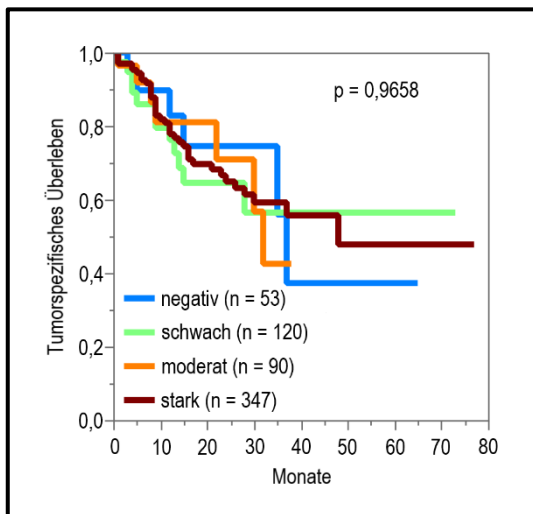


Abbildung 42: MUC1-Expression in Urothelkarzinomen der Harnblase ($\geq pT2$) und tumorspezifisches Überleben.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 24.344 Tumoren immunhistochemisch auf die Expression von MUC1 untersucht. Es handelt sich dabei um die wohl mit Abstand größte, jemals durchgeführte Studie, bei der in einem retrospektiven Ansatz Tumoren verschiedener Art immunhistochemisch auf ihre MUC1-Expression untersucht wurden. Die Studie wurde durch eine in den letzten Jahren am Institut für Pathologie des UKE zusammengestellte Tumorkohorte ermöglicht, welche in einem Tissue Microarray-Format für immunhistochemische und andere In-situ-Untersuchungen vorbereitet worden war. Das TMA-Verfahren ermöglicht eine massive Beschleunigung von Gewebeuntersuchungen bei gleichzeitiger drastischer Reduktion der dafür aufzubringenden Kosten (Simon et al. 2004). Bei anzunehmenden Reagenzienkosten von 5 € pro Gewebeschnitt hätten allein die Reagenzienkosten für diese Studie ca. 144.930 € betragen. Diese Kosten reduzierten sich bei Untersuchung des gesamten Kollektivs im TMA-Format auf lediglich 330 €.

Der wesentlichste, immer wieder diskutierte Nachteil der Tissue Microarray-Technik ist die Limitierung der Untersuchung auf eine Gewebemenge von 0,6 mm Durchmesser pro Tumor (Eskaros et al. 2017). Die kleine Größe der untersuchten Proben beinhaltet zwangsläufig das Risiko, heterogene Befunde zu verpassen. Basierend auf Studien, welche gezeigt hatten, dass die Entnahme mehrerer Gewebezylinder aus einem Gewebblock die Übereinstimmung von am TMA erhobenen immunhistochemischen Daten mit den an einem korrespondierenden Großschnitt des entsprechenden Gewebblocks erhobenen Daten verbessert, war deswegen vorgeschlagen worden, für TMA-Studien grundsätzlich mindestens 3 bis 4 Stenzen pro Tumor zu verwenden (Rubin et al. 2002; Camp et al. 2000). Auf die Verwendung mehrerer Proben pro Tumor wird am Institut für Pathologie des UKE allerdings verzichtet. Die Verwendung von 2, 3 oder 4 Stenzen pro Tumor würde den Gewebeverbrauch, den Arbeitsaufwand und die Reagenzienkosten für jede Studie um einen Faktor von 2 bis 4 erhöhen, ohne die wissenschaftliche Präzision im gleichen Ausmaß zu verbessern. Zwar ist es unbestritten, dass die Entnahme von mehr Stenzen pro Block zu einer besseren Übereinstimmung der Befunde zwischen TMA und Großschnitten der für die TMA-Herstellung verwendeten Gewebelöcke führen würde, doch heißt dies nicht, dass die Befunde für einen gesamten Tumor dadurch wesentlich repräsentativer wären (Torhorst et al. 2001). Die bestehende Literatur zur Evaluation molekularer Daten an TMAs unterstützt die Validität von Daten, die an TMAs mit jeweils einer Gewebestanze pro Tumor mit einem Durchmesser von 0,6 mm erhoben worden waren (Sauter 2010; Zhang et al. 2003). Schließlich wurden in vorangegangenen Studien nicht nur alle in der Literatur eindeutig etablierten molekularen Prognoseparameter an Tissue Microarrays reproduziert, sondern es wurden - gerade beim Prostatakarzinom - auch zahlreiche zusätzliche molekulare Prognoseparameter an TMAs identifiziert (Fu et al. 2019; Huang et al. 2018;

Zhou et al. 2019; Leighton et al. 2018; Gonnissen et al. 2017). Zu den an TMAs validierten, bereits früher bestens etablierten Prognosemarkern gehören beispielsweise Östrogenrezeptor (Zhang et al. 2003), Progesteronrezeptor (Ginestier et al. 2002), Her2 (Bhargava et al. 2004) und Ki-67 (Ruiz et al. 2006) beim Mammakarzinom, Vimentin beim Nierenzellkarzinom (Ingels et al. 2017) und PTEN-Deletionen beim Prostatakarzinom (Troyer et al. 2015).

Die Daten dieser Studie zeigen, dass MUC1 bei praktisch allen Tumorarten zumindest in Einzelfällen exprimiert wird. Dies passt im Wesentlichen zur bereits existierenden Literatur (Yonezawa et al. 2011; Yonezawa et al. 2008). Eine Vielzahl von Tumoren exprimieren MUC1 sogar in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle. Zu dieser Gruppe gehören beispielsweise Ovarialkarzinome, Pankreaskarzinome, Adenokarzinome von Ösophagus und Magen sowie Plattenepithelkarzinome von zahlreichen verschiedenen Ausgangsorganen. Zu den Tumorarten mit besonders variabler MUC1-Expression einschließlich einer relevanten Menge von MUC1-negativen aber auch von stark positiven Tumoren gehören beispielsweise maligne Mesotheliome, Prostatakarzinome, Schilddrüsenkarzinome oder etwa neuroendokrine Tumoren. Tumorentitäten mit nur seltener Expression von MUC1 (< 20 %) beinhalteten das hepatozelluläre Karzinom, Nebennierenadenome und -karzinome, Keimzelltumoren des Hodens, Phäochromozytome und verschiedene Weichteiltumoren. Zu den wenigen in unserer Studie immer negativen Tumorentitäten gehörte das maligne Melanom (n = 38), benigne Nävi (n = 15), das Stromasarkom des Uterus (n = 12), gastrointestinale Stromatumoren (n = 38), embryonale Karzinome des Hodens (n = 41) und Granularzelltumoren (n = 22).

Die aus unseren Daten entstandene Rangliste der 91 untersuchten Tumorentitäten nach der Häufigkeit ihrer MUC1-Expression ist eines der wesentlichen Resultate dieser Arbeit. Diese Rangliste wäre in dieser Form aufgrund der Daten der Literatur nicht ohne weiteres so zu erwarten gewesen. Die in Abbildung 43 gezeigte Darstellung unserer eigenen Daten im Vergleich zur früher publizierten Literatur (zugehörige Literaturquellen in Tabelle 1) macht deutlich, dass die Angaben aus der Literatur bei der überwiegenden Mehrzahl der Tumorentitäten äußerst divergent sind. Als Ursachen für die Diskrepanzen in der Literatur bieten sich unter anderem Verschiedenheiten der verwendeten Antikörper, der verwendeten Färbeprotokolle und der unterschiedlichen Interpretation der immunhistochemischen Färbungen an.

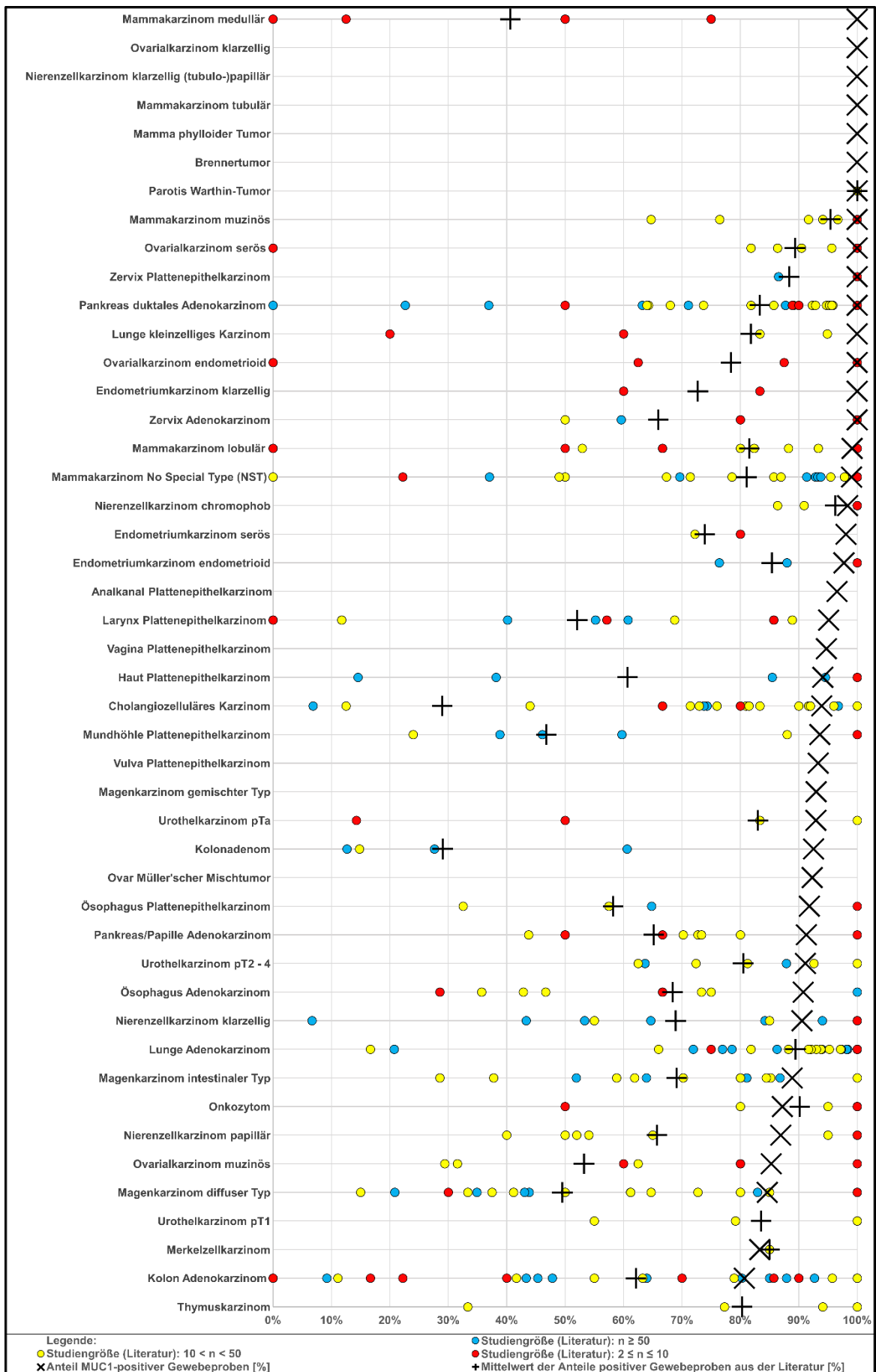


Abbildung 43: MUC1-Positivitätsraten in Tumoren (eigene Daten versus frühere Publikationen).

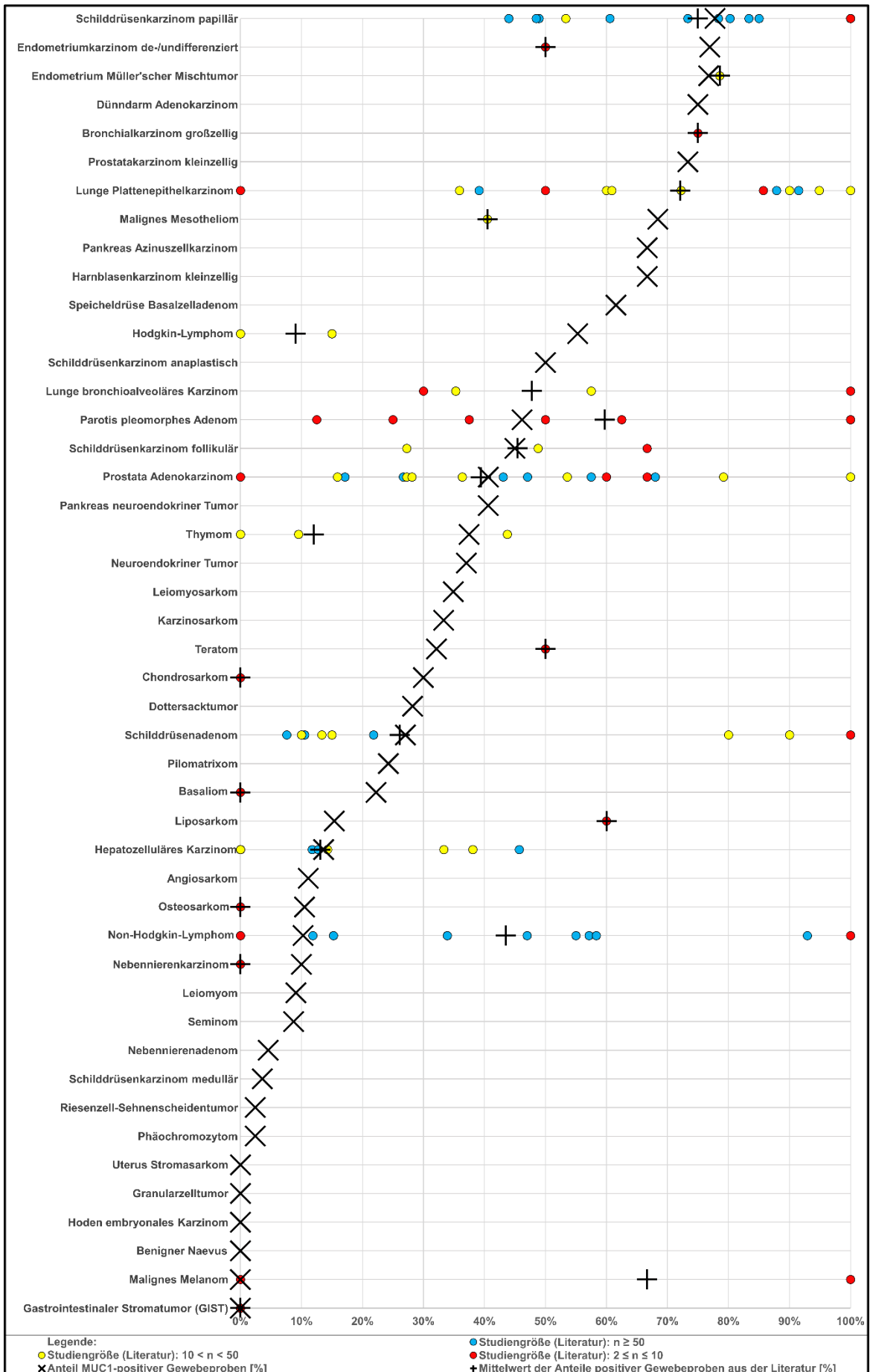


Abbildung 43 (Fortsetzung): MUC1-Positivitätsraten in Tumoren (eigene Daten versus frühere Publikationen).

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über in früheren Studien verwendete Antikörper. Es kann nicht erwartet werden, dass sich diese Antikörper alle durch identische Färbereigenschaften auszeichnen. Viele der dargestellten Antikörper wurden tatsächlich von ihren Herstellern bezüglich ihrer Fähigkeit, an MUC1 zu binden und in designierten Zellsystemen keine unerwartete Reaktion mit anderen Proteinen einzugehen, validiert. Naturgemäß konnten in derartigen Validierungsexperimenten aber nicht alle beim Menschen vorkommende Proteine auf eine mögliche Reaktion mit den Antikörpern untersucht werden. Zudem werden Proteine durch den Prozess der Fixierung so stark verändert, dass die Bindungseigenschaften gegenüber Antikörpern auf schlecht vorhersagbare Art und Weise verändert werden können (Williams et al. 1997). Antikörperbindungen zu veränderten Proteinen können experimentell nur schlecht simuliert werden (Howat und Wilson 2014). Die immunhistochemischen Färbeprotokolle beinhalten mehrere Variablen (Antikörperkonzentration, pH-Werte, Inkubationszeiten, Detektionssysteme) mit großem Einfluss auf die Ergebnisse einer Immunhistochemie-Studie. Ein Beispiel hierfür liefert eine frühere Studie aus dem UKE zur nukleären Akkumulation von p53-Protein bei Prostatakarzinomen. Im Rahmen dieser Studie zeigten die Autoren, dass Modifikationen des immunhistochemischen Protokolls die immunhistochemische p53-Positivitätsrate von 2,5 % auf über 90 % erhöhte (Schlomm et al. 2008). Ein weiterer Punkt mit massivem Einfluss auf die MUC1-Positivitätsraten von Tumoren sind die verwendeten Auswertekriterien für immunhistochemische Färbungen. Beispiele von zur Evaluation von MUC1 verwendeten Auswertekriterien aus früheren Studien sind in Tabelle 19 dargestellt. Es ist offensichtlich, dass Studien, welche eine Positivität bei mindestens einer positiven Tumorzelle oder ≥ 1 % positive Tumorzellen verwenden, mehr positive Fälle identifizieren als Studien, die beispielsweise > 10 % positive Tumorzellen fordern. Zwar lässt sich bei genauem Studium der „Material und Methoden“-Teile durch einen Fachmann teilweise ermitteln, ob die publizierten Studien besonders sensitive oder besonders wenig sensitive Verfahren anwendeten, doch dürften derartige Kenntnisse nur bei einem kleinen Teil der Leser von Publikationen zur Prävalenz von MUC1 in Tumoren vorhanden sein.

Table 18: In der Literatur zur MUC1-Expression in Tumoren verwendete Antikörper sortiert nach Häufigkeit der Verwendung.

Antikörperklon	verwendet in n Ergebnissen	verwendet in % der Ergebnisse mit bekanntem Antikörperklon
Ma695	138	31,1
DF3	36	8,1
HMFG2	27	6,1
Ma552	20	4,5
E29	19	4,3
HMFG1	17	3,8
C595	17	3,8
SM3	17	3,8
VU-4H5	17	3,8
PankoMAb	13	2,9

Table 19: In der Literatur zur MUC1-Expression in Tumoren verwendete Positivitätskriterien sortiert nach Häufigkeit der Verwendung.

Positivitätskriterium	verwendet in n Ergebnissen	verwendet in % der Ergebnisse mit bekanntem Positivitätskriterium
Positivität in mehr als 0 % der Zellen	44	10,3
Positivität in mehr als 5 % der Tumorzellen	43	10,0
Positivität in mindestens 5 % der Tumorzellen	35	8,2
Positivität in mindestens 5 % der Zellen	24	5,6
Positivität schwacher Intensität in mindestens 1 % der Zellen	23	5,4
Positivität in mindestens 10 % der Tumorzellen	22	5,1
Nur Zytoplasma-/Zellmembranfärbung gilt als positiv, Positivität in mehr als 0 % der Zellen	14	3,3
Positivität in vereinzelt Tumorzellen	11	2,6
Positivität in mehr als 10 % der Zellen	10	2,3
Positivität in vereinzelt Zellen	10	2,3

Wir gehen davon aus, dass unsere Rangliste der Tumorarten nach der Häufigkeit der MUC1-Expression mit hoher Wahrscheinlichkeit diejenigen Tumorarten identifiziert, welche am besten von einer anti-MUC1-Therapie profitieren könnten und somit wohl auch besonders gut für klinische Studien zur Untersuchung derartiger Medikamente geeignet sind. Zwar sind die ermittelten Prävalenzen spezifisch für die in unserer Studie verwendeten Antikörper, Protokolle und Auswerteverfahren, doch ist davon auszugehen, dass andere

methodische Ansätze zu einer ähnlichen Rangliste geführt hätten, wenn auch wahrscheinlich bei anderen absoluten Zahlen.

Dass die Zielproteine von antikörperbasierten gezielten Tumorthapeutika meistens nicht nur in Tumorzellen, sondern auch in zumindest einigen wenigen normalen Zelltypen vorkommen, stellt ein klinisches Problem dar, da in derartigen Geweben Nebenwirkungen der Therapie auftreten können (Brudno und Kochenderfer 2016). Die in dieser Studie durchgeführte systematische Untersuchung von Normalgewebe gibt einen Überblick über Organe, welche am ehesten von Nebenwirkungen einer anti-MUC1-Therapie betroffen werden können. Als mögliche Nebenwirkungsorgane stechen die lebenswichtigen Organe Niere, Lunge und Pankreas hervor, welche alle eine kräftige MUC1-Positivität in normalen Zellpopulationen aufweisen. Andere potenziell relevante MUC1-positive Organe wären die Adenohypophyse und das respiratorische Epithel. Eine kräftige MUC1 Färbung fand sich auch in Hoden, Nebenhoden, Mamma, Plazenta, Uterus und Eileitern. Alle diese Organe sind allerdings kaum vital bedeutend und dürften keine gefährlichen Nebenwirkungen einer anti-MUC1-Therapie erzeugen. Andere vital wichtige Organe wie Gehirn und Herz erwiesen sich in unserer Untersuchung als MUC1-negativ. Unsere Normalgewebedaten sind schwer mit der Literatur zu korrelieren, da systematische immunhistochemische Untersuchungen im Rahmen von Studien kaum stattgefunden haben. Sie passen jedoch gut zu den Befunden, welche im Proteinatlas (Human Protein Atlas, <http://www.proteinatlas.org>, (Uhlén et al. 2015)) für MUC1 gezeigt werden. Interessant sind dabei insbesondere die gezeigten RNA-Werte, da hierfür die Expression von MUC1 antikörperunabhängig mit einer zweiten Methode untersucht wurde. Die RNA-Messungen zeigen besonders prominente RNA-Expression in der Lunge, im Magen, der Gallenblase, dem Pankreas und der Niere, aber keine Positivitäten bei Muskeln, Hirn, Haut oder Fettgewebe. Die letzteren Organe waren auch in unserer Untersuchung konstant MUC1-negativ. Eine Zusammenfassung der MUC1-Daten aus dem Proteinatlas ist in Abbildung 44 dargestellt (Uhlén et al. 2015; Human Protein Atlas 2020). Sehr passend zu unseren Befunden ist auch die Tatsache, dass im Gastrointestinaltrakt eine herausragende Stellung des Magens bei geringerer Expression im Rest des Intestinums gefunden worden war. Die im Vergleich zu unseren Daten eher geringen RNA-Expressionsdaten im weiblichen Genitale könnten damit zusammenhängen, dass diese Organe insgesamt verhältnismäßig epithelarm sind, sodass RNA-Untersuchungen hier möglicherweise zu einer besonders starken „Verdünnung“ der relevanten epithelialen Zellen durch Stroma- und Muskelzellen geführt haben.

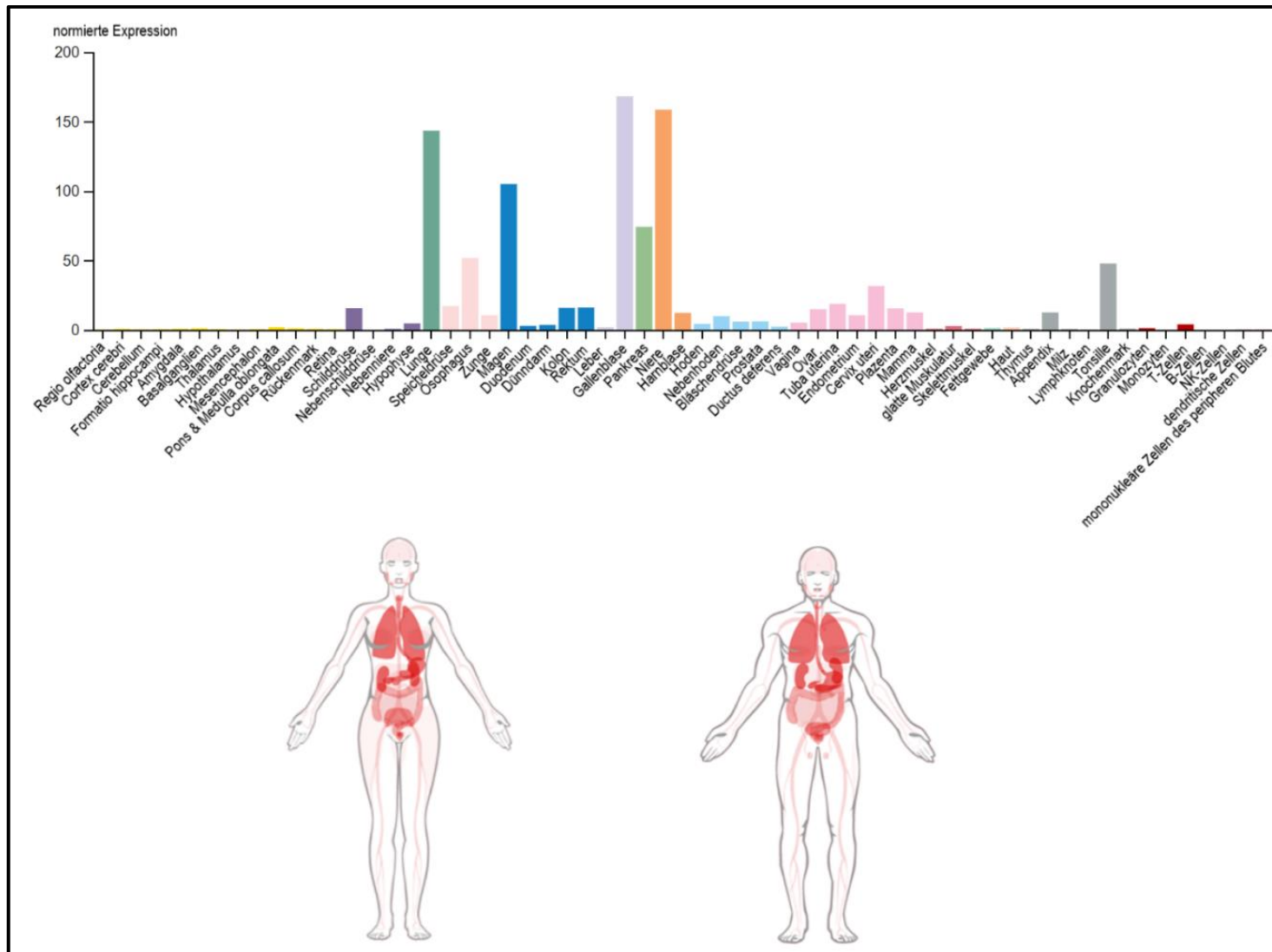


Abbildung 44: Die MUC1-Expression in verschiedenen Normalgeweben, bestimmt mittels RNA-Messung (Human Protein Atlas 2020; Uhlén et al. 2015)

Die Nebenwirkungsprofile der in 42 Studien verwendeten anti-MUC1-Therapeutika beinhalteten im Wesentlichen Komplikationen an der Einstichstelle, Fieber, Fatigue und Kopfschmerzen. Diese relativ unspezifischen Symptome könnten sowohl eine Reaktion auf die Gabe eines immunogenen Therapeutikums als auch eine Manifestation der Grunderkrankung sein. Frühere Auswertungen der Nebenwirkungen von zielgerichteten Krebstherapien zeigten, dass in Übereinstimmung mit dieser Literaturrecherche häufig unspezifische und selten schwere oder spezifische Nebenwirkungen auftraten (Klastersky 2014). Spezifische oder sehr schwere Nebenwirkungen, die ausgehend von unseren Normalgewebedaten zu erwarten wären, wurden in der Literaturrecherche nicht gefunden. Als potenziell MUC1-assoziierte Nebenwirkungen im Respirations- oder Gastrointestinaltrakt könnten obere Atemwegsinfektionen oder gastrointestinale Beschwerden gewertet werden. Diese Beschwerden treten allerdings häufig unspezifisch und bei einer Vielzahl an Medikamenten auf (Klastersky 2014), weshalb wir sie in diesem Kontext nicht als MUC1-assoziiert werten. Die wesentlichen Nebenwirkungen aus 42 klinischen Studien sind in Tabelle 20 dargestellt (Kondo et al. 2008; Scheid et al. 2016; Loveland et al. 2006; Westdorp et al. 2019; Wierecky et al. 2006a; Ge et al. 2017; Rong et al. 2012; Nagai et al. 2020; Pecher et al. 2002; Yamaguchi et al. 2005; Morse et al. 2013; Wierecky et al. 2006b; Brossart et al. 2000; Wright et al. 2009; Dobrzanski et al. 2012; Butts et al. 2014; Rossmann et al. 2014; North et al. 2006; Apostolopoulos et al. 2006; Vassilaros et al. 2013; Karanikas et al. 2001; Holmberg et al. 2003; Gilewski et al. 2000; Slovin et al. 2007; Carmon et al. 2015; Ramanathan et al. 2005; Antonilli et al. 2016; You et al. 2016; Rochlitz et al. 2003; Quoix et al. 2016; Dreicer et al. 2009; Ramlau et al. 2008; Quoix et al. 2011; Pantuck et al. 2004; Scholl et al. 2000; Kaufman et al. 2007; Bono et al. 2004; Ibrahim et al. 2011; Fiedler et al. 2016; Nicholson et al. 2004; Richman et al. 2005; Papachristofilou et al. 2019).

Tabelle 20: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zu den häufigsten Nebenwirkungen einer anti-MUC1-Therapie.

γ GT = Gamma-Glutamyltransferase

Nebenwirkung	in n Studien beobachtet
Komplikationen der Einstichstelle	25
Fatigue	22
Fieber	21
Gastrointestinale Beschwerden (Schmerzen, Völlegefühl, Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen)	20
Kopfschmerzen	17
Gliederschmerzen	17
Erythem/Pruritus	11
Appetitlosigkeit	11
Grippeähnliche Symptome	9
Leukopenie	7
Obere Atemwegsinfektion	7
Rückenschmerzen	7
Anämie	6
Schwindel	6
Dyspnoe	6
Husten	6
Brustschmerzen, Engegefühl der Brust	5
Schüttelfrost	5
Arterielle Hypertonie	5
Schmerzen	3
Periphere Ödeme	3
Transaminasen-Erhöhung	3
γ GT-Erhöhung	3
Schlafstörungen	2
Elektrolytstörungen	2
Haarausfall	2
Allergische Reaktion	2
Muskelsteife	2
Hämoptysen	2
Thrombozytopenie	2
Arterielle Hypotonie	2
Keine Nebenwirkungen	5

Die häufige MUC1-Positivität in einer derart großen Zahl von Tumoren passt zur früheren Verwendung von Anti-MUC1 Antikörpern als „Epithelmarker“ (Pinkus und Kurtin 1985; Sloane und Ormerod 1981) und macht deutlich, dass dem immunhistochemischen MUC1-Nachweis wenig differentialdiagnostische Bedeutung bei der Tumortypisierung zukommt. Bestenfalls könnte argumentiert werden, dass bei einer Metastase mit unbekanntem Primärtumor eine kräftige MUC1-Expression einen Keimzelltumor, ein malignes Melanom, ein Stromasarkom des Uterus oder einen gastrointestinalen Stromatumor weitgehend ausschließt. Zahlreiche Studien haben jedoch beschrieben, dass der MUC1-Expression bei verschiedenen Tumorarten eine prognostische Bedeutung zukommt. Zu den Tumorarten mit beschriebener prognostischer Relevanz der MUC1-Expression gehören Karzinome von Mamma (Rakha et al. 2005; van der Vegt et al. 2007), Kolon (Lugli et al. 2007; Betge et al. 2016), Prostata (Eminaga et al. 2016; Severi et al. 2014), Ovar (Wang et al. 2007; Feng et al. 2002), Endometrium (Morrison et al. 2007; Sivridis et al. 2002), Niere (Langner et al. 2004; Kraus et al. 2002) und Magen (İlhan et al. 2010; Reis et al. 1998). Für diese Tumoren sind die größten Studien aus der Literatur in den Tabellen 21 bis 27 zusammengefasst. Die Zusammenstellung zeigt, dass für die genannten Tumorarten die publizierte Datenlage auch bezüglich der Prognoserelevanz kontrovers ist. Die Daten der eigenen Untersuchung zeigen, dass die MUC1-Expression beim Prostatakarzinom ein statistisch signifikanter, unabhängiger Prognoseparameter ist und dass eine gesteigerte MUC1-Expression beim klarzelligen Nierenzellkarzinom prognostisch ungünstig ist, während sich bei Karzinomen von Magen, Endometrium, Kolon, Mamma und Harnblase in unserem Patientenkollektiv keine eindeutige klinische/prognostische Relevanz der MUC1-Expression ableiten ließ. Zwar fand sich teilweise eine Tendenz zu ungünstigerem Differenzierungsgrad oder pT-Stadium bei Tumoren mit stärkerer MUC1-Expression, doch wurden statistisch signifikante Unterschiede in der Regel nicht erzielt. Diese Befunde sprechen gegen eine herausragende generelle Prognoserelevanz der MUC1-Expression bei den untersuchten Tumortypen. Auch die statistisch eindeutige Prognoserelevanz von MUC1 bei Prostatakarzinomen darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass die absoluten Prognoseunterschiede zwischen MUC1-positiven und -negativen Tumoren verhältnismäßig gering waren und die eindeutigen statistischen Ergebnisse insbesondere durch die sehr große Fallzahl (n = 15.392) bedingt sind. Tatsächlich haben sich bei früheren Untersuchungen des ebenfalls für unsere Studie verwendeten Prostatakarzinomkollektivs auch zahlreiche andere Parameter als prognoserelevant erwiesen, wovon viele von den etablierten klinischen Prognosefaktoren wie pT, pN und Gleason-Score statistisch unabhängig waren (Kind et al. 2020; Bonk et al. 2020b; Bonk et al. 2020a; Marx et al. 2020). Eine Ursache für die häufige Identifikation von prognostisch relevanten Parametern bei Untersuchung großer Prostatakarzinomkollektive könnte die beim Prostatakarzinom besonders große Bandbreite der möglichen klinischen

Verläufe sein. Viele Prostatakarzinome verlaufen klinisch dermaßen blande, dass sie eigentlich keiner Therapie bedürfen (Maggi et al. 2020). Derartige Tumoren kommen in Kollektiven prostatektomierter Patienten dennoch immer in relevanter Häufigkeit vor, da viele Prostatakarzinompatienten dazu tendieren, sich ein diagnostiziertes Karzinom - unabhängig vom Schweregrad - sofort wegoperieren zu lassen (Chung et al. 2020; Kim et al. 2020b). Am anderen Ende des Spektrums stehen wiederum hochaggressive Tumoren. Jährlich versterben alleine in Deutschland mehr als 15.000 Männer an den Folgen eines Prostatakarzinoms (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020). Möglicherweise unterscheiden sich die sehr blanden von den sehr aggressiven Prostatakarzinomen in so vielen molekularen Parametern, dass bei Untersuchung einer genügend großen Anzahl von Prostatakarzinomen letztlich praktisch jeder molekulare Befunde mit der Prognose assoziiert ist.

Tabelle 21: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Mammakarzinomen.

* $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Rakha et al. 2005)	1.447	x	Differenzierungsgrad ($p < 0,001$) Fernmetastasen ($p = 0,03$) Lokalrezidiv ($p = 0,006$) Tumorgröße ($p = 0,038$)	Gesamtüberleben ($p = 0,4791$) Krankheitsfreies Intervall ($p = 0,6053$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,08$)
(Zanetti et al. 2011)	243	x	x	Differenzierungsgrad Nodalstatus Pathologisches Stadium Tumorgröße
(Do et al. 2013)	240	x	x	Differenzierungsgrad Fernmetastasen Gefäßinvasion Gesamtüberleben Lymphinvasion Nekrose N-Stadium Perineurale Invasion T-Stadium
(van der Vegt et al. 2007)	237	x	Gesamtüberleben ($p < 0,001$) Rezidivfreies Überleben ($p < 0,001$)	Differenzierungsgrad ($p = 0,113$) Nodalstatus ($p = 0,518$) T-Stadium ($p = 0,944$)
(Heublein et al. 2015)	227	x	Gesamtüberleben ($p = 0,004$) pN ($p = 0,011$) pT ($p = 0,041$)	Differenzierungsgrad
(Atta Manu et al. 2020)	203	x	x	Differenzierungsgrad ($p = 0,236$) Lymphgefäßinvasion ($p = 0,639$)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Mammakarzinomen.
 * $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(McGuckin et al. 1995)	171	Axilläre Lymphknotenmetastasen ($p = 0,023$) Gesamtüberleben ($p < 0,038$) Rezidivfreies Überleben ($p = 0,009$)	x	Differenzierungsgrad Mikrovaskuläre Invasion
(Oral et al. 2020)	142	x	x	Differenzierungsgrad Gesamtüberleben Lymphgefäßinvasion N-Stadium Perineurale Invasion T-Stadium
(Weissenbacher et al. 2013)	112	x	Differenzierungsgrad multifokaler Tumoren ($p = 0,027$) Gesamtüberleben mit unifokalen Tumoren ($p = 0,038$)	Anzahl der Foci ($p = 0,183$) Differenzierungsgrad unifokaler Tumoren ($p = 0,840$) Gesamtüberleben mit multifokalen Tumoren ($p = 0,313$)
(Chu und Chang 1999)	81	x	Differenzierungsgrad ($p < 0,0001$)	Axilläre Lymphknotenmetastasen ($p = 0,083$) Lymphgefäßinvasion ($p > 0,1$) Tumorgröße ($p > 0,1$)
(Ohashi et al. 2016)	22	x	Nodalstatus ($p = 0,008$) Nukleärer Differenzierungsgrad ($p = 0,002$) Tumorgröße ($p = 0,01$)	Lymphgefäßinvasion ($p = 0,17$) Rezidiv ($p = 0,14$)

Tabelle 22: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in kolorektalen Karzinomen.

* $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben.

AJCC = American Joint Committee on Cancer. UICC = Union Internationale Contre le Cancer.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Lugli et al. 2007)	1.197	Differenzierungsgrad ($p = 0,041$) T-Stadium ($p = 0,004$)	x	Gefäßinvasion ($p = 0,771$) Gesamtüberleben ($p = 0,088$) N-Stadium ($p = 0,75$)
(Betge et al. 2016)	381	AJCC/UICC-Stadium ($p = 0,034$) Differenzierungsgrad ($p = 0,045$) N-Stadium ($p = 0,007$) T-Stadium ($p = 0,040$)	x	Krankheitsspezifisches Überleben ($p = 0,48$) Lymphgefäßinvasion ($p = 0,192$) Progressionsfreies Überleben ($p = 0,2$) Tumor budding ($p = 0,192$)
(Khanh et al. 2013)	206	Gesamtüberleben ($p = 0,003$) N-Stadium ($p = 0,003$) Rezidivfreies Überleben ($p = 0,011$) TNM-Stadium ($p = 0,033$)	x	Differenzierungsgrad ($p = 0,940$) Metastasen ($p = 0,192$) T-Stadium ($p = 0,477$)
(Baldus et al. 2004)	205	Differenzierungsgrad ($p < 0,05$) Gesamtüberleben ($p = 0,0071$)	x	N-Stadium ($p = 0,55$) TNM-Stadium ($p = 0,69$) T-Stadium ($p = 0,94$)
(Aoki et al. 1998)	184	Differenzierungsgrad ($p = 0,0091$) Invasionstiefe ($p = 0,0038$) Lymphinvasion ($p = 0,0136$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,0001$) Veneninvasion ($p = 0,0051$)	x	Tumorgröße ($p = 0,9999$)
(You et al. 2006)	167	Gesamtüberleben ($p = 0,043$)	x	x

Tabelle 22 (Fortsetzung): Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in kolorektalen Karzinomen.

* $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben.

AJCC = American Joint Committee on Cancer. UICC = Union Internationale Contre le Cancer.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Sun et al. 2019)	118	Krankheitsfreies Überleben ($p < 0,001$) Rezidiv ($p = 0,003$)	x	Gesamtüberleben ($p = 0,851$)
(Díaz Del Arco et al. 2018)	96	x	Fernmetastasen ($p = 0,03$), Tumorbedingter Tod ($p = 0,022$) Rezidiv ($p = 0,019$)	AJCC-Stadium Differenzierungsgrad Krankheitsfreies Überleben ($p = 0,07$) Lymphgefäßinvasion N-Stadium T-Stadium
(Guo et al. 2006)	82	Histologisches Stadium ($p < 0,0001$) Invasionstiefe ($p = 0,009$) Lymphinvasion ($p < 0,0001$) Lymphknotenmetastasen ($p < 0,0001$) Veneninvasion ($p = 0,0003$)	x	Differenzierungsgrad ($p = 0,055$) Lebermetastasen ($p = 0,058$)
(Perez et al. 2008)	35	Krankheitsfreies Überleben ($p = 0,03$)	x	AJCC/UICC-Stadium ($p = 0,16$) Differenzierungsgrad ($p = 0,66$) Gesamtüberleben ($p = 0,1$) Lymphgefäßinvasion ($p = 0,15$) N-Stadium ($p = 0,09$) Perineurale Invasion ($p = 0,72$) Rezidiv ($p = 0,06$) Tod infolge von Krankheitsprogression ($p = 0,42$) T-Stadium ($p = 0,49$) Tumorgröße ($p = 0,76$)

Tabelle 23: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Prostatakarzinomen.

* $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben. PSA = Prostataspezifisches Antigen.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Eminaga et al. 2016)	1.180	Extrakapsuläre Ausbreitung ($p = 0,02$) Gesamtüberleben ($p = 0,013$) Gleason Score ($p = 0,02$) Rezidivfreies Überleben ($p = 0,006$)	x	Invasion der Bläschendrüse ($p = 0,57$) Krankheitsspezifisches Überleben ($p = 0,557$) Präoperativer Serum-PSA-Wert ($p = 0,78$) Status der Resektionsränder ($p = 0,19$)
(Severi et al. 2014)	315	Prostatakarzinom-spezifische Mortalität ($p = 0,02$)	x	x
(Andrén et al. 2007)	195	x	x	Gleason Score ($p = 0,8$) Tumorausdehnung ($p = 0,08$)
(O'Connor et al. 2005)	175	x	x	Gleason Score
(Genitsch et al. 2016)	119	T-Stadium ($p = 0,009$) Tumolvolumen ($p = 0,005$)	x	Biochemisches rezidivfreies Überleben ($p = 0,096$) Gesamtüberleben ($p = 0,287$) Gleason-Score Krankheitsspezifisches Überleben ($p = 0,439$)
(Cozzi et al. 2005)	72	Differenzierungsgrad ($p < 0,01$) Gleason-Score ($p = 0,0001$) Nodalstatus ($p = 0,04$) Präoperativer Serum-PSA-Wert ($p = 0,0001$) T-Stadium ($p = 0,007$)	x	PSA-Rezidiv ($p = 0,06$) Resektionsränder ($p = 0,13$)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Prostatakarzinomen.
 * $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben. PSA = Prostataspezifisches Antigen.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Arai et al. 2005)	57	Differenzierungsgrad ($p < 0,01$) Gleason-Score ($p < 0,05$) Metastasen ($p < 0,05$) Progressionsfreies Überleben ($p < 0,01$) PSA im Serum ($p < 0,01$) T-Stadium ($p < 0,01$) Ursachenspezifisches Überleben ($p < 0,01$)	x	x
(Gunia et al. 2010)	44	Gleason-Score ($p = 0,03$) pT-Stadium ($p = 0,02$)	x	Tumorgröße

Tabelle 24: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Ovarialkarzinomen.
 * $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben. FIGO = Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Feng et al. 2002)	45	Differenzierungsgrad ($p = 0,005$) FIGO-Stadium ($p = 0,001$)	x	x
(Wang et al. 2007)	60	Differenzierungsgrad ($p = 0,0008$) FIGO-Stadium ($p = 0,0002$) Tumorresiduum nach erster Operation ($p = 0,0171$)	x	Rezidiv ($p = 0,5536$)
(Czogalla et al. 2019)	143	x	x	Gesamtüberleben ($p = 0,87$)
(Dong et al. 1997)	128	Es wurden Korrelationen abhängig von der subzellulären Lokalisation von MUC1 gefunden.	x	Differenzierungsgrad FIGO-Stadium

Tabelle 25: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Endometriumkarzinomen.
 * $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Morrison et al. 2007)	285	x	x	Gesamtüberleben ($p = 0,721$) Progressionsfreies Überleben ($p = 0,691$)
(Sivridis et al. 2002)	111	Gesamtüberleben ($p = 0,04$)	x	Differenzierungsgrad Invasionstiefe Gefäßinvasion Krankheitsstadium ($p = 0,09$)

Tabelle 26: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Nierenzellkarzinomen.
 * $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben. UICC = Union Internationale Contre le Cancer.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Langner et al. 2004)	183	Krankheitsfreies Überleben bei klarzelligen pT3a- und pT3b-Karzinomen ($p = 0,02$)	Differenzierungsgrad papillärer Karzinome ($p = 0,007$)	pT-Stadium
(Leroy et al. 2002c)	62	x	x	Gesamtüberleben
(Kraus et al. 2002)	60	Differenzierungsgrad ($p = 0,038$) Fernmetastasen ($p = 0,033$) Invasion großer Venen ($p = 0,018$) Krankheitsfreies Überleben ($p = 0,019$) Prognose (Rezidiv, Metastasen, krankheitsbedingter Tod) ($p = 0,031$) Progression Tumorgröße ($p < 0,035$)	x	Lymphknotenmetastasen pT-Stadium
(Fujita et al. 1999)	51	Differenzierungsgrad Gesamtüberleben ($p = 0,009$) Fernmetastasen ($p < 0,001$) Krankheitsfreies Überleben ($p = 0,034$) Lymphknotenmetastasen UICC-Stadium 1-2 im Vergleich zu 3-4 ($p < 0,001$) UICC-Stadium 1-3 im Vergleich zu 4 ($p < 0,001$)	x	pT-Stadium Tumorgröße UICC-Stadium 1 im Vergleich zu 2-4
(Perret et al. 2008)	50	x	x	Gesamtüberleben
(Leroy et al. 2002b)	44	Gesamtüberleben ($p = 0,0012$) Metastasen ($p < 0,01$) Nukleärer Differenzierungsgrad ($p < 0,005$)	x	x
(Blel et al. 2008)	30	x	Gesamtüberleben ($p = 0,009$)	x

Tabelle 27: Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Magenkarzinomen.

* $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben. UICC = Union Internationale Contre le Cancer.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Solcia et al. 2013)	282	Gesamtüberleben ($p = 0,004$)	x	x
(İlhan et al. 2010)	257	x	Differenzierungsgrad ($p = 0,006$) Fernmetastasen ($p = 0,03$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,001$) TNM-Stadium ($p = 0,003$)	Angiovasculäre Invasion Perineurale Invaion Perinodale Invasion pT-Stadium
(Li et al. 2008)	237	Gesamtüberleben Lymphinvasion ($p = 0,005$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,011$) T-Stadium ($p = 0,007$) UICC-Stadium ($p = 0,007$) Veneninvasion ($p < 0,001$)	x	Tumorgröße
(Reis et al. 1998)	180	Lymphinvasion ($p = 0,0018$) T-Stadium ($p = 0,05$)	x	Gesamtüberleben ($p = 0,21$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,10$) pTNM-Stadium ($p = 0,21$) Veneninvasion ($p = 0,06$)
(Xiong et al. 2017)	163	x	x	Gefäßinvasion Lymphknotenmetastasen Neuralinvasion TNM-Stadium T-Stadium Tumorgröße

Tabelle 27 (Fortsetzung): Ergebnisübersicht der Literaturrecherche zur klinisch-pathologischen und prognostischen Bedeutung der MUC1-Expression in Magenkarzinomen.
 * $p \leq 0,05$ sofern nicht anders angegeben. ** $p > 0,05$ sofern nicht anders angegeben.

Studie	n	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit nachteiligem Phänotyp*	Signifikante Assoziation der MUC1-Expression mit vorteiligem Phänotyp*	Keine signifikante Assoziation mit der MUC1-Expression**
(Akyürek et al. 2002)	143	Gesamtüberleben ($p = 0,04$) pTNM-Stadium ($p = 0,045$)	Differenzierungsgrad ($p = 0,03$)	Angiolymphatische Invasion ($p = 0,056$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,1$) Tumorgröße ($p = 0,354$)
(Retterspitz et al. 2010)	94	Gesamtüberleben ($p = 0,046$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,011$) pTNM-Stadium ($p = 0,035$)	x	x
(Pinto-de-Sousa et al. 2002)	94	x	x	Gesamtüberleben Lymphknotenmetastasen T-Stadium Tumorgröße pTNM-Stadium Veneninvasion
(Wang et al. 2003)	76	Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$) Peritoneale Dissemination ($p = 0,001$) T-Stadium ($p = 0,002$) JRS GC (Japanese Research Society for Gastric Cancer)-Stadium ($p < 0,001$)	x	Differenzierungsgrad ($p = 0,243$) Lebermetastasen ($p = 0,086$) Tumorgröße ($p = 0,086$)
(Gulmann et al. 2003)	75	T-Stadium ($p = 0,039$)	x	Lymphknotenmetastasen ($p = 0,0592$)
(Reis et al. 1998)	73	Lymphinvasion ($p = 0,02$) Lymphknotenmetastasen ($p = 0,02$) pTNM-Stadium ($p = 0,05$)	x	Gesamtüberleben T-Stadium ($p = 0,64$) Veneninvasion ($p = 0,06$)
(Wang und Fang 2003)	46	x	Tumorgröße ($p < 0,01$) Klinisches (TNM-) Stadium ($p < 0,05$) Metastasen ($p < 0,05$)	Differenzierungsgrad Serosainvasion

Dass bei vielen anderen Tumorarten trotz tendenzieller Unterschiede zwischen MUC1-positiven und MUC1-negativen Tumoren oft keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Prognose oder prognostisch relevanten histopathologischen Parametern gefunden wurden, könnte aber auch dadurch bedingt sein, dass die untersuchten Tumorkollektive für aussagefähige Studien zu klein waren. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, molekulare Prognosemarker grundsätzlich an sehr großen Kollektiven, am besten mehrere Tausend Tumoren umfassend, durchzuführen. Angesichts der etablierten biologischen Funktionen von MUC1, welche mehrheitlich den Schutz des unterliegenden Gewebes durch die Herstellung einer Mucinschicht (Pelaseyed et al. 2013) umfassen, möglicherweise eine Rolle in den Prozessen der Adhäsion (Yuan et al. 2007; Rahn et al. 2005) und der intrazellulären Signaltransduktion (Meerzaman et al. 2001), würde eine dramatische universelle Rolle der MUC1-Expression als Prognosemarker auch nicht unbedingt zu erwarten sein. Viele typischerweise prognoserelevante molekulare Parameter spielen eine eindeutige und direkte Rolle bei progressionsrelevanten Tumoreigenschaften. Beispiele hierfür sind der immunhistochemische Nachweis von Ki-67-Protein als Parameter für die Wachstumsgeschwindigkeit (Gerdes 1990) oder der Nachweis von p53-Protein als Parameter für die genetische Instabilität eines Tumors (Shin et al. 2001).

Zusammengefasst zeigen die Daten dieser Untersuchung, dass MUC1 in sehr vielen Tumoren häufig exprimiert wird. Dies limitiert die mögliche differenzialdiagnostische Bedeutung der MUC1-Expression bei der Typisierung von Tumoren, steigert aber das Potenzial von MUC1 als therapeutisches Zielprotein. Sollte sich einer der in aktuellen klinischen Studien erprobten Wirkstoffe gegen MUC1 als nützlich erweisen, wäre das Spektrum der Tumorarten, welche von einer derartigen Therapie profitieren könnten, enorm. Auch die prognostische Bedeutung der MUC1-Expression erscheint eher gering. Zwar bestehen beim Prostatakarzinom nach Untersuchung von mehr als 8.000 Tumoren statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Rezidivwahrscheinlichkeit, doch sind diese durch die große Fallzahl bedingt und in absoluten Zahlen eher gering. Bei mehreren anderen untersuchten Tumorarten (Magenkarzinom, Endometriumkarzinom, Kolonkarzinom, Mammakarzinom, Urothelkarzinom) ergaben sich keine belastbaren Anhaltspunkte für eine klinisch schlechte prognostische Bedeutung der MUC1-Expression.

5. Zusammenfassung

5.1 Deutsche Zusammenfassung

MUC1 ist ein Glykoprotein aus der Gruppe der Mucine und aufgrund von seiner Expression auf Tumorzellen ein mögliches Therapieziel. Mehr als 250 Studien haben die Expression von MUC1 in Tumoren untersucht, wobei sehr divergente Ergebnisse zustande kamen. Mit dem Ziel, die Prävalenz der MUC1-Expression in unterschiedlichen Tumortypen durch ein standardisiertes Verfahren zu ermitteln und gleichzeitig die klinische Relevanz der MUC1-Expression in einem Teil der untersuchten Tumortypen zu evaluieren, wurden in dieser Studie 28.378 Tumoren immunhistochemisch in einem Tissue Microarray-Format auf eine MUC1-Expression hin untersucht. 24.344 Tumoren waren auswertbar (85,8 %), wovon 18,9 % eine starke, 9,1 % eine mäßig starke, 25,8 % eine schwache und 46,1 % keine MUC1-Expression zeigten. 15 der untersuchten Tumorentitäten zeigten eine MUC1-Expression in 100 % der Fälle und 24 weitere Tumorentitäten waren in 90 % bis 99,5 % der Fälle MUC1-positiv. Nur 6 Tumorentitäten zeigten nie eine MUC1-Expression. Zu den Tumoren mit sehr häufiger (> 95 %) MUC1-Positivität gehörten beispielsweise Zervixkarzinome, Ovarialkarzinome, Adenokarzinome des Pankreas, Mammakarzinome und Endometriumkarzinome. Beziehungen zu klinisch-pathologischen Parametern konnten bei 7 Tumorentitäten analysiert werden. Beim Prostatakarzinom (n = 15.392) fand sich eine signifikante Beziehung zwischen gesteigerter MUC1-Expression und einem ungünstigen Tumorphänotyp sowie einem frühzeitigen PSA-Rezidiv, wobei diese Beziehung unabhängig von etablierten Prognoseparametern war. Auch beim klarzelligen Nierenzellkarzinom (n = 789) fand sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem ungünstigen Differenzierungsgrad und einer ungünstigen Prognose. Bei den anderen untersuchten Tumorarten fanden sich nur sporadisch grenzwertige Assoziationen zwischen phänotypischen Parametern und der MUC1-Expression. Allerdings bestanden beim Mammakarzinom und beim Kolonkarzinom signifikante Zusammenhänge zwischen einer erhöhten MUC1-Expression und molekularen Parametern. So war die MUC1-Positivität beim Kolonkarzinom mit Mikrosatelliteninstabilität ($p < 0,0001$) und dem Vorliegen von BRAF-Mutationen ($p = 0,0002$) und beim Mammakarzinom mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (p jeweils $< 0,0001$) assoziiert. Zusammengefasst zeigen die Befunde dieser Studie, dass MUC1 bei vielen verschiedenen Tumortypen kräftig exprimiert wird. Bei einigen Tumoren hängt das Ausmaß der MUC1-Expression eng mit dem molekularen Profil der individuellen Tumoren zusammen, eine prognostische Bedeutung der MUC1-Expression ist aber nur bei einzelnen Tumorarten nachweisbar. Sollte es je zu einer erfolgreichen anti-MUC1-Tumorthherapie kommen, könnten viele Tumorarten mit derartigen neuen Medikamenten behandelt werden.

5.2 English summary

MUC1 is a glycoprotein which belongs to the group of mucins. Because of its expression on tumor cells, it is considered a potential target molecule in cancer therapy. More than 250 studies have evaluated the expression of MUC1 in tumors whereby very divergent results were obtained. With the aim of determining the prevalence of MUC1 expression in different tumor types using a standardized procedure and at the same time evaluating the clinical relevance in some of the tumor types, 28,378 tumor samples were immunohistochemically examined for MUC1 expression in a tissue microarray format. In total, 24,344 tumors were evaluable (85.8 %), of which 18.9 % showed strong, 9.1 % moderately strong, 25.8 % weak and 46.1 % no MUC1 expression. 15 of the tumor entities examined showed an expression of MUC1 in 100 % of the cases while 24 other tumor entities were MUC1 positive in 90 % to 99.5 % of the cases. Only 6 tumor entities never showed any MUC1 expression. Tumors with very frequent (> 95 %) MUC1 positivity included, for instance, small cell lung carcinoma, cervical carcinoma, ovarian carcinoma, adenocarcinoma of the pancreas, breast carcinoma and endometrial carcinoma. Relationships to clinicopathological parameters could be analyzed in 7 tumor entities. In prostate cancer (n = 15,392), a significant association was found between increased MUC1 expression and an unfavorable tumor phenotype as well as an early PSA relapse, the latter of which was independent of established prognostic parameters. In clear cell renal cell carcinoma (n = 789) there was also a significant correlation with an unfavorable degree of differentiation and an unfavorable prognosis. In the case of the other tumor types (gastric cancer, endometrial cancer, colon cancer, breast cancer, urothelial cancer), only sporadic borderline associations between phenotypic parameters and MUC1 expression were found. However, in breast cancer and colon cancer, there was a significant correlation between increased MUC1 expression and molecular parameters. MUC1 positivity in colon cancer was associated with microsatellite instability ($p < 0.0001$) and the presence of BRAF mutations ($p = 0.0002$) while in breast cancer it was associated with positive estrogen and progesterone receptor status ($p < 0.0001$ each). In summary, the results of this study show that MUC1 is strongly expressed in many different tumor types. In some tumors, the extent of MUC1 expression is closely related to the molecular profile of the individual tumors, but a prognostic significance of MUC1 expression can only be demonstrated for some tumor types. If one day a successful anti-MUC1 tumor therapy was developed, many types of tumors could be treated with this kind of new drugs.

6. Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CA15-3	Cancer Antigen 15-3
c-Abl	Cellular Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 (ABL1)
CAR	Chimeric Antigen Receptor
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	Epithelial Membrane Antigen
E-Nummer	Eingangsnummer
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
γGT	Gamma-Glutamyltransferase
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
GSK3β	Glykogensynthase-Kinase 3β
HE	Hämatoxylin-Eosin
H. pylori	Helicobacter pylori
HRP	Horseradish peroxidase (Meerrettichperoxidase)
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFNγ	Interferon γ
IKK	IκB Kinase
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
¹²⁵ I-DF3	mit radioaktivem ¹²⁵ I markierter Antikörper DF3

ISUP	International Society of Urothology
JRSGC	Japanese Research Society for Gastric Cancer
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min.	Minute(n)
MUC1	Mucin 1
MUC1 ^{-/-}	MUC1-defizient (deaktiviertes MUC1-Gen)
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NST	No Special Type
PD-1	Programmed cell death protein 1
PDGFRβ	Platelet-derived Growth Factor β
PEM	Polymorphic Epithelial Mucin
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PKCδ	Proteinkinase Cδ
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PUM	Peanut-lectin Binding Urinary Mucin
RAS	Rat sarcoma
ROS	Reactive Oxygen Species
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
scFv	Single-chain variable fragment
SEA	Sea Urchin Sperm Protein, Enterokinase and Agrin
Sp1	Specificity protein 1
SSTR2A	Somatostatin Receptor 2A
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TBST	Tris(hydroxymethyl)aminomethan-buffered saline with Tween20
TCF4	Transcription Factor 4
Tert.	Tertiärgrad

TIME-Studie	TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer
TMA	Tissue Microarray
TNF α	Tumornekrosefaktor α
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VNTR	Variable Number of Tandem Repeats
WT1	Wilms' tumor suppressor 1
vs.	versus
ZEB1	Zinc finger E-box binding homeobox 1

7. Literaturverzeichnis

Abd Elazeez, Taghreed A.; El-Balshy, Abd El-Latef M.; Khalil, Mostafa M.; El-Tabye, Magdy M.; Abdul-Halim, Hamdy (2011): Prognostic significance of P27 (Kip 1) and MUC1 in papillary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. In: *Urology annals* 3 (1), S. 8–13. DOI: 10.4103/0974-7796.75857.

Abrosimov, Alexander; Saenko, Vladimir; Meirmanov, Serik; Nakashima, Masahiro; Rogounovitch, Tatiana; Shkurko, Olesya et al. (2007): The cytoplasmic expression of MUC1 in papillary thyroid carcinoma of different histological variants and its correlation with cyclin D1 overexpression. In: *Endocrine pathology* 18 (2), S. 68–75. DOI: 10.1007/s12022-007-0012-x.

Adsay, N. Volkan; Merati, Kambiz; Nassar, Hind; Shia, Jinru; Sarkar, Fazlul; Pierson, Christopher R. et al. (2003): Pathogenesis of colloid (pure mucinous) carcinoma of exocrine organs: Coupling of gel-forming mucin (MUC2) production with altered cell polarity and abnormal cell-stroma interaction may be the key factor in the morphogenesis and indolent behavior of colloid carcinoma in the breast and pancreas. In: *The American journal of surgical pathology* 27 (5), S. 571–578. DOI: 10.1097/0000478-200305000-00002.

Agaimy, Abbas; Buslei, Rolf; Coras, Roland; Rubin, Brian P.; Mentzel, Thomas (2014): Comparative study of soft tissue perineurioma and meningioma using a five-marker immunohistochemical panel. In: *Histopathology* 65 (1), S. 60–70. DOI: 10.1111/his.12366.

Akyürek, Nalan; Akyol, Gülen; Dursun, Ayşe; Yamaç, Deniz; Günel, Nazan (2002): Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: their relationship with clinicopathologic parameters and prognosis. In: *Pathology, research and practice* 198 (10), S. 665–674. DOI: 10.1078/0344-0338-00318.

Al-Obaidy, Khaleel I.; Eble, John N.; Cheng, Liang; Williamson, Sean R.; Sakr, Wael A.; Gupta, Nilesh et al. (2019): Papillary Renal Neoplasm With Reverse Polarity: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Study. In: *The American journal of surgical pathology* 43 (8), S. 1099–1111. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001288.

Altschuler, Y.; Kinlough, C. L.; Poland, P. A.; Bruns, J. B.; Apodaca, G.; Weisz, O. A.; Hughey, R. P. (2000): Clathrin-mediated endocytosis of MUC1 is modulated by its glycosylation state. In: *Molecular biology of the cell* 11 (3), S. 819–831. DOI: 10.1091/mbc.11.3.819.

Amaya, S.; Sasaki, M.; Watanabe, Y.; Tsui, W. M.; Tsuneyama, K.; Harada, K.; Nakanuma, Y. (2001): Expression of MUC1 and MUC2 and carbohydrate antigen Tn change during malignant transformation of biliary papillomatosis. In: *Histopathology* 38 (6), S. 550–560. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2001.01103.x.

Andrén, O.; Fall, K.; Andersson, S-O; Rubin, M. A.; Bismar, T. A.; Karlsson, M. et al. (2007): MUC-1 gene is associated with prostate cancer death: a 20-year follow-up of a population-based study in Sweden. In: *British journal of cancer* 97 (6), S. 730–734. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603944.

Antonilli, Morena; Rahimi, Hassan; Visconti, Valeria; Napoletano, Chiara; Ruscito, Ilary; Zizzari, Ilaria Grazia et al. (2016): Triple peptide vaccination as consolidation treatment in women affected by ovarian and breast cancer: Clinical and immunological data of a phase I/II clinical trial. In: *International journal of oncology* 48 (4), S. 1369–1378. DOI: 10.3892/ijo.2016.3386.

- Aoki, R.; Tanaka, S.; Haruma, K.; Yoshihara, M.; Sumii, K.; Kajiyama, G. et al. (1998): MUC-1 expression as a predictor of the curative endoscopic treatment of submucosally invasive colorectal carcinoma. In: *Diseases of the colon and rectum* 41 (10), S. 1262–1272. DOI: 10.1007/BF02258227.
- Apostolopoulos, Vasso; Pietersz, Geoffrey A.; Tsibanis, Anastasios; Tsikkinis, Annivas; Drakaki, Heleni; Loveland, Bruce E. et al. (2006): Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 ISRCTN71711835. In: *Breast cancer research : BCR* 8 (3), R27. DOI: 10.1186/bcr1505.
- Arai, Takahiro; Fujita, Kazuhiko; Fujime, Makoto; Irimura, Tatsuro (2005): Expression of sialylated MUC1 in prostate cancer: relationship to clinical stage and prognosis. In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 12 (7), S. 654–661. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2005.01112.x.
- Arroyo, M.; Larrosa, R.; Gómez-Maldonado, J.; Cobo, M. Á.; Claros, M. G.; Bautista, R. (2020): Expression-based, consistent biomarkers for prognosis and diagnosis in lung cancer. In: *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 22 (10), S. 1867–1874. DOI: 10.1007/s12094-020-02328-4.
- Arul, G. S.; Moorghen, M.; Myerscough, N.; Alderson, D. A.; Spicer, R. D.; Corfield, A. P. (2000): Mucin gene expression in Barrett's oesophagus: an in situ hybridisation and immunohistochemical study. In: *Gut* 47 (6), S. 753–761. DOI: 10.1136/gut.47.6.753.
- Atta Manu, E.; Bedu-Addo, K.; Titiloye, N. A.; Ameh-Mensah, C.; Opoku, F.; Duduyemi, B. M. (2020): Expression of Tumour-Associated MUC1 Is a Poor Prognostic Marker in Breast Cancer in Kumasi, Ghana. In: *Journal of oncology* 2020, S. 9752952. DOI: 10.1155/2020/9752952.
- Atuma, C.; Strugala, V.; Allen, A.; Holm, L. (2001): The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. In: *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 280 (5), G922-9. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922.
- Awaya, Hirokazu; Takeshima, Yukio; Yamasaki, Masahiro; Inai, Kouki (2004): Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in atypical adenomatous hyperplasia, bronchioloalveolar carcinoma, adenocarcinoma with mixed subtypes, and mucinous bronchioloalveolar carcinoma of the lung. In: *American journal of clinical pathology* 121 (5), S. 644–653. DOI: 10.1309/U4WG-E9EB-FJN6-CM8R.
- Baker, Allyson C.; Eltoum, Isam; Curry, Rebecca O.; Stockard, Cecil R.; Manne, Upender; Grizzle, William E.; Chhieng, David (2006): Mucinous expression in benign and neoplastic glandular lesions of the uterine cervix. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 130 (10), S. 1510–1515. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1510:MEIBAN]2.0.CO;2.
- Baldus, S. E.; Goergen, D.; Hanisch, F. G.; Dienes, H. P. (2001): Epitope-dependent differential immunoreactivities of anti-MUC1 monoclonal antibodies in human carcinomas. In: *International journal of oncology* 18 (3), S. 507–512. DOI: 10.3892/ijo.18.3.507.
- Baldus, S. E.; Palmén, C.; Thiele, J. (2007): MUC1 (EMA) expressing plasma cells in bone marrow infiltrated by plasma cell myeloma. In: *Histology and histopathology* 22 (8), S. 889–893. DOI: 10.14670/HH-22.889.
- Baldus, S. E.; Zirbes, T. K.; Engel, S.; Hanisch, F. G.; Mönig, S. P.; Lorenzen, J. et al. (1998): Correlation of the immunohistochemical reactivity of mucin peptide cores MUC1

and MUC2 with the histopathological subtype and prognosis of gastric carcinomas. In: *Int. J. Cancer* 79 (2), S. 133–138. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980417)79:2<133::aid-ijc6>3.0.co;2-u.

Baldus, Stephan E.; Mönig, Stefan P.; Huxel, Sandra; Landsberg, Stephanie; Hanisch, Franz-Georg; Engelmann, Katja et al. (2004): MUC1 and nuclear beta-catenin are coexpressed at the invasion front of colorectal carcinomas and are both correlated with tumor prognosis. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10 (8), S. 2790–2796. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0163.

Bando, Terumi; Muguruma, Naoki; Ito, Susumu; Musashi, Yoko; Inayama, Kumi; Kusaka, Yoshihiro et al. (2002): Basic studies on a labeled anti-mucin antibody detectable by infrared-fluorescence endoscopy. In: *Journal of gastroenterology* 37 (4), S. 260–269. DOI: 10.1007/s005350200033.

Barresi, V.; Vitarelli, E.; Grosso, M.; Tuccari, G.; Barresi, G. (2006): Relationship between immunoexpression of mucin peptide cores MUC1 and MUC2 and Lauren's histologic subtypes of gastric carcinomas. In: *European journal of histochemistry : EJH* 50 (4), S. 301–309.

Barriuso, Jorge; Custodio, Ana; Afonso, Ruth; Alonso, Vicente; Astudillo, Aurora; Capdevila, Jaime et al. (2018): Prognostic and predictive biomarkers for somatostatin analogs, peptide receptor radionuclide therapy and serotonin pathway targets in neuroendocrine tumours. In: *Cancer treatment reviews* 70, S. 209–222. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.09.008.

Bartosch, Carla; Mendes, Nuno; Rios, Elisabete; Rodrigues, Marta; Eloy, Catarina; Reis, Celso A.; Amendoeira, Isabel (2015): Morphological features and mucin expression profile of breast carcinomas with signet-ring cell differentiation. In: *Pathology, research and practice* 211 (8), S. 588–595. DOI: 10.1016/j.prp.2015.05.003.

Benmebarek, Mohamed-Reda; Karches, Clara Helke; Cadilha, Bruno Loureiro; Lesch, Stefanie; Endres, Stefan; Kobold, Sebastian (2019): Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. In: *International journal of molecular sciences* 20 (6). DOI: 10.3390/ijms20061283.

Berge, R. L. ten; Snijdwint, F. G.; Mensdorff-Pouilly, S. von; Poort-Keesom, R. J.; Oudejans, J. J.; Meijer, J. W. et al. (2001): MUC1 (EMA) is preferentially expressed by ALK positive anaplastic large cell lymphoma, in the normally glycosylated or only partly hypoglycosylated form. In: *Journal of clinical pathology* 54 (12), S. 933–939. DOI: 10.1136/jcp.54.12.933.

Berho, Mariana; Bejarano, Pablo A. (2014): Judging pathological assessment in cancer specimens. In: *Journal of surgical oncology* 110 (5), S. 543–550. DOI: 10.1002/jso.23738.

Betge, Johannes; Schneider, Nora I.; Harbaum, Lars; Pollheimer, Marion J.; Lindtner, Richard A.; Kornprat, Peter et al. (2016): MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 469 (3), S. 255–265. DOI: 10.1007/s00428-016-1970-5.

Bhargava, Rohit; Lal, Priti; Chen, Beiyun (2004): Feasibility of using tissue microarrays for the assessment of HER-2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization in breast carcinoma. In: *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B* 13 (4), S. 213–216. DOI: 10.1097/01.pdm.0000140195.05428.1d.

- Bhargava, Rohit; Shia, Jinru; Hummer, Amanda J.; Thaler, Howard T.; Tornos, Carmen; Soslow, Robert A. (2005): Distinction of endometrial stromal sarcomas from 'hemangiopericytomatous' tumors using a panel of immunohistochemical stains. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 18 (1), S. 40–47. DOI: 10.1038/modpathol.3800248.
- Bièche, I.; Ruffet, E.; Zweibaum, A.; Vildé, F.; Lidereau, R.; Franc, B. (1997): MUC1 mucin gene, transcripts, and protein in adenomas and papillary carcinomas of the thyroid. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 7 (5), S. 725–731. DOI: 10.1089/thy.1997.7.725.
- Blel, A.; Kourda, N.; Baltagi Ben Jilani, S.; Zermani, R. (2008): Intérêt pronostique du sous-typage morphologique des tumeurs tubulopapillaires du rein et expression de MUC1. In: *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Societe française d'urologie* 18 (9), S. 575–579. DOI: 10.1016/j.purol.2008.07.001.
- Boecker, Werner; Tiemann, Katharina; Boecker, Joerg; Toma, Marieta; Muders, Michael H.; Löning, Thomas et al. (2020): Cellular organization and histogenesis of adenosquamous carcinoma of the pancreas: evidence supporting the squamous metaplasia concept. In: *Histochemistry and cell biology* 154 (1), S. 97–105. DOI: 10.1007/s00418-020-01864-y.
- Bonk, Sarah; Kluth, Martina; Jansen, Kristina; Hube-Magg, Claudia; Makrypidi-Fraune, Georgia; Höflmayer, Doris et al. (2020a): Reduced KLK2 expression is a strong and independent predictor of poor prognosis in ERG-negative prostate cancer. In: *The Prostate* 80 (13), S. 1097–1107. DOI: 10.1002/pros.24038.
- Bonk, Sarah; Tasdelen, Pinar; Kluth, Martina; Hube-Magg, Claudia; Makrypidi-Fraune, Georgia; Möller, Katharina et al. (2020b): High B7-H3 expression is linked to increased risk of prostate cancer progression. In: *Pathology international* 70 (10), S. 733–742. DOI: 10.1111/pin.12999.
- Bono, J. S. de; Rha, S. Y.; Stephenson, J.; Schultes, B. C.; Monroe, P.; Eckhardt, G. S. et al. (2004): Phase I trial of a murine antibody to MUC1 in patients with metastatic cancer: evidence for the activation of humoral and cellular antitumor immunity. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 15 (12), S. 1825–1833. DOI: 10.1093/annonc/mdh472.
- Bork, P.; Patthy, L. (1995): The SEA module: a new extracellular domain associated with O-glycosylation. In: *Protein science : a publication of the Protein Society* 4 (7), S. 1421–1425. DOI: 10.1002/pro.5560040716.
- Bosman, F. T. (2010): WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours, 3).
- Boulagnon-Rombi, Camille; Fleury, Clémence; Fichel, Caroline; Lefour, Sophie; Marchal Bressenot, Aude; Gauchotte, Guillaume (2017): Immunohistochemical Approach to the Differential Diagnosis of Meningiomas and Their Mimics. In: *Journal of neuropathology and experimental neurology* 76 (4), S. 289–298. DOI: 10.1093/jnen/nlx008.
- Brentjens, Renier J.; Davila, Marco L.; Riviere, Isabelle; Park, Jae; Wang, Xiuyan; Cowell, Lindsay G. et al. (2013): CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. In: *Science translational medicine* 5 (177), 177ra38. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005930.

- Brockhausen, I.; Yang, J. M.; Burchell, J.; Whitehouse, C.; Taylor-Papadimitriou, J. (1995): Mechanisms underlying aberrant glycosylation of MUC1 mucin in breast cancer cells. In: *European journal of biochemistry* 233 (2), S. 607–617. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1995.607_2.x.
- Brossart, P.; Wirths, S.; Stuhler, G.; Reichardt, V. L.; Kanz, L.; Brugger, W. (2000): Induction of cytotoxic T-lymphocyte responses in vivo after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells. In: *Blood* 96 (9), S. 3102–3108.
- Brudno, Jennifer N.; Kochenderfer, James N. (2016): Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. In: *Blood* 127 (26), S. 3321–3330. DOI: 10.1182/blood-2016-04-703751.
- Budiu, Raluca A.; Mantia-Smaldone, Gina; Elishaev, Esther; Chu, Tianjiao; Thaller, Julia; McCabe, Kathryn et al. (2011): Soluble MUC1 and serum MUC1-specific antibodies are potential prognostic biomarkers for platinum-resistant ovarian cancer. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 60 (7), S. 975–984. DOI: 10.1007/s00262-011-1010-x.
- Burchell, J.; Gendler, S.; Taylor-Papadimitriou, J.; Girling, A.; Lewis, A.; Millis, R.; Lampion, D. (1987): Development and characterization of breast cancer reactive monoclonal antibodies directed to the core protein of the human milk mucin. In: *Cancer research* 47 (20), S. 5476–5482.
- Butts, Charles; Socinski, Mark A.; Mitchell, Paul L.; Thatcher, Nick; Havel, Libor; Krzakowski, Maciej et al. (2014): Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial. In: *The Lancet Oncology* 15 (1), S. 59–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70510-2.
- Camp, R. L.; Charette, L. A.; Rimm, D. L. (2000): Validation of tissue microarray technology in breast carcinoma. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 80 (12), S. 1943–1949. DOI: 10.1038/labinvest.3780204.
- Cao, Y.; Karsten, U.; Otto, G.; Bannasch, P. (1999): Expression of MUC1, Thomsen-Friedenreich antigen, Tn, sialosyl-Tn, and alpha2,6-linked sialic acid in hepatocellular carcinomas and preneoplastic hepatocellular lesions. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 434 (6), S. 503–509. DOI: 10.1007/s004280050375.
- Cao, Y.; Karsten, U.; Zerban, H.; Bannasch, P. (2000): Expression of MUC1, Thomsen-Friedenreich-related antigens, and cytokeratin 19 in human renal cell carcinomas and tubular clear cell lesions. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 436 (2), S. 119–126. DOI: 10.1007/pl00008210.
- Cardillo, M. R.; Castagna, G.; Memeo, L.; Bernardinis, E. de; Di Silverio, F. (2000): Epidermal growth factor receptor, MUC-1 and MUC-2 in bladder cancer. In: *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 19 (2), S. 225–233.
- Carmon, Lior; Avivi, Irit; Kovjazin, Riva; Zuckerman, Tsila; Dray, Lillian; Gatt, Moshe E. et al. (2015): Phase I/II study exploring ImMucin, a pan-major histocompatibility complex, anti-MUC1 signal peptide vaccine, in multiple myeloma patients. In: *British journal of haematology* 169 (1), S. 44–56. DOI: 10.1111/bjh.13245.
- Chai, Siaw Ming; Kumarasinghe, Marian Priyanthi (2011): Diagnosis of necrotic and degenerate thyroid lesions: value of immunohistochemistry. In: *Histopathology* 59 (3), S. 496–503. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.03961.x.

Cheever, Martin A.; Allison, James P.; Ferris, Andrea S.; Finn, Olivera J.; Hastings, Benjamin M.; Hecht, Toby T. et al. (2009): The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 15 (17), S. 5323–5337. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0737.

Chhieng, David C.; Benson, Elizabeth; Eltoun, Isam; Eloubeidi, Mohamad A.; Jhala, Nirag; Jhala, Darshana et al. (2003): MUC1 and MUC2 expression in pancreatic ductal carcinoma obtained by fine-needle aspiration. In: *Cancer* 99 (6), S. 365–371. DOI: 10.1002/cncr.11857.

Chi, Zhikai; Bhalla, Amarpreet; Saeed, Omer; Cheng, Liang; Curless, Kendra; Wang, Hanlin L. et al. (2018): Mucinous intrahepatic cholangiocarcinoma: a distinct variant. In: *Human pathology* 78, S. 131–137. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.04.010.

Chiang, J. M.; Yeh, C. Y.; Changchien, C. R.; Chen, J. S.; Tang, R.; Chen, J. R. (2010): Mucinous adenocarcinoma showing different clinicopathological and molecular characteristics in relation to different colorectal cancer subgroups. In: *International journal of colorectal disease* 25 (8), S. 941–947. DOI: 10.1007/s00384-010-0958-x.

Chinyama, C. N.; Marshall, R. E.; Owen, W. J.; Mason, R. C.; Kothari, D.; Wilkinson, M. L.; Sanderson, J. D. (1999): Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in Barrett's metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma: an immunopathological study with clinical correlation. In: *Histopathology* 35 (6), S. 517–524. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1999.00791.x.

Chirwa, N.; Mall, A.; Tyler, M.; Kavin, B.; Goldberg, P.; Krige, J. E. J. et al. (2007): Biochemical and immunohistochemical characterisation of mucins in 8 cases of colonic disease--a pilot study. In: *South African journal of surgery. Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* 45 (1), S. 18–23.

Chu, J. S.; Chang, K. J. (1999): Mucin expression in mucinous carcinoma and other invasive carcinomas of the breast. In: *Cancer letters* 142 (1), S. 121–127. DOI: 10.1016/s0304-3835(99)00161-5.

Chu, Peiguo G.; Chung, Lawrence; Weiss, Lawrence M.; Lau, Sean K. (2011): Determining the site of origin of mucinous adenocarcinoma: an immunohistochemical study of 175 cases. In: *The American journal of surgical pathology* 35 (12), S. 1830–1836. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182299c25.

Chu, Peiguo G.; Schwarz, Roderich E.; Lau, Sean K.; Yen, Yun; Weiss, Lawrence M. (2005): Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. In: *The American journal of surgical pathology* 29 (3), S. 359–367. DOI: 10.1097/01.pas.0000149708.12335.6a.

Chu, Peiguo G.; Weiss, Lawrence M. (2004): Immunohistochemical characterization of signet-ring cell carcinomas of the stomach, breast, and colon. In: *American journal of clinical pathology* 121 (6), S. 884–892. DOI: 10.1309/A09E-RYMF-R64N-ERDW.

Chung, Jae Hoon; Yu, Jiwoong; Song, Wan; Kang, Minyong; Sung, Hyun Hwan; Jeon, Hwang Gyun et al. (2020): Strategy for Prostate Cancer Patients with Low Prostate Specific Antigen Level (2.5 to 4.0 ng/mL). In: *Journal of Korean medical science* 35 (41), e342. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e342.

- Cooper, H. L.; Cook, I. S.; Theaker, J. M.; Mallipeddi, R.; McGrath, J.; Friedmann, P.; Healy, E. (2004): Expression and glycosylation of MUC1 in epidermolysis bullosa-associated and sporadic cutaneous squamous cell carcinomas. In: *The British journal of dermatology* 151 (3), S. 540–545. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06075.x.
- Coopman, Peter; Djiane, Alexandre (2016): Adherens Junction and E-Cadherin complex regulation by epithelial polarity. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 73 (18), S. 3535–3553. DOI: 10.1007/s00018-016-2260-8.
- Cozzi, Paul J.; Wang, Jian; Delprado, Warick; Perkins, Alan C.; Allen, Barry J.; Russell, Pamela J.; Li, Yong (2005): MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC and MUC6 expression in the progression of prostate cancer. In: *Clinical & experimental metastasis* 22 (7), S. 565–573. DOI: 10.1007/s10585-005-5376-z.
- Croce, M. V.; Isla-Larrain, M.; Tur, R.; Rabassa, M. E.; Segal-Eiras, A. (2004): Antigenic differences between metastatic cells in bone marrow and primary tumours and the anti-MUC1 humoral immune response induced in breast cancer patients. In: *Clinical & experimental metastasis* 21 (2), S. 139–147. DOI: 10.1023/b:clin.0000024739.43297.ba.
- Croce, M. V.; Price, M. R.; Segal-Eiras, A. (2000): Detection and isolation of MUC1 mucin from larynx squamous cell carcinoma. In: *Pathology oncology research : POR* 6 (2), S. 93–99. DOI: 10.1007/BF03032356.
- Croce, M. V.; Rabassa, M. E.; Price, M. R.; Segal-Eiras, A. (2001): MUC1 mucin and carbohydrate associated antigens as tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Pathology oncology research : POR* 7 (4), S. 284–291. DOI: 10.1007/BF03032385.
- Croce, María V.; Isla-Larrain, Marina T.; Demichelis, Sandra O.; Gori, Jorge R.; Price, Mike R.; Segal-Eiras, Amada (2003a): Tissue and serum MUC1 mucin detection in breast cancer patients. In: *Breast cancer research and treatment* 81 (3), S. 195–207. DOI: 10.1023/A:1026110417294.
- Croce, María V.; Isla-Larrain, Marina T.; Rua, Carina E.; Rabassa, Martín E.; Gendler, Sandra J.; Segal-Eiras, Amada (2003b): Patterns of MUC1 tissue expression defined by an anti-MUC1 cytoplasmic tail monoclonal antibody in breast cancer. In: *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 51 (6), S. 781–788. DOI: 10.1177/002215540305100609.
- Cserni, Gábor; Floris, Giuseppe; Koufopoulos, Nektarios; Kovács, Anikó; Nonni, Afroditi; Regitnig, Peter et al. (2017): Invasive lobular carcinoma with extracellular mucin production—a novel pattern of lobular carcinomas of the breast. Clinico-pathological description of eight cases. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 471 (1), S. 3–12. DOI: 10.1007/s00428-017-2147-6.
- Czogalla, Bastian; Kuhn, Christina; Heublein, Sabine; Schmöckel, Elisa; Mayr, Doris; Kolben, Thomas et al. (2019): EP3 receptor is a prognostic factor in TA-MUC1-negative ovarian cancer. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 145 (10), S. 2519–2527. DOI: 10.1007/s00432-019-03017-8.
- Dejmek, Annika; Hjerpe, Anders (2005): The combination of CEA, EMA, and BerEp4 and hyaluronan analysis specifically identifies 79% of all histologically verified mesotheliomas causing an effusion. In: *Diagnostic cytopathology* 32 (3), S. 160–166. DOI: 10.1002/dc.20202.

- DeSouza, Mary M.; Surveyor, Gulnar A.; Price, Roger E.; Julian, Joanne; Kardon, Rachele; Zhou, Xinhui et al. (2000): MUC1/episialin: a critical barrier in the female reproductive tract. In: *Journal of Reproductive Immunology* 45 (2), S. 127–158. DOI: 10.1016/S0165-0378(99)00046-7.
- Diaconu, S.; Predescu, A.; Moldoveanu, A.; Pop, C. S.; Fierbințeanu-Braticevici, C. (2017): Helicobacter pylori infection: old and new. In: *Journal of medicine and life* 10 (2), S. 112–117.
- Díaz Del Arco, Cristina; Garré, Pilar; Molina Roldán, Elena; Lorca, Víctor; Cerón Nieto, M. Ángeles; Fernández Aceñero, M. Jesús (2018): MUC1 expression in colorectal carcinoma: Clinicopathological correlation and prognostic significance. In: *Revista española de patología : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Anatomia Patologica y de la Sociedad Espanola de Citologia* 51 (4), S. 204–209. DOI: 10.1016/j.patol.2018.03.002.
- Dimas, Cleanthi; Frangos-Plemenos, M.; Kouskouni, E.; Kondis-Pafitis, A. (2002): Immunohistochemical study of p185 HER2 and DF3 in primary breast cancer and correlation with CA-15-3 serum tumor marker. In: *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 12 (1), S. 74–79. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2002.01073.x.
- Do, Sung-Im; Kim, Kyungeun; Kim, Dong-Hoon; Chae, Seoung Wan; Park, Yong Lai; Park, Chan Heun; Sohn, Jin Hee (2013): Associations between the Expression of Mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) and Clinicopathologic Parameters of Human Breast Ductal Carcinomas. In: *Journal of breast cancer* 16 (2), S. 152–158. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.2.152.
- Dobrzanski, Mark J.; Rewers-Felkins, Kathleen A.; Samad, Khaliquzzaman A.; Quinlin, Imelda S.; Phillips, Catherine A.; Robinson, William et al. (2012): Immunotherapy with IL-10- and IFN- γ -producing CD4 effector cells modulate "Natural" and "Inducible" CD4 TReg cell subpopulation levels: observations in four cases of patients with ovarian cancer. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 61 (6), S. 839–854. DOI: 10.1007/s00262-011-1128-x.
- Dong, Hui; Cong, Wen-Ling; Zhu, Zhong-Zheng; Wang, Bin; Xian, Zhi-Hong; Yu, Hua (2008): Evaluation of immunohistochemical markers for differential diagnosis of hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]* 30 (9), S. 702–705.
- Dong, Y.; Walsh, M. D.; Cummings, M. C.; Wright, R. G.; Khoo, S. K.; Parsons, P. G.; McGuckin, M. A. (1997): Expression of MUC1 and MUC2 mucins in epithelial ovarian tumours. In: *The Journal of pathology* 183 (3), S. 311–317. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199711)183:3<311::AID-PATH917>3.0.CO;2-2.
- Dreicer, R.; Stadler, W. M.; Ahmann, F. R.; Whiteside, T.; Bizouarne, N.; Acres, B. et al. (2009): MVA-MUC1-IL2 vaccine immunotherapy (TG4010) improves PSA doubling time in patients with prostate cancer with biochemical failure. In: *Investigational new drugs* 27 (4), S. 379–386. DOI: 10.1007/s10637-008-9187-3.
- Du, Ms Jun; Shen, Qin; Yin, Honglin; Rao, Qiu; Zhou, Xiaojun (2016): Diagnostic roles of MUC1 and GLUT1 in differentiating thymic carcinoma from type B3 thymoma. In: *Pathology, research and practice* 212 (11), S. 1048–1051. DOI: 10.1016/j.prp.2016.09.005.

Duraisamy, Sekhar; Kufe, Turner; Ramasamy, Selvi; Kufe, Donald (2007): Evolution of the human MUC1 oncoprotein. In: *International journal of oncology* 31 (3), S. 671–677.

Duruisseaux, Michaël; Antoine, Martine; Rabbe, Nathalie; Rodenas, Anita; Mc Leer-Florin, Anne; Lacave, Roger et al. (2017): Lepidic predominant adenocarcinoma and invasive mucinous adenocarcinoma of the lung exhibit specific mucin expression in relation with oncogenic drivers. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 109, S. 92–100. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.05.007.

Eble, John N; Sauter, Guido; Epstein, Jonathan I; Sesterhenn, Isabell A (2004): Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press (World Health Organization classification of tumours, 6).

Eminaga, Okyaz; Wei, Wei; Hawley, Sarah J.; Auman, Heidi; Newcomb, Lisa F.; Simko, Jeff et al. (2016): MUC1 Expression by Immunohistochemistry Is Associated with Adverse Pathologic Features in Prostate Cancer: A Multi-Institutional Study. In: *PloS one* 11 (11), e0165236. DOI: 10.1371/journal.pone.0165236.

Endo, T.; Tamaki, K.; Arimura, Y.; Itoh, F.; Hinoda, Y.; Hareyama, M. et al. (1998): Expression of sulfated carbohydrate chain and core peptides of mucin detected by monoclonal antibodies in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. In: *Journal of gastroenterology* 33 (6), S. 811–815. DOI: 10.1007/s005350050180.

Enriquez, Miriam L.; Lal, Priti; Ziober, Amy; Wang, Liping; Tomaszewski, John E.; Bing, Zhanyong (2012): The use of immunohistochemical expression of SF-1 and EMA in distinguishing adrenocortical tumors from renal neoplasms. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 20 (2), S. 141–145. DOI: 10.1097/pai.0b013e31823605e7.

Erstine, Emily M.; Ko, Jennifer S.; Rubin, Brian P.; McKenney, Jesse K.; Goldblum, John R.; Billings, Steven D. (2017): Broadening the Anatomic Landscape of Sclerosing Perineurioma: A Series of 5 Cases in Nonacral Sites. In: *The American Journal of dermatopathology* 39 (9), S. 679–681. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000773.

Eskaros, Adel Rh; Egloff, Shanna A. Arnold; Boyd, Kelli L.; Richardson, Joyce E.; Hyndman, M. Eric; Zijlstra, Andries (2017): Larger core size has superior technical and analytical accuracy in bladder tissue microarray. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 97 (3), S. 335–342. DOI: 10.1038/labinvest.2016.151.

Fan, Xiao-Na; Karsten, Uwe; Goletz, Steffen; Cao, Yi (2010): Reactivity of a humanized antibody (hPankoMab) towards a tumor-related MUC1 epitope (TA-MUC1) with various human carcinomas. In: *Pathology, research and practice* 206 (8), S. 585–589. DOI: 10.1016/j.prp.2010.03.006.

Farahmand, Leila; Merikhian, Parnaz; Jalili, Neda; Darvishi, Behrad; Majidzadeh-A, Keivan (2018): Significant Role of MUC1 in Development of Resistance to Currently Existing Anti-cancer Therapeutic Agents. In: *Current cancer drug targets* 18 (8), S. 737–748. DOI: 10.2174/1568009617666170623113520.

Feng, Hong; Ghazizadeh, Mohammad; Konishi, Hideki; Araki, Tsutomu (2002): Expression of MUC1 and MUC2 mucin gene products in human ovarian carcinomas. In: *Japanese journal of clinical oncology* 32 (12), S. 525–529. DOI: 10.1093/jjco/hyf111.

Fernandez-Flores, Angel; Suarez-Peñaranda, José M. (2016): Expression of MUC1 by Merkel Cell Carcinoma is not Dependent on Merkel Cell Polyomavirus Infection. In:

Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM 24 (2), e9-e10. DOI: 10.1097/PAI.000000000000148.

Fiedler, W.; DeDosso, S.; Cresta, S.; Weidmann, J.; Tessari, A.; Salzberg, M. et al. (2016): A phase I study of PankoMab-GEX, a humanised glyco-optimised monoclonal antibody to a novel tumour-specific MUC1 glycopeptide epitope in patients with advanced carcinomas. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 63, S. 55–63. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.003.

Fletcher, C. D. M. (2002): Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours, Volume 5. Hg. v. Fredrik Mertens, K. Krishnan Unni und Christopher D. M. Fletcher: World Health Organization.

Flucke, U.; Steinborn, E.; Dries, V.; Mönig, S. P.; Schneider, P. M.; Thiele, J. et al. (2003): Immunoreactivity of cytokeratins (CK7, CK20) and mucin peptide core antigens (MUC1, MUC2, MUC5AC) in adenocarcinomas, normal and metaplastic tissues of the distal oesophagus, oesophago-gastric junction and proximal stomach. In: *Histopathology* 43 (2), S. 127–134. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01680.x.

Fu, Pei-Yao; Hu, Bo; Ma, Xiao-Lu; Yang, Zhang-Fu; Yu, Min-Cheng; Sun, Hai-Xiang et al. (2019): New insight into BIRC3: A novel prognostic indicator and a potential therapeutic target for liver cancer. In: *Journal of cellular biochemistry* 120 (4), S. 6035–6045. DOI: 10.1002/jcb.27890.

Fujita, K.; Denda, K.; Yamamoto, M.; Matsumoto, T.; Fujime, M.; Irimura, T. (1999): Expression of MUC1 mucins inversely correlated with post-surgical survival of renal cell carcinoma patients. In: *British journal of cancer* 80 (1-2), S. 301–308. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690355.

Fukushima, Mana; Higuchi, Kayoko; Shimojo, Hisashi; Uehara, Takeshi; Ota, Hiroyoshi (2012): Distinct Cytoplasmic Expression of KL-6 Mucin in Chromophobe Renal Cell Carcinoma: A Comparative Immunohistochemical Study with Other Renal Epithelial Cell Tumors. In: *Acta histochemica et cytochemica* 45 (5), S. 301–308. DOI: 10.1267/ahc.12020.

Gaemers, I. C.; Vos, H. L.; Volders, H. H.; van der Valk, S. W.; Hilkens, J. (2001): A stat-responsive element in the promoter of the episialin/MUC1 gene is involved in its overexpression in carcinoma cells. In: *The Journal of biological chemistry* 276 (9), S. 6191–6199. DOI: 10.1074/jbc.M009449200.

Ganguly, Koelina; Rauth, Sanchita; Marimuthu, Saravanakumar; Kumar, Sushil; Batra, Surinder K. (2020): Unraveling mucin domains in cancer and metastasis: when protectors become predators. In: *Cancer metastasis reviews* 39 (3), S. 647–659. DOI: 10.1007/s10555-020-09896-5.

Garbar, Christian; Mascaux, Corinne; Wespes, Eric (2008): Expression of MUC1 and sialyl-Tn in benign prostatic glands, high-grade prostate intraepithelial neoplasia and malignant prostatic glands: a preliminary study. In: *Analytical and quantitative cytology and histology* 30 (2), S. 71–77.

Ge, Chunlei; Li, Ruilei; Song, Haifeng; Geng, Tao; Yang, Jinyan; Tan, Qinghua et al. (2017): Phase I clinical trial of a novel autologous modified-DC vaccine in patients with resected NSCLC. In: *BMC cancer* 17 (1), S. 884. DOI: 10.1186/s12885-017-3859-3.

- Gendler, S. J.; Lancaster, C. A.; Taylor-Papadimitriou, J.; Duhig, T.; Peat, N.; Burchell, J. et al. (1990): Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. In: *The Journal of biological chemistry* 265 (25), S. 15286–15293.
- Gendler, S. J.; Spicer, A. P. (1995): Epithelial mucin genes. In: *Annual review of physiology* 57, S. 607–634. DOI: 10.1146/annurev.ph.57.030195.003135.
- Geng, Yue; Yeh, Kimberly; Takatani, Tait; King, Michael R. (2012): Three to Tango: MUC1 as a Ligand for Both E-Selectin and ICAM-1 in the Breast Cancer Metastatic Cascade. In: *Frontiers in oncology* 2, S. 76. DOI: 10.3389/fonc.2012.00076.
- Genitsch, V.; Zlobec, I.; Thalmann, G. N.; Fleischmann, A. (2016): MUC1 is upregulated in advanced prostate cancer and is an independent prognostic factor. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 19 (3), S. 242–247. DOI: 10.1038/pcan.2016.11.
- Geramizadeh, Bitā; Mokhtari, Maral; Sefidbakht, Salma; Rahsaz, Marjan (2012): Mucin profile expression in gastric adenocarcinoma. In: *Middle East journal of digestive diseases* 4 (4), S. 211–215.
- Gerdes, J. (1990): Ki-67 and other proliferation markers useful for immunohistological diagnostic and prognostic evaluations in human malignancies. In: *Seminars in cancer biology* 1 (3), S. 199–206.
- Gibson, Joanna A.; Hahn, Hejin P.; Shahsafaei, Ali; Odze, Robert D. (2011): MUC expression in hyperplastic and serrated colonic polyps: lack of specificity of MUC6. In: *The American journal of surgical pathology* 35 (5), S. 742–749. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821537a2.
- Gilewski, T.; Adluri, S.; Ragupathi, G.; Zhang, S.; Yao, T. J.; Panageas, K. et al. (2000): Vaccination of high-risk breast cancer patients with mucin-1 (MUC1) keyhole limpet hemocyanin conjugate plus QS-21. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 6 (5), S. 1693–1701.
- Ginestier, Christophe; Charafe-Jauffret, Emmanuelle; Bertucci, François; Eisinger, François; Geneix, Jeannine; Bechlian, Didier et al. (2002): Distinct and complementary information provided by use of tissue and DNA microarrays in the study of breast tumor markers. In: *The American journal of pathology* 161 (4), S. 1223–1233. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64399-4.
- Giorgadze, Tamar A.; Peterman, Heather; Baloch, Zubair W.; Furth, Emma E.; Pasha, Theresa; Shiina, Natsuko et al. (2006): Diagnostic utility of mucin profile in fine-needle aspiration specimens of the pancreas: an immunohistochemical study with surgical pathology correlation. In: *Cancer* 108 (3), S. 186–197. DOI: 10.1002/cncr.21913.
- Gold, David V.; Karanjawala, Zarir; Modrak, David E.; Goldenberg, David M.; Hruban, Ralph H. (2007): PAM4-reactive MUC1 is a biomarker for early pancreatic adenocarcinoma. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 13 (24), S. 7380–7387. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1488.
- Gómez-Peñaloza, Catalina; Serrano-Arévalo, Mónica L.; Villegas-González, Lidia F.; Flores-Hernández, Lorena; Lino-Silva, Leonardo S.; Ruiz-García, Erika B.; Díaz-Chávez, José (2019): Addition of analysis of KRAS mutation or immunohistochemistry with MUC1 and carcinoembryonic antigen improves the diagnostic performance of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of pancreatic carcinoma. In: *Cytopathology : official*

journal of the British Society for Clinical Cytology 30 (5), S. 485–491. DOI: 10.1111/cyt.12697.

Gonnissen, Annelies; Isebaert, Sofie; Perneel, Christiaan; McKee, Chad M.; Verrill, Clare; Bryant, Richard J. et al. (2017): Tissue microarray analysis indicates hedgehog signaling as a potential prognostic factor in intermediate-risk prostate cancer. In: *BMC cancer* 17 (1), S. 634. DOI: 10.1186/s12885-017-3619-4.

Gonul, Ipek Isik; Cakir, Asli; Sozen, Sinan (2018): Immunohistochemical expression profiles of MUC1 and MUC2 mucins in urothelial tumors of bladder. In: *Indian J Pathol Microbiol* 61 (3), S. 350–355. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_12_18.

Guddo, F.; Giatromanolaki, A.; Patriarca, C.; Hilken, J.; Reina, C.; Alfano, R. M. et al. (1998): Depolarized expression of episialin (EMA, MUC1) in lung adenocarcinoma is associated with tumor progression. In: *Anticancer research* 18 (3B), S. 1915–1920.

Gulmann, C.; Counihan, I.; Grace, A.; Patchett, S.; Leen, E.; Leader, M.; Kay, E. (2003): Cytokeratin 7/20 and mucin expression patterns in oesophageal, cardia and distal gastric adenocarcinomas. In: *Histopathology* 43 (5), S. 453–461. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01724.x.

Gunia, Sven; May, Matthias; Koch, Stefan; Dietel, Manfred; Erbersdobler, Andreas (2010): MUC1 expression in incidental prostate cancer predicts staging and grading on the subsequent radical prostatectomy. In: *Pathology oncology research : POR* 16 (3), S. 371–375. DOI: 10.1007/s12253-009-9231-4.

Gunkel, Livi; Mylonas, Ioannis; Richter, Dagmar U.; Makovitzky, Josef (2005): Immunohistochemical studies of mucinous mammary carcinomas and their metastases. In: *Anticancer research* 25 (3A), S. 1755–1759.

Guo, Qian; Tang, Wei; Inagaki, Yoshinori; Midorikawa, Yutaka; Kokudo, Norihiro; Sugawara, Yasuhiko et al. (2006): Clinical significance of subcellular localization of KL-6 mucin in primary colorectal adenocarcinoma and metastatic tissues. In: *World journal of gastroenterology* 12 (1), S. 54–59. DOI: 10.3748/wjg.v12.i1.54.

Gürbüz, Yesim; Kahlke, Volker; Klöppel, Günter (2002): How do gastric carcinoma classification systems relate to mucin expression patterns? An immunohistochemical analysis in a series of advanced gastric carcinomas. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 440 (5), S. 505–511. DOI: 10.1007/s00428-002-0620-2.

Gürbüz, Yesim; Klöppel, Günter (2004): Differentiation pathways in duodenal and ampullary carcinomas: a comparative study on mucin and trefoil peptide expression, including gastric and colon carcinomas. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 444 (6), S. 536–541. DOI: 10.1007/s00428-004-1008-2.

Hamada, T.; Matsukita, S.; Goto, M.; Kitajima, S.; Batra, S. K.; Irimura, T. et al. (2004): Mucin expression in pleomorphic adenoma of salivary gland: a potential role for MUC1 as a marker to predict recurrence. In: *Journal of clinical pathology* 57 (8), S. 813–821. DOI: 10.1136/jcp.2003.014043.

Hamada, Tomofumi; Nomura, Masahiro; Kamikawa, Yoshiaki; Yamada, Norishige; Batra, Surinder K.; Yonezawa, Suguru; Sugihara, Kazumasa (2012): DF3 epitope expression on MUC1 mucin is associated with tumor aggressiveness, subsequent lymph node metastasis, and poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. In: *Cancer* 118 (21), S. 5251–5264. DOI: 10.1002/cncr.27542.

- Hao, Yalin; Jin, Cheng; Wang, Jiadong (2013): Expression and clinical significance of Muc1, p63 protein in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma and conventional papillary thyroid carcinoma. In: *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery* 27 (9), S. 457–461.
- Harris, Lyndsay; Fritsche, Herbert; Mennel, Robert; Norton, Larry; Ravdin, Peter; Taube, Sheila et al. (2007): American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (33), S. 5287–5312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.
- Hayashi, H.; Kitamura, H.; Nakatani, Y.; Inayama, Y.; Ito, T. (1999): Primary signet-ring cell carcinoma of the lung: histochemical and immunohistochemical characterization. In: *Human pathology* 30 (4), S. 378–383. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90111-9.
- Hayashi, T.; Takahashi, T.; Motoya, S.; Ishida, T.; Itoh, F.; Adachi, M. et al. (2001): MUC1 mucin core protein binds to the domain 1 of ICAM-1. In: *Digestion* 63 Suppl 1, S. 87–92. DOI: 10.1159/000051917.
- Henderikx, Paula; Coolen-van Neer, Nicole; Jacobs, Anita; van der Linden, Edith; Arends, Jan-Willem; Müllberg, Jürgen; Hoogenboom, Hennie R. (2002): A human immunoglobulin G1 antibody originating from an in vitro-selected Fab phage antibody binds avidly to tumor-associated MUC1 and is efficiently internalized. In: *The American journal of pathology* 160 (5), S. 1597–1608. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61107-8.
- Heublein, Sabine; Mayr, Doris; Egger, Markus; Karsten, Uwe; Goletz, Steffen; Angele, Martin et al. (2015): Immunoreactivity of the fully humanized therapeutic antibody PankoMab-GEX™ is an independent prognostic marker for breast cancer patients. In: *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 34, S. 50. DOI: 10.1186/s13046-015-0152-7.
- Higashi, Michiyo; Yokoyama, Seiya; Yamamoto, Takafumi; Goto, Yuko; Kitazono, Ikumi; Hiraki, Tsubasa et al. (2015): Mucin expression in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens is a useful prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *Pancreas* 44 (5), S. 728–734. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000362.
- Hilkens, J.; Buijs, F. (1988): Biosynthesis of MAM-6, an epithelial sialomucin. Evidence for involvement of a rare proteolytic cleavage step in the endoplasmic reticulum. In: *The Journal of biological chemistry* 263 (9), S. 4215–4222.
- Hishida, Tomoyuki; Ishii, Genichiro; Kodama, Tetsuro; Tsuta, Koji; Nara, Michiya; Yoshida, Junji et al. (2011): Centrally located adenocarcinoma with endobronchial polypoid growth: clinicopathological analysis of five cases. In: *Pathology international* 61 (2), S. 73–79. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2010.02619.x.
- Ho, S. B.; Ewing, S. L.; Montgomery, C. K.; Kim, Y. S. (1996): Altered mucin core peptide immunoreactivity in the colon polyp-carcinoma sequence. In: *Oncology research* 8 (2), S. 53–61.
- Ho, S. B.; Niehans, G. A.; Lyftogt, C.; Yan, P. S.; Cherwitz, D. L.; Gum, E. T. et al. (1993): Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. In: *Cancer research* 53 (3), S. 641–651.
- Holmberg, Leona A.; Oparin, Dimitri V.; Gooley, Ted; Sandmaier, Brenda M. (2003): The role of cancer vaccines following autologous stem cell rescue in breast and ovarian

cancer patients: experience with the STn-KLH vaccine (Theratope). In: *Clinical breast cancer* 3 Suppl 4, S144-51. DOI: 10.3816/cbc.2003.s.004.

Hoshino, Hitomi; Ohta, Makoto; Ito, Makoto; Uchimura, Kenji; Sakai, Yasuhiro; Uehara, Takeshi et al. (2016): Apical membrane expression of distinct sulfated glycans represents a novel marker of cholangiolocellular carcinoma. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 96 (12), S. 1246–1255. DOI: 10.1038/labinvest.2016.104.

Howat, William J.; Wilson, Beverley A. (2014): Tissue fixation and the effect of molecular fixatives on downstream staining procedures. In: *Methods (San Diego, Calif.)* 70 (1), S. 12–19. DOI: 10.1016/j.ymeth.2014.01.022.

Huang, Hui-Qiang; Pan, Zhan-He; Lin, Xu-Bin; Wang, Bu-Fei; Hou, Jing-Hui; Zhang, Yu; Wu, Qiu-Liang (2006): Expression and clinical significance of nm23-H1 and MUC-1 in peripheral T-cell lymphoma. In: *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer* 25 (12), S. 1517–1523.

Huang, Wei-Chieh; Tung, Shiao-Lin; Chen, Yao-Li; Chen, Po-Ming; Chu, Pei-Yi (2018): IFI44L is a novel tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma affecting cancer stemness, metastasis, and drug resistance via regulating met/Src signaling pathway. In: *BMC cancer* 18 (1), S. 609. DOI: 10.1186/s12885-018-4529-9.

Human Protein Atlas (Hg.) (2020): MUC1 (Protein Atlas, version 19.3). Online verfügbar unter <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000185499-MUC1/tissue>, zuletzt aktualisiert am 06.03.2020, zuletzt geprüft am 04.11.2020.

Ibrahim, Nuha K.; Yariz, Kemal O.; Bondarenko, Ihor; Manikhas, Alexei; Semiglazov, Vladimir; Alyasova, Anna et al. (2011): Randomized phase II trial of letrozole plus anti-MUC1 antibody AS1402 in hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 17 (21), S. 6822–6830. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1151.

Ichikawa, Tsuyoshi; Yamamoto, Takatsugu; Uenishi, Takahiro; Tanaka, Hiromu; Takemura, Shigekazu; Ogawa, Masao et al. (2006): Clinicopathological implications of immunohistochemically demonstrated mucin core protein expression in hepatocellular carcinoma. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 13 (3), S. 245–251. DOI: 10.1007/s00534-005-1070-4.

Ideno, Noboru; Ohtsuka, Takao; Kono, Hiroshi; Fujiwara, Kenji; Oda, Yasunori; Aishima, Shinichi et al. (2013): Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with distinct pancreatic ductal adenocarcinomas are frequently of gastric subtype. In: *Annals of surgery* 258 (1), S. 141–151. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31828cd008.

İlhan, Özgür; Han, Ünsal; Önal, Binnur; Çelik, Serkan Yaşar (2010): Prognostic significance of MUC1, MUC2 and MUC5AC expressions in gastric carcinoma. In: *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* 21 (4), S. 345–352. DOI: 10.4318/tjg.2010.0119.

Inagaki, Yoshinori; Seyama, Yasuji; Hasegawa, Kiyoshi; Tang, Wei; Kokudo, Norihiro (2014): Subcellular localization of KL-6 mucin in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. In: *Drug discoveries & therapeutics* 8 (4), S. 173–177. DOI: 10.5582/ddt.2014.01027.

Ingels, A.; Hew, M.; Algaba, F.; Boer, O. J. de; van Moorselaar, R. J. A.; Horenblas, S. et al. (2017): Vimentin over-expression and carbonic anhydrase IX under-expression are

independent predictors of recurrence, specific and overall survival in non-metastatic clear-cell renal carcinoma: a validation study. In: *World journal of urology* 35 (1), S. 81–87. DOI: 10.1007/s00345-016-1854-y.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (Hg.) (2019): WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS - ABOUT. Historical perspective. Online verfügbar unter <https://whobluebooks.iarc.fr/about/history.php>, zuletzt geprüft am 29.11.2020.

Itoh, T.; Yonezawa, S.; Nomoto, M.; Ueno, K.; Kim, Y. S.; Sato, E. (1996): Expression of mucin antigens and Lewis X-related antigens in carcinomas and dysplasia of the pharynx and larynx. In: *Pathology international* 46 (9), S. 646–655. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1996.tb03667.x.

Jain, Salvia; Stroopinsky, Dina; Yin, Li; Rosenblatt, Jacalyn; Alam, Maroof; Bhargava, Parul et al. (2015): Mucin 1 is a potential therapeutic target in cutaneous T-cell lymphoma. In: *Blood* 126 (3), S. 354–362. DOI: 10.1182/blood-2015-02-628149.

Jan, Yi-Yin; Yeh, Ta-Sen; Yeh, Jun-Nan; Yang, Horng-Ren; Chen, Miin-Fu (2004): Expression of epidermal growth factor receptor, apomucins, matrix metalloproteinases, and p53 in rat and human cholangiocarcinoma: appraisal of an animal model of cholangiocarcinoma. In: *Annals of surgery* 240 (1), S. 89–94. DOI: 10.1097/01.sla.0000129492.95311.f2.

Jarrard, J. A.; Linnoila, R. I.; Lee, H.; Steinberg, S. M.; Witschi, H.; Szabo, E. (1998): MUC1 is a novel marker for the type II pneumocyte lineage during lung carcinogenesis. In: *Cancer research* 58 (23), S. 5582–5589.

Jeannon, J. P.; Stafford, F. W.; Soames, J. V.; Wilson, J. A. (2001): Altered MUC1 and MUC2 glycoprotein expression in laryngeal cancer. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 124 (2), S. 199–202. DOI: 10.1067/mhn.2001.112481.

Joensuu, Kristiina; Leidenius, Marjut; Kero, Mia; Andersson, Leif C.; Horwitz, Kathryn B.; Heikkilä, Päivi (2013): ER, PR, HER2, Ki-67 and CK5 in Early and Late Relapsing Breast Cancer-Reduced CK5 Expression in Metastases. In: *Breast cancer : basic and clinical research* 7, S. 23–34. DOI: 10.4137/BCBCR.S10701.

Julian, Joanne; Carson, Daniel D. (2002): Formation of MUC1 metabolic complex is conserved in tumor-derived and normal epithelial cells. In: *Biochemical and biophysical research communications* 293 (4), S. 1183–1190. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00352-2.

Kademani, Deepak; Bell, R. Bryan; Bagheri, Shahrokh; Holmgren, Eric; Dierks, Eric; Potter, Bryce; Homer, Louis (2005): Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: the influence of histologic grade. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 63 (11), S. 1599–1605. DOI: 10.1016/j.joms.2005.07.011.

Kaira, Kyoichi; Murakami, Haruyasu; Serizawa, Masakuni; Koh, Yasuhiro; Abe, Masato; Ohde, Yasuhisa et al. (2011): MUC1 expression in thymic epithelial tumors: MUC1 may be useful marker as differential diagnosis between type B3 thymoma and thymic carcinoma. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 458 (5), S. 615–620. DOI: 10.1007/s00428-011-1041-x.

Kaira, Kyoichi; Okumura, Takehiro; Nakagawa, Kazuo; Ohde, Yasuhisa; Takahashi, Toshiaki; Murakami, Haruyasu et al. (2012): MUC1 expression in pulmonary metastatic

- tumors: a comparison of primary lung cancer. In: *Pathology oncology research : POR* 18 (2), S. 439–447. DOI: 10.1007/s12253-011-9465-9.
- Kakkassery, Vinodh; Winterhalter, Sibylle; Nick, Ann-Christin; Joachim, Stephanie C.; Jousen, Antonia M.; Kociok, Norbert (2017): Vascular-Associated Muc4/Vwf Co-Localization in Human Conjunctival Malignant Melanoma Specimens-Tumor Metastasis by Migration? In: *Current eye research* 42 (10), S. 1382–1388. DOI: 10.1080/02713683.2017.1324630.
- Kamikawa, Yoshiaki; Kanmura, Yuji; Hamada, Tomofumi; Yamada, Norishige; Macha, Muzafar A.; Batra, Surinder K. et al. (2015): Combination of MUC1 and MUC4 expression predicts clinical outcome in patients with oral squamous cell carcinoma. In: *International journal of clinical oncology* 20 (2), S. 298–307. DOI: 10.1007/s10147-014-0710-6.
- Kang, Mee Joo; Lee, Kyoung Bun; Jang, Jin-Young; Kwon, Wooil; Park, Jae Woo; Chang, Ye Rim; Kim, Sun-Whe (2013): Disease spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm with an associated invasive carcinoma invasive IPMN versus pancreatic ductal adenocarcinoma-associated IPMN. In: *Pancreas* 42 (8), S. 1267–1274. DOI: 10.1097/mpa.0b013e3182954137.
- Karanikas, V.; Thynne, G.; Mitchell, P.; Ong, C. S.; Gunawardana, D.; Blum, R. et al. (2001): Mannan mucin-1 peptide immunization: influence of cyclophosphamide and the route of injection. In: *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)* 24 (2), S. 172–183.
- Kasashima, Satomi; Kawashima, Atsuhiko; Zen, Yoh; Ozaki, Satoru; Kobayashi, Masako; Tsujibata, Akihiko; Minato, Hiroshi (2007): Expression of aberrant mucins in lobular carcinoma with histiocytoid feature of the breast. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 450 (4), S. 397–403. DOI: 10.1007/s00428-007-0381-z.
- Kato, N.; Endo, Y.; Tamura, G.; Katayama, Y.; Motoyama, T. (1999): Mucinous carcinoma of the breast: a multifaceted study with special reference to histogenesis and neuroendocrine differentiation. In: *Pathology international* 49 (11), S. 947–955. DOI: 10.1046/j.1440-1827.1999.00975.x.
- Kaufman, Howard L.; Kim-Schulze, Seunghee; Manson, Kelledy; DeRaffele, Gail; Mitcham, Josephine; Seo, Kang Seok et al. (2007): Poxvirus-based vaccine therapy for patients with advanced pancreatic cancer. In: *Journal of translational medicine* 5, S. 60. DOI: 10.1186/1479-5876-5-60.
- Kaur, Sukhwinder; Momi, Navneet; Chakraborty, Subhankar; Wagner, David G.; Horn, Adam J.; Lele, Subodh M. et al. (2014): Altered expression of transmembrane mucins, MUC1 and MUC4, in bladder cancer: pathological implications in diagnosis. In: *PloS one* 9 (3), e92742. DOI: 10.1371/journal.pone.0092742.
- Kawahara, Akihiko; Harada, Hiroshi; Akiba, Jun; Kage, Masayoshi (2008): Salivary duct carcinoma cytologically diagnosed distinctly from salivary gland carcinomas with squamous differentiation. In: *Diagnostic cytopathology* 36 (7), S. 485–493. DOI: 10.1002/dc.20823.
- Kelly, Paul J.; Shinagare, Shweta; Sainani, Nisha; Hong, Xiao; Ferrone, Cristina; Yilmaz, Omer et al. (2012): Cystic papillary pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma: a heretofore undescribed morphologic pattern that mimics intraductal papillary mucinous carcinoma. In: *The American journal of surgical pathology* 36 (5), S. 696–701. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318249ce1c.

- Khanh, Do Trong; Mekata, Eiji; Mukaisho, Ken-ichi; Sugihara, Hiroyuki; Shimizu, Tomoharu; Shiomi, Hisanori et al. (2013): Transmembrane mucin MUC1 overexpression and its association with CD10⁺ myeloid cells, transforming growth factor- β 1 expression, and tumor budding grade in colorectal cancer. In: *Cancer science* 104 (7), S. 958–964. DOI: 10.1111/cas.12170.
- Khorrami, Samaneh; Tavakoli, Masoumeh; Safari, Elahe (2019): Clinical Value of Serum S100A8/A9 and CA15-3 in the Diagnosis of Breast Cancer. In: *Iranian journal of pathology* 14 (2), S. 104–112. DOI: 10.30699/IJP.14.2.104.
- Khoury, Thaer; Tan, Dongfeng; Wang, Jianmin; Intengan, Marilyn; Yang, Jun; Alrawi, Sadir et al. (2006): Inclusion of MUC1 (Ma695) in a panel of immunohistochemical markers is useful for distinguishing between endocervical and endometrial mucinous adenocarcinoma. In: *BMC clinical pathology* 6, S. 1. DOI: 10.1186/1472-6890-6-1.
- Kijima, H.; Chino, O.; Oshiba, G.; Tanaka, H.; Kenmochi, T.; Kise, Y. et al. (2001): Immunohistochemical MUC1 (DF3 antigen) expression of human esophageal squamous cell carcinoma. In: *Anticancer research* 21 (2B), S. 1285–1289.
- Kim, Dokyung; Jung, Woo-Hee; Koo, Ja Seung (2012): Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC5B in mucinous lesions of the breast. In: *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* 79 (3), S. 144–153. DOI: 10.1159/000334086.
- Kim, Grace E.; Bae, Han-Ik; Park, Hee-Ug; Kuan, Shih-Fan; Crawley, Suzanne C.; Ho, Jenny J. L.; Kim, Young S. (2002): Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucins and sialyl Tn antigen in intraepithelial neoplasms of the pancreas. In: *Gastroenterology* 123 (4), S. 1052–1060. DOI: 10.1053/gast.2002.36018.
- Kim, Haeryoung; An, Soyeon; Lee, Kyoungbun; Ahn, Sangjeong; Park, Do Youn; Kim, Jo-Heon et al. (2020a): Pancreatic High-Grade Neuroendocrine Neoplasms in the Korean Population: A Multicenter Study. In: *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association* 52 (1), S. 263–276. DOI: 10.4143/crt.2019.192.
- Kim, Moon-Young; Go, Heounjeong; Koh, Jaemoon; Lee, Kyoungbun; Min, Hye-Sook; Kim, Min-A et al. (2014): Napsin A is a useful marker for metastatic adenocarcinomas of pulmonary origin. In: *Histopathology* 65 (2), S. 195–206. DOI: 10.1111/his.12383.
- Kim, Tae Un; Baek, Seung Ryong; Song, Won Hoon; Nam, Jong Kil; Lee, Hyun Jung; Park, Sung Woo (2020b): Complementing the active surveillance criteria with multiparametric magnetic resonance imaging. In: *Investigative and clinical urology* 61 (6), S. 573–581. DOI: 10.4111/icu.20200159.
- Kind, Simon; Kluth, Martina; Hube-Magg, Claudia; Möller, Katharina; Makrypidi-Fraune, Georgia; Lutz, Florian et al. (2020): Increased Cytoplasmic CD138 Expression Is Associated with Aggressive Characteristics in Prostate Cancer and Is an Independent Predictor for Biochemical Recurrence. In: *BioMed research international* 2020, S. 5845374. DOI: 10.1155/2020/5845374.
- Kinlough, Carol L.; McMahan, Rebecca J.; Poland, Paul A.; Bruns, James B.; Harkleroad, Keri L.; Stremple, Richard J. et al. (2006): Recycling of MUC1 is dependent on its palmitoylation. In: *The Journal of biological chemistry* 281 (17), S. 12112–12122. DOI: 10.1074/jbc.M512996200.
- Klastersky, Jean A. (2014): Adverse events of targeted therapies. In: *Current opinion in oncology* 26 (4), S. 395–402. DOI: 10.1097/CCO.000000000000096.

- Kojika, Masakazu; Ishii, Genichiro; Yoshida, Junji; Nishimura, Mituyo; Hishida, Tomoyuki; Ota, Shu-ji et al. (2009): Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 22 (10), S. 1341–1350. DOI: 10.1038/modpathol.2009.105.
- Kondo, Hiroshi; Hazama, Shoichi; Kawaoka, Toru; Yoshino, Shigefumi; Yoshida, Shin; Tokuno, Kazuhisa et al. (2008): Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes. In: *Anticancer research* 28 (1B), S. 379–387.
- Kong, X.; Ding, L. J.; Wang, Z. X. (2017): Mucin expression profile of benign and malignant cervical tissues and correlation with clinical-pathologic parameters. In: *European journal of gynaecological oncology* 38 (3), S. 350–355.
- Kononen, J.; Bubendorf, L.; Kallioniemi, A.; Bärnlund, M.; Schraml, P.; Leighton, S. et al. (1998): Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. In: *Nature medicine* 4 (7), S. 844–847. DOI: 10.1038/nm0798-844.
- Kosmahl, Markus; Pauser, Ursula; Anlauf, Martin; Klöppel, Günter (2005): Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 18 (9), S. 1157–1164. DOI: 10.1038/modpathol.3800446.
- Kovarik, A.; Peat, N.; Wilson, D.; Gendler, S. J.; Taylor-Papadimitriou, J. (1993): Analysis of the tissue-specific promoter of the MUC1 gene. In: *The Journal of biological chemistry* 268 (13), S. 9917–9926.
- Kraus, Sigurd; Abel, Paul D.; Nachtmann, Christian; Linsenmann, Hans-Jörg; Weidner, Wolfgang; Stamp, Gordon W. H. et al. (2002): MUC1 mucin and trefoil factor 1 protein expression in renal cell carcinoma: correlation with prognosis. In: *Human pathology* 33 (1), S. 60–67. DOI: 10.1053/hupa.2002.29682.
- Kristiansen, Ilka; Stephan, Carsten; Jung, Klaus; Dietel, Manfred; Rieger, Anja; Tolkach, Yuri; Kristiansen, Glen (2017): Sensitivity of HOXB13 as a Diagnostic Immunohistochemical Marker of Prostatic Origin in Prostate Cancer Metastases: Comparison to PSA, Prostein, Androgen Receptor, ERG, NKX3.1, PSAP, and PSMA. In: *International journal of molecular sciences* 18 (6). DOI: 10.3390/ijms18061151.
- Kuan, S. F.; Montag, A. G.; Hart, J.; Krausz, T.; Recant, W. (2001): Differential expression of mucin genes in mammary and extramammary Paget's disease. In: *The American journal of surgical pathology* 25 (12), S. 1469–1477. DOI: 10.1097/00000478-200112000-00001.
- Kuemmel, Andreas; Single, Kristjan; Bittinger, Fernando; Faldum, Andreas; Schmidt, Lars Henning; Sebastian, Martin et al. (2009): TA-MUC1 epitope in non-small cell lung cancer. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 63 (1), S. 98–105. DOI: 10.1016/j.lungcan.2008.04.005.
- Kumagai, Arisa; Kondo, Fukuo; Sano, Keiji; Inoue, Masafumi; Fujii, Takeshi; Hashimoto, Masaji et al. (2016): Immunohistochemical study of hepatocyte, cholangiocyte and stem cell markers of hepatocellular carcinoma: the second report: relationship with tumor size and cell differentiation. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 23 (7), S. 414–421. DOI: 10.1002/jhbp.356.

- Labouvie, C.; Machado, J. C.; Carneiro, F.; Sarbia, M.; Vieth, M.; Porschen, R. et al. (1999): Differential expression of mucins and trefoil peptides in native epithelium, Barrett's metaplasia and squamous cell carcinoma of the oesophagus. In: *Journal of cancer research and clinical oncology* 125 (2), S. 71–76. DOI: 10.1007/s004320050244.
- Lacunza, E.; Baudis, M.; Colussi, A. G.; Segal-Eiras, A.; Croce, M. V.; Abba, M. C. (2010): MUC1 oncogene amplification correlates with protein overexpression in invasive breast carcinoma cells. In: *Cancer genetics and cytogenetics* 201 (2), S. 102–110. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.05.015.
- Lan, M. S.; Batra, S. K.; Qi, W. N.; Metzgar, R. S.; Hollingsworth, M. A. (1990): Cloning and sequencing of a human pancreatic tumor mucin cDNA. In: *The Journal of biological chemistry* 265 (25), S. 15294–15299.
- Lancaster, C. A.; Peat, N.; Duhig, T.; Wilson, D.; Taylor-Papadimitriou, J.; Gendler, S. J. (1990): Structure and expression of the human polymorphic epithelial mucin gene: an expressed VNTR unit. In: *Biochemical and biophysical research communications* 173 (3), S. 1019–1029. DOI: 10.1016/s0006-291x(05)80888-5.
- Langner, Cord; Ratschek, Manfred; Rehak, Peter; Schips, Luigi; Zigeuner, Richard (2004): Expression of MUC1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 17 (2), S. 180–188. DOI: 10.1038/modpathol.3800032.
- Langner, Cord; Ratschek, Manfred; Rehak, Peter; Tsybrovskyy, Oleksiy; Zigeuner, Richard (2005): The pT1a and pT1b category subdivision in renal cell carcinoma: is it reflected by differences in tumour biology? In: *BJU international* 95 (3), S. 310–314. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05289.x.
- Lappi-Blanco, Elisa; Mäkinen, Johanna M.; Lehtonen, Siri; Karvonen, Henna; Sormunen, Raija; Laitakari, Kirsi et al. (2016): Mucin-1 correlates with survival, smoking status, and growth patterns in lung adenocarcinoma. In: *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 37 (10), S. 13811–13820. DOI: 10.1007/s13277-016-5269-6.
- Lau, Sean K.; Weiss, Lawrence M.; Chu, Peiguo G. (2004): Differential expression of MUC1, MUC2, and MUC5AC in carcinomas of various sites: an immunohistochemical study. In: *American journal of clinical pathology* 122 (1), S. 61–69. DOI: 10.1309/9R66-73QE-C06D-86Y4.
- Lavrsen, Kirstine; Madsen, Caroline B.; Rasch, Morten G.; Woetmann, Anders; Ødum, Niels; Mandel, Ulla et al. (2013): Aberrantly glycosylated MUC1 is expressed on the surface of breast cancer cells and a target for antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. In: *Glycoconjugate journal* 30 (3), S. 227–236. DOI: 10.1007/s10719-012-9437-7.
- LeBoit, Philip E.; Weedon, David; Sarasin, Alain (2005): Pathology and Genetics of Tumours of the Skin. WHO Classification of Tumours, Volume 6: World Health Organization.
- Lee, Hong Kyu; Kwon, Mi Jung; Seo, Jinwon; Kim, Jeong Won; Hong, Mineui; Park, Hye-Rim et al. (2019): Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in ALK-positive lung cancer: Comparison with EGFR-mutated lung cancer. In: *Pathology, research and practice* 215 (3), S. 459–465. DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.011.

- Leighton, Ximena; Bera, Alakesh; Eidelman, Ofer; Bubendorf, Lukas; Zellweger, Tobias; Banerjee, Jaideep et al. (2018): Tissue microarray analysis delineate potential prognostic role of Annexin A7 in prostate cancer progression. In: *PloS one* 13 (10), e0205837. DOI: 10.1371/journal.pone.0205837.
- Leong, Anthony S-Y; Lee, Eung Seok; Yin, Hui; Kear, Megan; Haffajee, Zenobia; Pepperall, Debbie (2002): Superheating antigen retrieval. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 10 (3), S. 263–268. DOI: 10.1097/00129039-200209000-00014.
- Leong, Chooi-Fun; Raudhawati, Osman; Cheong, Soon-Keng; Sivagengei, Kulaveerasingam; Noor Hamidah, Hussin (2003): Epithelial membrane antigen (EMA) or MUC1 expression in monocytes and monoblasts. In: *Pathology* 35 (5), S. 422–427. DOI: 10.1080/00313020310001602576.
- Leroy, X.; Copin, M-C; Devisme, L.; Buisine, M-P; Aubert, J-P; Gosselin, B.; Porchet, N. (2002a): Expression of human mucin genes in normal kidney and renal cell carcinoma. In: *Histopathology* 40 (5), S. 450–457. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01408.x.
- Leroy, Xavier; Zerimech, Farid; Zini, Laurent; Copin, Marie-Christine; Buisine, Marie-Pierre; Gosselin, Bernard et al. (2002b): MUC1 expression is correlated with nuclear grade and tumor progression in pT1 renal clear cell carcinoma. In: *American journal of clinical pathology* 118 (1), S. 47–51. DOI: 10.1309/1F99-BPDY-7DHH-9G97.
- Leroy, Xavier; Zini, Laurent; Leteurtre, Emmanuelle; Zerimech, Farid; Porchet, Nicole; Aubert, Jean-Pierre et al. (2002c): Morphologic subtyping of papillary renal cell carcinoma: correlation with prognosis and differential expression of MUC1 between the two subtypes. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 15 (11), S. 1126–1130. DOI: 10.1097/01.MP.0000036346.88874.25.
- Li, Xiao-Han; Zheng, Hua-Chuan; Wang, Zhi-Gang; Takahashi, Hiroyuki; Yang, Xiang-Hong; Guan, Yi-Fu; Takano, Yasuo (2008): The clinicopathological and prognostic significance of MUC-1 expression in Japanese gastric carcinomas: an immunohistochemical study of tissue microarrays. In: *Anticancer research* 28 (2A), S. 1061–1067.
- Li, Xiulian; Xu, Yan; Zhang, Lijuan (2019): Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases. In: *Progress in molecular biology and translational science* 162, S. 265–276. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.01.005.
- Li, Y.; Bharti, A.; Chen, D.; Gong, J.; Kufe, D. (1998): Interaction of glycogen synthase kinase 3beta with the DF3/MUC1 carcinoma-associated antigen and beta-catenin. In: *Molecular and cellular biology* 18 (12), S. 7216–7224. DOI: 10.1128/mcb.18.12.7216.
- Ligtenberg, M. J.; Kruijsaar, L.; Buijs, F.; van Meijer, M.; Litvinov, S. V.; Hilkens, J. (1992): Cell-associated episialin is a complex containing two proteins derived from a common precursor. In: *The Journal of biological chemistry* 267 (9), S. 6171–6177.
- Ligtenberg, M. J.; Vos, H. L.; Gennissen, A. M.; Hilkens, J. (1990): Episialin, a carcinoma-associated mucin, is generated by a polymorphic gene encoding splice variants with alternative amino termini. In: *The Journal of biological chemistry* 265 (10), S. 5573–5578.
- Lindén, Sara K.; Sheng, Yong H.; Every, Alison L.; Miles, Kim M.; Skoog, Emma C.; Florin, Timothy H. J. et al. (2009): MUC1 limits Helicobacter pylori infection both by steric hindrance and by acting as a releasable decoy. In: *PLoS pathogens* 5 (10), e1000617. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000617.

- Litvinov, S. V.; Hilkens, J. (1993): The epithelial sialomucin, episialin, is sialylated during recycling. In: *The Journal of biological chemistry* 268 (28), S. 21364–21371.
- Liu, F. F.; Shen, D. H.; Wang, H. L.; Ma, Y. T.; Yuan, F.; Liu, J. et al. (2019): Combined application of immunohistochemical markers to identify pathologic subtypes of ampullary carcinoma and its clinical significance. In: *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology* 48 (2), S. 92–97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.003.
- Liu, Haiyan; Shi, Jianhui; Anandan, Vasuki; Wang, Hanlin L.; Diehl, David; Blansfield, Joseph et al. (2012): Reevaluation and identification of the best immunohistochemical panel (pVHL, Maspin, S100P, IMP-3) for ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 136 (6), S. 601–609. DOI: 10.5858/arpa.2011-0326-OA.
- Lloyd, K. O.; Burchell, J.; Kudryashov, V.; Yin, B. W.; Taylor-Papadimitriou, J. (1996): Comparison of O-linked carbohydrate chains in MUC-1 mucin from normal breast epithelial cell lines and breast carcinoma cell lines. Demonstration of simpler and fewer glycan chains in tumor cells. In: *The Journal of biological chemistry* 271 (52), S. 33325–33334. DOI: 10.1074/jbc.271.52.33325.
- López-Ferrer, A.; Curull, V.; Barranco, C.; Garrido, M.; Lloreta, J.; Real, F. X.; Bolós, C. de (2001): Mucins as differentiation markers in bronchial epithelium. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma display similar expression patterns. In: *American journal of respiratory cell and molecular biology* 24 (1), S. 22–29. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.1.4294.
- Louis, David N. (2016): WHO classification of tumours of the central nervous system. 4. ed. revised. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Loveland, Bruce E.; Zhao, Anne; White, Shane; Gan, Hui; Hamilton, Kate; Xing, Pei-Xiang et al. (2006): Mannan-MUC1-pulsed dendritic cell immunotherapy: a phase I trial in patients with adenocarcinoma. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (3 Pt 1), S. 869–877. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1574.
- Lugli, A.; Zlobec, I.; Baker, K.; Minoo, P.; Tornillo, L.; Terracciano, L.; Jass, J. R. (2007): Prognostic significance of mucins in colorectal cancer with different DNA mismatch-repair status. In: *Journal of clinical pathology* 60 (5), S. 534–539. DOI: 10.1136/jcp.2006.039552.
- Lungulescu, C. V.; Răileanu, S.; Afrem, G.; Ungureanu, B. S.; Florescu, D. N.; Gheonea, I. A. et al. (2017): Histochemical and immunohistochemical study of mucinous rectal carcinoma. In: *Journal of medicine and life* 10 (2), S. 139–143.
- Lusis, Eriks A.; Chicoine, Michael R.; Perry, Arie (2005): High throughput screening of meningioma biomarkers using a tissue microarray. In: *Journal of neuro-oncology* 73 (3), S. 219–223. DOI: 10.1007/s11060-004-5233-y.
- Lüttges, J.; Feyerabend, B.; Buchelt, T.; Pacena, M.; Klöppel, G. (2002): The mucin profile of noninvasive and invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: *The American journal of surgical pathology* 26 (4), S. 466–471. DOI: 10.1097/00000478-200204000-00008.
- Lüttges, J.; Zamboni, G.; Longnecker, D.; Klöppel, G. (2001): The immunohistochemical mucin expression pattern distinguishes different types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and determines their relationship to mucinous noncystic carcinoma and ductal adenocarcinoma. In: *The American journal of surgical pathology* 25 (7), S. 942–948. DOI: 10.1097/00000478-200107000-00014.

- Macao, Bertil; Johansson, Denny G. A.; Hansson, Gunnar C.; Härd, Torleif (2006): Autoproteolysis coupled to protein folding in the SEA domain of the membrane-bound MUC1 mucin. In: *Nature structural & molecular biology* 13 (1), S. 71–76. DOI: 10.1038/nsmb1035.
- Machado, J. C.; Nogueira, A. M.; Carneiro, F.; Reis, C. A.; Sobrinho-Simões, M. (2000): Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6). In: *The Journal of pathology* 190 (4), S. 437–443. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200003)190:4<437::AID-PATH547>3.0.CO;2-1.
- Maeno, Sawako; Kondo, Fukuo; Sano, Keiji; Takada, Tadahiro; Asano, Takehide (2012): Morphometric and immunohistochemical study of cholangiolocellular carcinoma: comparison with non-neoplastic cholangiole, interlobular duct and septal duct. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 19 (3), S. 289–296. DOI: 10.1007/s00534-011-0483-5.
- Maeshima, A.; Miyagi, A.; Hirai, T.; Nakajima, T. (1997): Mucin-producing adenocarcinoma of the lung, with special reference to goblet cell type adenocarcinoma: immunohistochemical observation and Ki-ras gene mutation. In: *Pathology international* 47 (7), S. 454–460. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1997.tb04524.x.
- Maggi, Martina; Cowan, Janet E.; Fasulo, Vittorio; Washington, Samuel L.; Lonergan, Peter E.; Sciarra, Alessandro et al. (2020): The Long-Term Risks of Metastases in Men on Active Surveillance for Early Stage Prostate Cancer. In: *The Journal of urology* 204 (6), S. 1222–1228. DOI: 10.1097/JU.0000000000001313.
- Magro, Gaetano; Schiappacassi, Monica; Perissinotto, Daniela; Corsaro, Antonella; Borghese, Cinzia; Belfiore, Antonino et al. (2003): Differential expression of mucins 1-6 in papillary thyroid carcinoma: evidence for transformation-dependent post-translational modifications of MUC1 in situ. In: *The Journal of pathology* 200 (3), S. 357–369. DOI: 10.1002/path.1360.
- Makise, Naohiro; Yoshida, Akihiko; Komiyama, Motokiyo; Nakatani, Fumihiko; Yonemori, Kan; Kawai, Akira et al. (2017): Dedifferentiated Liposarcoma With Epithelioid/Epithelial Features. In: *The American journal of surgical pathology* 41 (11), S. 1523–1531. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000910.
- Mall, Anwar S.; Tyler, Marilyn G.; Ho, Sam B.; Krige, Jake E. J.; Kahn, Delawir; Spearman, Wendy et al. (2010): The expression of MUC mucin in cholangiocarcinoma. In: *Pathology, research and practice* 206 (12), S. 805–809. DOI: 10.1016/j.prp.2010.08.004.
- Mall, Anwar Suleman; Tyler, Marilyn; Lotz, Zoe; Davidson, Alan; Rodrigues, Jerry; van der Watt, George et al. (2007): The characterisation of mucin in a mature ovarian teratoma occurring in an eight year old patient. In: *International journal of medical sciences* 4 (2), S. 115–123. DOI: 10.7150/ijms.4.115.
- Mannweiler, Sebastian; Beham, Alfred; Langner, Cord (2003): MUC1 and MUC2 expression in salivary gland tumors and in non-neoplastic salivary gland tissue. In: *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 111 (10), S. 978–984. DOI: 10.1034/j.1600-0463.2003.1111010.x.
- Mantoan Padilha, Mariana; Billis, Athanase; Allende, Daniela; Zhou, Ming; Magi-Galluzzi, Cristina (2013): Metanephric adenoma and solid variant of papillary renal cell carcinoma: common and distinctive features. In: *Histopathology* 62 (6), S. 941–953. DOI: 10.1111/his.12106.

- Martinson, Holly A.; Mallari, Dominic; Richter, Christine; Wu, Tsung-Teh; Tiesinga, James; Alberts, Steven R.; Olnes, Matthew J. (2020): Molecular Classification of Gastric Cancer among Alaska Native People. In: *Cancers* 12 (1). DOI: 10.3390/cancers12010198.
- Marx, Andreas; Schumann, Aljoscha; Höflmayer, Doris; Bady, Elena; Hube-Magg, Claudia; Möller, Katharina et al. (2020): Up regulation of the Hippo signalling effector YAP1 is linked to early biochemical recurrence in prostate cancers. In: *Scientific reports* 10 (1), S. 8916. DOI: 10.1038/s41598-020-65772-w.
- Masaki, Y.; Oka, M.; Ogura, Y.; Ueno, T.; Nishihara, K.; Tangoku, A. et al. (1999): Sialylated MUC1 mucin expression in normal pancreas, benign pancreatic lesions, and pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *Hepato-gastroenterology* 46 (28), S. 2240–2245.
- Matsubayashi, H.; Watanabe, H.; Yamaguchi, T.; Ajioka, Y.; Nishikura, K.; Kijima, H.; Saito, T. (1999): Differences in mucus and K-ras mutation in relation to phenotypes of tumors of the papilla of Vater. In: *Cancer* 86 (4), S. 596–607.
- Matsukita, S.; Nomoto, M.; Kitajima, S.; Tanaka, S.; Goto, M.; Irimura, T. et al. (2003): Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in mucinous carcinoma of the breast: comparison with invasive ductal carcinoma. In: *Histopathology* 42 (1), S. 26–36. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01530.x.
- Matsumura, Naoki; Yamamoto, Masakazu; Aruga, Atsushi; Takasaki, Ken; Nakano, Masayuki (2002): Correlation between expression of MUC1 core protein and outcome after surgery in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. In: *Cancer* 94 (6), S. 1770–1776. DOI: 10.1002/cncr.10398.
- Matsuyama, Masato; Kondo, Fukuo; Ishihara, Takeshi; Yamaguchi, Taketo; Ito, Ryu; Tsuyuguchi, Toshio et al. (2012): Evaluation of pancreatic intraepithelial neoplasia and mucin expression in normal pancreata. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 19 (3), S. 242–248. DOI: 10.1007/s00534-011-0401-x.
- McEver, Rodger P. (2015): Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. In: *Cardiovascular research* 107 (3), S. 331–339. DOI: 10.1093/cvr/cvv154.
- McGuckin, M. A.; Walsh, M. D.; Hohn, B. G.; Ward, B. G.; Wright, R. G. (1995): Prognostic significance of MUC1 epithelial mucin expression in breast cancer. In: *Human pathology* 26 (4), S. 432–439. DOI: 10.1016/0046-8177(95)90146-9.
- McGuckin, Michael A.; Every, Alison L.; Skene, Caroline D.; Linden, Sara K.; Chionh, Yok Teng; Swierczak, Agnieszka et al. (2007): Muc1 mucin limits both *Helicobacter pylori* colonization of the murine gastric mucosa and associated gastritis. In: *Gastroenterology* 133 (4), S. 1210–1218. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.07.003.
- Meerzaman, D.; Shapiro, P. S.; Kim, K. C. (2001): Involvement of the MAP kinase ERK2 in MUC1 mucin signaling. In: *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* 281 (1), L86–91. DOI: 10.1152/ajplung.2001.281.1.L86.
- Mei, Zi; Zhang, Kai; Lam, Alfred King-Yin; Huang, Junwen; Qiu, Feng; Qiao, Bin; Zhang, Yi (2020): MUC1 as a target for CAR-T therapy in head and neck squamous cell carcinoma. In: *Cancer medicine* 9 (2), S. 640–652. DOI: 10.1002/cam4.2733.
- Min, Hye Sook; Choe, Gheeyoung; Kim, Sung-Won; Park, Young Joo; Park, Do Joon; Youn, Yeo-Kyu et al. (2008): S100A4 expression is associated with lymph node metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 21 (6), S. 748–755. DOI: 10.1038/modpathol.2008.51.

Morari, Elaine Cristina; Silva, Joyce Rosário; Guilhen, Ana Carolina Trindade; Cunha, Lucas Leite; Marcello, Marjory Alana; Soares, Fernando Augusto et al. (2010): Muc-1 expression may help characterize thyroid nodules but does not predict patients' outcome. In: *Endocrine pathology* 21 (4), S. 242–249. DOI: 10.1007/s12022-010-9137-4.

Morcos, M.; Dubois, S.; Bralet, M. P.; Belghiti, J.; Degott, C.; Terris, B. (2001): Primary liver carcinoma in genetic hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. In: *American journal of clinical pathology* 116 (5), S. 738–743. DOI: 10.1309/2RFK-HD06-A788-1FJH.

Morelle, Willy; Stechly, Laurence; André, Sabine; van Seuning, Isabelle; Porchet, Nicole; Gabius, Hans-Joachim et al. (2009): Glycosylation pattern of brush border-associated glycoproteins in enterocyte-like cells: involvement of complex-type N-glycans in apical trafficking. In: *Biological chemistry* 390 (7), S. 529–544. DOI: 10.1515/BC.2009.075.

Moriya, Toshiyuki; Kimura, Wataru; Hirai, Ichiro; Takasu, Naoki; Mizutani, Masaomi (2011): Expression of MUC1 and MUC2 in ampullary cancer. In: *International journal of surgical pathology* 19 (4), S. 441–447. DOI: 10.1177/1066896911405654.

Moriya, Toshiyuki; Kimura, Wataru; Semba, Shuho; Sakurai, Fumiaki; Hirai, Ichiro; Ma, Jinfeng et al. (2005): Biological similarities and differences between pancreatic intraepithelial neoplasias and intraductal papillary mucinous neoplasms. In: *International journal of gastrointestinal cancer* 35 (2), S. 111–119. DOI: 10.1385/IJGC:35:2:111.

Morrison, Carl; Merati, Kambiz; Marsh, William L.; Lott, Lindsey de; Cohn, David E.; Young, Gregory; Frankel, Wendy L. (2007): The mucin expression profile of endometrial carcinoma and correlation with clinical-pathologic parameters. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 15 (4), S. 426–431. DOI: 10.1097/01.pai.0000213117.73720.89.

Morse, Michael A.; Niedzwiecki, Donna; Marshall, John L.; Garrett, Christopher; Chang, David Z.; Aklilu, Mebea et al. (2013): A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. In: *Annals of surgery* 258 (6), S. 879–886. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318292919e.

Müller, S.; Goletz, S.; Packer, N.; Gooley, A.; Lawson, A. M.; Hanisch, F. G. (1997): Localization of O-glycosylation sites on glycopeptide fragments from lactation-associated MUC1. All putative sites within the tandem repeat are glycosylation targets in vivo. In: *The Journal of biological chemistry* 272 (40), S. 24780–24793. DOI: 10.1074/jbc.272.40.24780.

Mylykangas, Samuel; Junnila, Siina; Kokkola, Arto; Autio, Reija; Scheinin, Ilari; Kiviluoto, Tuula et al. (2008): Integrated gene copy number and expression microarray analysis of gastric cancer highlights potential target genes. In: *Int. J. Cancer* 123 (4), S. 817–825. DOI: 10.1002/ijc.23574.

Nagai, Kazuhiro; Adachi, Tomohiko; Harada, Hiroshi; Eguchi, Susumu; Sugiyama, Haruo; Miyazaki, Yasushi (2020): Dendritic Cell-based Immunotherapy Pulsed With Wilms Tumor 1 Peptide and Mucin 1 as an Adjuvant Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Curative Resection: A Phase I/IIa Clinical Trial. In: *Anticancer research* 40 (10), S. 5765–5776. DOI: 10.21873/anticancer.14593.

Nagai, Shinjiro; Takenaka, Kazumasa; Sonobe, Makoto; Ogawa, Eiji; Wada, Hiromi; Tanaka, Fumihiko (2006): A novel classification of MUC1 expression is correlated with

tumor differentiation and postoperative prognosis in non-small cell lung cancer. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 1 (1), S. 46–51.

Nakanishi, Yoshitsugu; Zen, Yoh; Kawakami, Hiroshi; Kubota, Kanako; Itoh, Tomoo; Hirano, Satoshi et al. (2008a): Extrahepatic bile duct carcinoma with extensive intraepithelial spread: a clinicopathological study of 21 cases. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 21 (7), S. 807–816. DOI: 10.1038/modpathol.2008.65.

Nakanishi, Yoshitsugu; Zen, Yoh; Kondo, Satoshi; Itoh, Tomoo; Itatsu, Keita; Nakanuma, Yasuni (2008b): Expression of cell cycle-related molecules in biliary premalignant lesions: biliary intraepithelial neoplasia and biliary intraductal papillary neoplasm. In: *Human pathology* 39 (8), S. 1153–1161. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.11.018.

Nguyen, Minh D.; Plasil, Brian; Wen, Ping; Frankel, Wendy L. (2006): Mucin profiles in signet-ring cell carcinoma. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 130 (6), S. 799–804. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[799:MPISCC]2.0.CO;2.

Nguyen, P. L.; Niehans, G. A.; Cherwitz, D. L.; Kim, Y. S.; Ho, S. B. (1996): Membrane-bound (MUC1) and secretory (MUC2, MUC3, and MUC4) mucin gene expression in human lung cancer. In: *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 17 (3), S. 176–192. DOI: 10.1159/000217980.

Nicholson, Steve; Bomphray, C. C.; Thomas, H.; McIndoe, A.; Barton, D.; Gore, M.; George, Andrew J. T. (2004): A phase I trial of idiotypic vaccination with HMFG1 in ovarian cancer. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 53 (9), S. 809–816. DOI: 10.1007/s00262-004-0522-z.

Nitta, T.; Sugihara, K.; Tsuyama, S.; Murata, F. (2000): Immunohistochemical study of MUC1 mucin in premalignant oral lesions and oral squamous cell carcinoma: association with disease progression, mode of invasion, and lymph node metastasis. In: *Cancer* 88 (2), S. 245–254. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(2000115)88:2<245::aid-cnrc1>3.0.co;2-t.

Nogueira, A. M.; Machado, J. C.; Carneiro, F.; Reis, C. A.; Gött, P.; Sobrinho-Simões, M. (1999): Patterns of expression of trefoil peptides and mucins in gastric polyps with and without malignant transformation. In: *The Journal of pathology* 187 (5), S. 541–548. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199904)187:5<541::AID-PATH283>3.0.CO;2-9.

North, S. A.; Graham, K.; Bodnar, D.; Venner, P. (2006): A pilot study of the liposomal MUC1 vaccine BLP25 in prostate specific antigen failures after radical prostatectomy. In: *The Journal of urology* 176 (1), S. 91–95. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00494-0.

O'Connor, J. C.; Julian, J.; Lim, S. D.; Carson, D. D. (2005): MUC1 expression in human prostate cancer cell lines and primary tumors. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 8 (1), S. 36–44. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500762.

Oderda, Marco; Diamand, Romain; Albisinni, Simone; Callaris, Giorgio; Carbone, Antonio; Falcone, Marco et al. (2020): Indications for and complications of pelvic lymph node dissection in prostate cancer: accuracy of available nomograms for the prediction of lymph node invasion. In: *BJU international*. DOI: 10.1111/bju.15220.

Ogata, Sho; Shimizu, Ken; Tominaga, Susumu; Nakanishi, Kuniaki (2017): Immunohistochemical study of mucins in human intestinal spirochetosis. In: *Human pathology* 62, S. 126–133. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.01.013.

Ohashi, Ryuji; Hayama, Ayako; Yanagihara, Keiko; Yamashita, Koji; Sakatani, Takashi; Takei, Hiroyuki; Naito, Zenya (2016): Prognostic significance of mucin expression profiles in breast carcinoma with signet ring cells: a clinicopathological study. In: *Diagnostic pathology* 11 (1), S. 131. DOI: 10.1186/s13000-016-0584-1.

Ohe, Miki; Yokose, Tomoyuki; Sakuma, Yuji; Osanai, Sachie; Hasegawa, Chikako; Washimi, Kota et al. (2011): Stromal micropapillary pattern predominant lung adenocarcinoma--a report of two cases. In: *Diagnostic pathology* 6, S. 92. DOI: 10.1186/1746-1596-6-92.

Ohike, Nobuyuki; Kim, Grace E.; Tajiri, Takuma; Krasinskas, Alyssa; Basturk, Olca; Coban, Ipek et al. (2010): Intra-ampullary papillary-tubular neoplasm (IAPN): characterization of tumoral intraepithelial neoplasia occurring within the ampulla: a clinicopathologic analysis of 82 cases. In: *The American journal of surgical pathology* 34 (12), S. 1731–1748. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f8ff05.

Ohuchida, Kenoki; Mizumoto, Kazuhiro; Yamada, Daisuke; Fujii, Kei; Ishikawa, Nami; Konomi, Hiroyuki et al. (2006): Quantitative analysis of MUC1 and MUC5AC mRNA in pancreatic juice for preoperative diagnosis of pancreatic cancer. In: *Int. J. Cancer* 118 (2), S. 405–411. DOI: 10.1002/ijc.21317.

Okada, Toshiyuki; Masuda, Norihiro; Fukai, Yasuyuki; Shimura, Tatsuo; Nishida, Yasuji; Hosouchi, Yasuo et al. (2006): Immunohistochemical expression of 14-3-3 sigma protein in intraductal papillary-mucinous tumor and invasive ductal carcinoma of the pancreas. In: *Anticancer research* 26 (4B), S. 3105–3110.

Oral, Onur; Unverdi, Hatice; Kumcu, Emrah; Turkbey, Duygu; Dogan, Serdar; Hucumenoglu, Sema (2020): Associations between the expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) and clinicopathologic parameters of human breast carcinomas. In: *Indian J Pathol Microbiol* 63 (4), S. 551. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_637_18.

Ordóñez, Nelson G (2013): Broad-spectrum immunohistochemical epithelial markers: a review. In: *Human pathology* 44 (7), S. 1195–1215. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.11.016.

Ordóñez, Nelson G. (2003): The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. In: *The American journal of surgical pathology* 27 (8), S. 1031–1051. DOI: 10.1097/0000478-200308000-00001.

Ottaiano, Alessandro; Scala, Stefania; Normanno, Nicola; Botti, Gerardo; Tatangelo, Fabiana; Di Mauro, Annabella et al. (2020): Prognostic and Predictive Role of CXCR4 Chemokine Receptor 4 in Metastatic Colorectal Cancer Patients. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 28 (10), S. 755–760. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000828.

Pallesen, L. T.; Andersen, M. H.; Nielsen, R. L.; Berglund, L.; Petersen, T. E.; Rasmussen, L. K.; Rasmussen, J. T. (2001): Purification of MUC1 from bovine milk-fat globules and characterization of a corresponding full-length cDNA clone. In: *Journal of dairy science* 84 (12), S. 2591–2598. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(01)74713-3.

Pantuck, Allan J.; van Ophoven, Arndt; Gitlitz, Barbara J.; Tso, Cho-Lea; Acres, Bruce; Squiban, Patrick et al. (2004): Phase I trial of antigen-specific gene therapy using a recombinant vaccinia virus encoding MUC-1 and IL-2 in MUC-1-positive patients with advanced prostate cancer. In: *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)* 27 (3), S. 240–253. DOI: 10.1097/00002371-200405000-00009.

Papachristofilou, Alexandros; Hipp, Madeleine M.; Klinkhardt, Ute; Früh, Martin; Sebastian, Martin; Weiss, Christian et al. (2019): Phase Ib evaluation of a self-adjuvanted protamine formulated mRNA-based active cancer immunotherapy, BI1361849 (CV9202), combined with local radiation treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. In: *Journal for immunotherapy of cancer* 7 (1), S. 38. DOI: 10.1186/s40425-019-0520-5.

Park, So Yeon; Lee, Hee Eun; Li, Hailun; Shipitsin, Michail; Gelman, Rebecca; Polyak, Kornelia (2010): Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 16 (3), S. 876–887. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1532.

Parmley, R. R.; Gendler, S. J. (1998): Cystic fibrosis mice lacking Muc1 have reduced amounts of intestinal mucus. In: *The Journal of clinical investigation* 102 (10), S. 1798–1806. DOI: 10.1172/JCI3820.

Parrino, Janie; McCurdy, Lewis H.; Larkin, Brenda D.; Gordon, Ingelise J.; Rucker, Steven E.; Enama, Mary E. et al. (2007): Safety, immunogenicity and efficacy of modified vaccinia Ankara (MVA) against Dryvax challenge in vaccinia-naïve and vaccinia-immune individuals. In: *Vaccine* 25 (8), S. 1513–1525. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.10.047.

Pecher, Gabriele; Häring, Arnt; Kaiser, Lothar; Thiel, Eckhard (2002): Mucin gene (MUC1) transfected dendritic cells as vaccine: results of a phase I/II clinical trial. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 51 (11-12), S. 669–673. DOI: 10.1007/s00262-002-0317-z.

Pelaseyed, Thaher; Zäch, Michael; Petersson, Asa C.; Svensson, Frida; Johansson, Denny G. A.; Hansson, Gunnar C. (2013): Unfolding dynamics of the mucin SEA domain probed by force spectroscopy suggest that it acts as a cell-protective device. In: *The FEBS journal* 280 (6), S. 1491–1501. DOI: 10.1111/febs.12144.

Perez, Rodrigo Oliva; Bresciani, Bárbara Helou; Bresciani, Cláudio; Proscurshim, Igor; Kiss, Desiderio; Gama-Rodrigues, Joaquim et al. (2008): Mucinous colorectal adenocarcinoma: influence of mucin expression (Muc1, 2 and 5) on clinico-pathological features and prognosis. In: *International journal of colorectal disease* 23 (8), S. 757–765. DOI: 10.1007/s00384-008-0486-0.

Perret, Anne Gentil; Clemencon, Alix; Li, Guorong; Tostain, Jacques; Peoc'h, Michel (2008): Differential expression of prognostic markers in histological subtypes of papillary renal cell carcinoma. In: *BJU international* 102 (2), S. 183–187. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07605.x.

Pesch, Beate; Casjens, Swaantje; Stricker, Ingo; Westerwick, Daniela; Taeger, Dirk; Rabstein, Sylvia et al. (2012): NOTCH1, HIF1A and other cancer-related proteins in lung tissue from uranium miners--variation by occupational exposure and subtype of lung cancer. In: *PloS one* 7 (9), e45305. DOI: 10.1371/journal.pone.0045305.

Piessen, G.; Wacrenier, A.; Briez, N.; Triboulet, J-P; van Seuning, I.; Mariette, C. (2009): Clinical impact of MUC1 and MUC4 expression in Barrett-associated oesophageal adenocarcinoma. In: *Journal of clinical pathology* 62 (12), S. 1144–1146. DOI: 10.1136/jcp.2008.060780.

Pillai, Krishna; Pourgholami, Mohammad H.; Chua, Terence C.; Morris, David L. (2013): MUC1 has prognostic significance in malignant peritoneal mesothelioma. In: *The International journal of biological markers* 28 (3), S. 303–312. DOI: 10.5301/jbm.5000038.

Pimental, R. A.; Julian, J.; Gendler, S. J.; Carson, D. D. (1996): Synthesis and intracellular trafficking of Muc-1 and mucins by polarized mouse uterine epithelial cells. In: *The Journal of biological chemistry* 271 (45), S. 28128–28137. DOI: 10.1074/jbc.271.45.28128.

Pinkus, G. S.; Kurtin, P. J. (1985): Epithelial membrane antigen--a diagnostic discriminant in surgical pathology: immunohistochemical profile in epithelial, mesenchymal, and hematopoietic neoplasms using paraffin sections and monoclonal antibodies. In: *Human pathology* 16 (9), S. 929–940. DOI: 10.1016/s0046-8177(85)80132-5.

Pinto, Rita; Carvalho, Ana S.; Conze, Tim; Magalhães, Ana; Picco, Gianfranco; Burchell, Joy M. et al. (2012): Identification of new cancer biomarkers based on aberrant mucin glycoforms by in situ proximity ligation. In: *Journal of cellular and molecular medicine* 16 (7), S. 1474–1484. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01436.x.

Pinto-de-Sousa, João; David, Leonor; Reis, Celso A.; Gomes, Raquel; Silva, Liliana; Pimenta, Amadeu (2002): Mucins MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 expression in the evaluation of differentiation and clinico-biological behaviour of gastric carcinoma. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 440 (3), S. 304–310. DOI: 10.1007/s00428-001-0548-y.

Quoix, Elisabeth; Lena, Hervé; Losonczy, Gyorgy; Forget, Frédéric; Chouaid, Christos; Papai, Zsolt et al. (2016): TG4010 immunotherapy and first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (TIME): results from the phase 2b part of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. In: *The Lancet Oncology* 17 (2), S. 212–223. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00483-0.

Quoix, Elisabeth; Ramlau, Rodryg; Westeel, Virginie; Papai, Zsolt; Madroszyk, Anne; Riviere, Alain et al. (2011): Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial. In: *The Lancet. Oncology* 12 (12), S. 1125–1133. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70259-5.

Rabassa, Martin E.; Larrain, Marina T. Isla; Lacunza, Ezequiel; Cermignani, Luciano; Alberdi, Cecilio G.; Demichelis, Sandra O. et al. (2015): Nuclear localization of MUC1 extracellular domain in breast, head and neck, and colon cancer. In: *The International journal of biological markers* 30 (3), e294-300. DOI: 10.5301/jbm.5000147.

Rabassa, Martín E.; Croce, María V.; Pereyra, Adrián; Segal-Eiras, Amada (2006): MUC1 expression and anti-MUC1 serum immune response in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a multivariate analysis. In: *BMC cancer* 6, S. 253. DOI: 10.1186/1471-2407-6-253.

Rabiau, Nadege; Dechelotte, Pierre; Guy, Laurent; Satih, Samir; Bosviel, Remy; Fontana, Luc et al. (2009): Immunohistochemical staining of mucin 1 in prostate tissues. In: *In vivo (Athens, Greece)* 23 (2), S. 203–207.

Rahn, Jennifer J.; Chow, Jeffrey W.; Horne, Garnet J.; Mah, Brian K.; Emerman, Joanne T.; Hoffman, Pat; Hugh, Judith C. (2005): MUC1 mediates transendothelial migration in vitro by ligating endothelial cell ICAM-1. In: *Clinical & experimental metastasis* 22 (6), S. 475–483. DOI: 10.1007/s10585-005-3098-x.

Raina, Deepak; Kosugi, Michio; Ahmad, Rehan; Panchamoorthy, Govind; Rajabi, Hasan; Alam, Maroof et al. (2011): Dependence on the MUC1-C oncoprotein in non-small cell lung cancer cells. In: *Molecular cancer therapeutics* 10 (5), S. 806–816. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-1050.

- Rajabi, H.; Alam, M.; Takahashi, H.; Kharbanda, A.; Guha, M.; Ahmad, R.; Kufe, D. (2014): MUC1-C oncoprotein activates the ZEB1/miR-200c regulatory loop and epithelial-mesenchymal transition. In: *Oncogene* 33 (13), S. 1680–1689. DOI: 10.1038/onc.2013.114.
- Rajabi, Hasan; Kufe, Donald (2017): MUC1-C Oncoprotein Integrates a Program of EMT, Epigenetic Reprogramming and Immune Evasion in Human Carcinomas. In: *Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer* 1868 (1), S. 117–122. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.03.003.
- Rajapakshe, R. M. A. R.; Pallegama, R. W.; Jayasooriya, P. R.; Siriwardena, B. S. M. S.; Attygalla, A. M.; Hewapathirana, S. et al. (2015): A retrospective analysis to determine factors contributing to the survival of patients with oral squamous cell carcinoma. In: *Cancer epidemiology* 39 (3), S. 360–366. DOI: 10.1016/j.canep.2015.02.011.
- Rakha, Emad A.; Boyce, Richard W. G.; Abd El-Rehim, Dalia; Kurien, Thomas; Green, Andrew R.; Paish, Emma C. et al. (2005): Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC and MUC6) and their prognostic significance in human breast cancer. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 18 (10), S. 1295–1304. DOI: 10.1038/modpathol.3800445.
- Ramanathan, Ramesh K.; Lee, Kenneth M.; McKolanis, John; Hitbold, Elizabeth; Schraut, Wolfgang; Moser, Arthur J. et al. (2005): Phase I study of a MUC1 vaccine composed of different doses of MUC1 peptide with SB-AS2 adjuvant in resected and locally advanced pancreatic cancer. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 54 (3), S. 254–264. DOI: 10.1007/s00262-004-0581-1.
- Ramlau, Rodryg; Quoix, Elisabeth; Rolski, Janusz; Pless, Miklos; Lena, Herve; Lévy, Eric et al. (2008): A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-II2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV Non-small cell lung cancer. In: *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 3 (7), S. 735–744. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31817c6b4f.
- Rassidakis, George Z.; Goy, Andre; Medeiros, L. Jeffrey; Jiang, Yunfang; Thomaidis, Athanasios; Remache, Yvonne et al. (2003): Prognostic significance of MUC-1 expression in systemic anaplastic large cell lymphoma. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 9 (6), S. 2213–2220.
- Reis, C. A.; David, L.; Seixas, M.; Burchell, J.; Sobrinho-Simões, M. (1998): Expression of fully and under-glycosylated forms of MUC1 mucin in gastric carcinoma. In: *Int. J. Cancer* 79 (4), S. 402–410. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19980821)79:4<402::aid-ijc16>3.0.co;2-6.
- Remy-Ziller, Christelle; Thioudellet, Christine; Hortelano, Julie; Gantzer, Murielle; Nourtier, Virginie; Claudepierre, Marie-Christine et al. (2018): Sequential administration of MVA-based vaccines and PD-1/PD-L1-blocking antibodies confers measurable benefits on tumor growth and survival: Preclinical studies with MVA-βGal and MVA-MUC1 (TG4010) in a murine tumor model. In: *Human vaccines & immunotherapeutics* 14 (1), S. 140–145. DOI: 10.1080/21645515.2017.1373921.
- Ren, Jian; Li, Yongqing; Kufe, Donald (2002): Protein kinase C delta regulates function of the DF3/MUC1 carcinoma antigen in beta-catenin signaling. In: *The Journal of biological chemistry* 277 (20), S. 17616–17622. DOI: 10.1074/jbc.M200436200.
- Renaud, Florence; Gnemmi, Viviane; Devos, Patrick; Aubert, Sébastien; Crépin, Michel; Coppin, Lucie et al. (2014): MUC1 expression in papillary thyroid carcinoma is associated

with BRAF mutation and lymph node metastasis; the latter is the most important risk factor of relapse. In: *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 24 (9), S. 1375–1384. DOI: 10.1089/thy.2013.0594.

Retterspitz, Monika F.; Mönig, Stefan P.; Schreckenberger, Stephanie; Schneider, Paul M.; Hölscher, Arnulf H.; Dienes, Hans P.; Baldus, Stephan E. (2010): Expression of {beta}-catenin, MUC1 and c-met in diffuse-type gastric carcinomas: correlations with tumour progression and prognosis. In: *Anticancer research* 30 (11), S. 4635–4641.

Richman, Carol M.; Denardo, Sally J.; O'Donnell, Robert T.; Yuan, Aina; Shen, Sui; Goldstein, Desiree S. et al. (2005): High-dose radioimmunotherapy combined with fixed, low-dose paclitaxel in metastatic prostate and breast cancer by using a MUC-1 monoclonal antibody, m170, linked to indium-111/yttrium-90 via a cathepsin cleavable linker with cyclosporine to prevent human anti-mouse antibody. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 11 (16), S. 5920–5927. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0211.

Robert Koch-Institut; Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. (Hg.) (2019): Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Aufl. Berlin.

Rochlitz, Christoph; Figlin, Robert; Squiban, Patrick; Salzberg, Marc; Pless, Miklos; Herrmann, Richard et al. (2003): Phase I immunotherapy with a modified vaccinia virus (MVA) expressing human MUC1 as antigen-specific immunotherapy in patients with MUC1-positive advanced cancer. In: *The journal of gene medicine* 5 (8), S. 690–699. DOI: 10.1002/jgm.397.

Rong, Yefei; Qin, Xia; Jin, Dayong; Lou, Wenhui; Wu, Lili; Wang, Dansong et al. (2012): A phase I pilot trial of MUC1-peptide-pulsed dendritic cells in the treatment of advanced pancreatic cancer. In: *Clinical and experimental medicine* 12 (3), S. 173–180. DOI: 10.1007/s10238-011-0159-0.

Rossmann, Eva; Österborg, Anders; Löfvenberg, Eva; Choudhury, Aniruddha; Forssmann, Ulf; Heydebreck, Anja von et al. (2014): Mucin 1-specific active cancer immunotherapy with tecemotide (L-BLP25) in patients with multiple myeloma: an exploratory study. In: *Human vaccines & immunotherapeutics* 10 (11), S. 3394–3408. DOI: 10.4161/hv.29918.

Rubin, Mark A.; Dunn, Rodney; Strawderman, Myla; Pienta, Kenneth J. (2002): Tissue microarray sampling strategy for prostate cancer biomarker analysis. In: *The American journal of surgical pathology* 26 (3), S. 312–319. DOI: 10.1097/00000478-200203000-00004.

Ruiz, Christian; Seibt, Silvia; Al Kuraya, Khawla; Siraj, Abdul K.; Mirlacher, Martina; Schraml, Peter et al. (2006): Tissue microarrays for comparing molecular features with proliferation activity in breast cancer. In: *Int. J. Cancer* 118 (9), S. 2190–2194. DOI: 10.1002/ijc.21581.

Saitou, M.; Goto, M.; Horinouchi, M.; Tamada, S.; Nagata, K.; Hamada, T. et al. (2005): MUC4 expression is a novel prognostic factor in patients with invasive ductal carcinoma of the pancreas. In: *Journal of clinical pathology* 58 (8), S. 845–852. DOI: 10.1136/jcp.2004.023572.

Sangoi, Ankur R.; Higgins, John P.; Rouse, Robert V.; Schneider, Anne G.; McKenney, Jesse K. (2009): Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact. In: *Modern pathology : an official journal of the United*

States and Canadian Academy of Pathology, Inc 22 (5), S. 660–667. DOI: 10.1038/modpathol.2009.16.

Sasaki, M.; Nakanuma, Y. (1994): Expression of mucin core protein of mammary type in primary liver cancer. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 20 (5), S. 1192–1197.

Sasaki, M.; Nakanuma, Y.; Kim, Y. S. (1996): Characterization of apomucin expression in intrahepatic cholangiocarcinomas and their precursor lesions: an immunohistochemical study. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 24 (5), S. 1074–1078. DOI: 10.1002/hep.510240516.

Sauter, Guido (2010): Representativity of TMA studies. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 664, S. 27–35. DOI: 10.1007/978-1-60761-806-5_3.

Scheid, Elizabeth; Major, Pierre; Bergeron, Alain; Finn, Olivera J.; Salter, Russell D.; Eady, Robin et al. (2016): Tn-MUC1 DC Vaccination of Rhesus Macaques and a Phase I/II Trial in Patients with Nonmetastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. In: *Cancer immunology research* 4 (10), S. 881–892. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0189.

Schlomm, Thorsten; Iwers, Liv; Kirstein, Patrick; Jessen, Birte; Köllermann, Jens; Minner, Sarah et al. (2008): Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 21 (11), S. 1371–1378. DOI: 10.1038/modpathol.2008.104.

Scholl, S. M.; Balloul, J. M.; Le Goc, G.; Bizouarne, N.; Schatz, C.; Kieny, M. P. et al. (2000): Recombinant vaccinia virus encoding human MUC1 and IL2 as immunotherapy in patients with breast cancer. In: *Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997)* 23 (5), S. 570–580. DOI: 10.1097/00002371-200009000-00007.

Schroeder, Joyce A.; Adriance, Melissa C.; Thompson, Melissa C.; Camenisch, Todd D.; Gendler, Sandra J. (2003): MUC1 alters beta-catenin-dependent tumor formation and promotes cellular invasion. In: *Oncogene* 22 (9), S. 1324–1332. DOI: 10.1038/sj.onc.1206291.

Schut, I. C.; Waterfall, P. M.; Ross, M.; O'Sullivan, C.; Miller, W. R.; Habib, F. K.; Bayne, C. W. (2003): MUC1 expression, splice variant and short form transcription (MUC1/Z, MUC1/Y) in prostate cell lines and tissue. In: *BJU international* 91 (3), S. 278–283. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.03062.x.

Severi, Gianluca; FitzGerald, Liesel M.; Muller, David C.; Pedersen, John; Longano, Anthony; Southey, Melissa C. et al. (2014): A three-protein biomarker panel assessed in diagnostic tissue predicts death from prostate cancer for men with localized disease. In: *Cancer medicine* 3 (5), S. 1266–1274. DOI: 10.1002/cam4.281.

Sharma, Pranshuta; Trivedi, Priti; Shah, Manoj J. (2014): Evaluation of central nervous system metastases with immunohistochemistry correlation. In: *Indian J Pathol Microbiol* 57 (3), S. 376–379. DOI: 10.4103/0377-4929.138719.

Shi, Chanjuan; Merchant, Nipun; Newsome, Guy; Goldenberg, David M.; Gold, David V. (2014): Differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis by PAM4 immunohistochemistry. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 138 (2), S. 220–228. DOI: 10.5858/arpa.2013-0056-OA.

Shi, Gao-Na; Zhang, Chuang-Nian; Xu, Rong; Niu, Jin-Feng; Song, Hui-Juan; Zhang, Xiu-Yuan et al. (2017): Enhanced antitumor immunity by targeting dendritic cells with tumor cell lysate-loaded chitosan nanoparticles vaccine. In: *Biomaterials* 113, S. 191–202. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.047.

- Shia, Jinru; Agaram, Narasimhan P.; Olgac, Semra; Cobanov, Brando; Adsay, Volkan; Klimstra, David S. (2014): Adenocarcinoma of the minor duodenal papilla and its precursor lesions: a clinical and pathologic study. In: *The American journal of surgical pathology* 38 (4), S. 526–533. DOI: 10.1097/PAS.000000000000123.
- Shibahara, Hiroaki; Tamada, Shugo; Higashi, Michiyo; Goto, Masamichi; Batra, Surinder K.; Hollingsworth, Michael A. et al. (2004): MUC4 is a novel prognostic factor of intrahepatic cholangiocarcinoma-mass forming type. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 39 (1), S. 220–229. DOI: 10.1002/hep.20031.
- Shibuya, Makoto; Kondo, Fukuo; Sano, Keiji; Takada, Tadahiro; Asano, Takehide (2011): Immunohistochemical study of hepatocyte, cholangiocyte and stem cell markers of hepatocellular carcinoma. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences* 18 (4), S. 537–543. DOI: 10.1007/s00534-010-0365-2.
- Shimokata, K.; Totani, Y.; Nakanishi, K.; Yamamoto, M.; Hasegawa, Y.; Kawatsu, H. et al. (1988): Diagnostic value of cancer antigen 15-3 (CA15-3) detected by monoclonal antibodies (115D8 and DF3) in exudative pleural effusions. In: *The European respiratory journal* 1 (4), S. 341–344.
- Shin, D. M.; Charuruks, N.; Lippman, S. M.; Lee, J. J.; Ro, J. Y.; Hong, W. K.; Hittelman, W. N. (2001): p53 protein accumulation and genomic instability in head and neck multistep tumorigenesis. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 10 (6), S. 603–609.
- Sideras, K.; Bots, S. J.; Biermann, K.; Sprengers, D.; Polak, W. G.; IJzermans, J. N. M. et al. (2015): Tumour antigen expression in hepatocellular carcinoma in a low-endemic western area. In: *British journal of cancer* 112 (12), S. 1911–1920. DOI: 10.1038/bjc.2015.92.
- Sierzega, Marek; Młynarski, Damian; Tomaszewska, Romana; Kulig, Jan (2016): Semiquantitative immunohistochemistry for mucin (MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5AC, and MUC6) profiling of pancreatic ductal cell adenocarcinoma improves diagnostic and prognostic performance. In: *Histopathology* 69 (4), S. 582–591. DOI: 10.1111/his.12994.
- Simon, Ronald; Mirlacher, Martina; Sauter, Guido (2004): Tissue microarrays. In: *BioTechniques* 36 (1), S. 98–105. DOI: 10.2144/04361RV01.
- Singh, Ajay P.; Chauhan, Subhash C.; Bafna, Sangeeta; Johansson, Sonny L.; Smith, Lynette M.; Moniaux, Nicolas et al. (2006): Aberrant expression of transmembrane mucins, MUC1 and MUC4, in human prostate carcinomas. In: *The Prostate* 66 (4), S. 421–429. DOI: 10.1002/pros.20372.
- Singh, Pankaj K.; Wen, Yunfei; Swanson, Benjamin J.; Shanmugam, Kandavel; Kazlauskas, Andrius; Cerny, Ronald L. et al. (2007): Platelet-derived growth factor receptor beta-mediated phosphorylation of MUC1 enhances invasiveness in pancreatic adenocarcinoma cells. In: *Cancer research* 67 (11), S. 5201–5210. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4647.
- Situ, Dongrong; Wang, Jian; Ma, Yun; Zhu, Zhihua; Hu, Yi; Long, Hao; Rong, Tiehua (2011): Expression and prognostic relevance of MUC1 in stage IB non-small cell lung cancer. In: *Medical oncology (Northwood, London, England)* 28 Suppl 1, S596-604. DOI: 10.1007/s12032-010-9752-4.

Sivridis, E.; Giatromanolaki, A.; Koukourakis, M. I.; Georgiou, L.; Anastasiadis, P. (2002): Patterns of episialin/MUC1 expression in endometrial carcinomas and prognostic relevance. In: *Histopathology* 40 (1), S. 92–100. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01316.x.

Sloane, J. P.; Ormerod, M. G. (1981): Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. In: *Cancer* 47 (7), S. 1786–1795. DOI: 10.1002/1097-0142(19810401)47:7<1786::aid-cncr2820470711>3.0.co;2-8.

Slovin, Susan F.; Ragupathi, Govind; Fernandez, Celina; Diani, Meghan; Jefferson, Matthew P.; Wilton, Andrew et al. (2007): A polyvalent vaccine for high-risk prostate patients: "are more antigens better?". In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 56 (12), S. 1921–1930. DOI: 10.1007/s00262-007-0335-y.

Solatycka, Alicja; Owczarek, Tomasz; Piller, Friedrich; Piller, Véronique; Pula, Bartosz; Wojciech, Lukasz et al. (2012): MUC1 in human and murine mammary carcinoma cells decreases the expression of core 2 β 1,6-N-acetylglucosaminyltransferase and β -galactoside α 2,3-sialyltransferase. In: *Glycobiology* 22 (8), S. 1042–1054. DOI: 10.1093/glycob/cws075.

Solcia, Enrico; Klersy, Catherine; Vanoli, Alessandro; Grillo, Federica; Manca, Rachele; Tava, Francesca et al. (2013): The contribution of cell phenotype to the behavior of gastric cancer. In: *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association* 16 (4), S. 462–471. DOI: 10.1007/s10120-012-0208-8.

Sonzogni, Angelica; Bianchi, Fabrizio; Fabbri, Alessandra; Cossa, Mara; Rossi, Giulio; Cavazza, Alberto et al. (2017): Pulmonary adenocarcinoma with mucin production modulates phenotype according to common genetic traits: a reappraisal of mucinous adenocarcinoma and colloid adenocarcinoma. In: *The journal of pathology. Clinical research* 3 (2), S. 139–152. DOI: 10.1002/cjp2.67.

Sopha, Sabrina C.; Gopal, Purva; Merchant, Nipun B.; Revetta, Frank L.; Gold, David V.; Washington, Kay; Shi, Chanjuan (2013): Diagnostic and therapeutic implications of a novel immunohistochemical panel detecting duodenal mucosal invasion by pancreatic ductal adenocarcinoma. In: *International journal of clinical and experimental pathology* 6 (11), S. 2476–2486.

Spicer, A. P.; Rowse, G. J.; Lidner, T. K.; Gendler, S. J. (1995): Delayed mammary tumor progression in Muc-1 null mice. In: *The Journal of biological chemistry* 270 (50), S. 30093–30101. DOI: 10.1074/jbc.270.50.30093.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hg.) (2020): Sterbefälle durch Krebs insgesamt 2018. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-krebs-insgesamt.html>, zuletzt aktualisiert am 19.05.2020, zuletzt geprüft am 20.11.2020.

Sterlacci, William; Fiegl, Michael; Veits, Lothar; Tzankov, Alexandar (2018): Diagnostic and prognostic impact of mucin 1-6 expression in non-small cell lung cancer. In: *Indian J Pathol Microbiol* 61 (2), S. 187–191. DOI: 10.4103/IJPM.IJPM_678_17.

Stojnev, Slavica; Ristic-Petrovic, Ana; Velickovic, Ljubinka Jankovic; Krstic, Miljan; Bogdanovic, Dragan; Khanh, Do Throng et al. (2014): Prognostic significance of mucin expression in urothelial bladder cancer. In: *International journal of clinical and experimental pathology* 7 (8), S. 4945–4958.

Su, Xue-Ying; Wang, Wei-Ya; Li, Jin-Nan; Liao, Dian-Ying; Wu, Wei-Lu; Li, Gan-Di (2015): Immunohistochemical differentiation between type B3 thymomas and thymic squamous cell carcinomas. In: *International journal of clinical and experimental pathology* 8 (5), S. 5354–5362.

Sugiki, Takaaki; Yamamoto, Masakazu; Aruga, Atsushi; Takasaki, Ken; Nakano, Masayuki (2004): Immunohistological evaluation of single small hepatocellular carcinoma with negative staining of monoclonal antibody Hepatocyte Paraffin 1. In: *Journal of surgical oncology* 88 (2), S. 104–107. DOI: 10.1002/jso.20144.

Suh, Kyung-Suk; Chang, Seong-Hwan; Lee, Hyuk-Joon; Roh, Hye Rin; Kim, Seong Hoon; Lee, Kuhn Uk (2002): Clinical outcomes and apomucin expression of intrahepatic cholangiocarcinoma according to gross morphology. In: *Journal of the American College of Surgeons* 195 (6), S. 782–789. DOI: 10.1016/s1072-7515(02)01343-1.

Sukswai, Narittee; Khoury, Joseph D. (2019): Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection. In: *Current hematologic malignancy reports* 14 (5), S. 368–375. DOI: 10.1007/s11899-019-00533-9.

Sul, Joohee; Blumenthal, Gideon M.; Jiang, Xiaoping; He, Kun; Keegan, Patricia; Pazdur, Richard (2016): FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Whose Tumors Express Programmed Death-Ligand 1. In: *The oncologist* 21 (5), S. 643–650. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0498.

Sun, Yanwu; Wu, Xuejing; Zhang, Yiyi; Lin, Huiming; Lu, Xingrong; Huang, Ying; Chi, Pan (2019): Pathological complete response may underestimate distant metastasis in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery: Incidence, metastatic pattern, and risk factors. In: *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 45 (7), S. 1225–1231. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.005.

Sun, Zhi-Gang; Yu, Li; Gao, Wei; Wang, Zhou; Zhu, Liang-Ming (2018): Clinical and prognostic significance of MUC1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma after radical resection. In: *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 24 (3), S. 165–170. DOI: 10.4103/sjg.SJG_420_17.

Swallow, D. M.; Gendler, S.; Griffiths, B.; Kearney, A.; Povey, S.; Sheer, D. et al. (1987): The hypervariable gene locus PUM, which codes for the tumour associated epithelial mucins, is located on chromosome 1, within the region 1q21-24. In: *Annals of human genetics* 51 (4), S. 289–294. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1987.tb01063.x.

Swerdlow, Steven H. (2008): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours, 2).

Tajiri, Takuma; Tate, Genshu; Inagaki, Tomoko; Kunimura, Toshiaki; Inoue, Kazuaki; Mitsuya, Toshiyuki et al. (2005): Intraductal tubular neoplasms of the pancreas: histogenesis and differentiation. In: *Pancreas* 30 (2), S. 115–121. DOI: 10.1097/01.mpa.0000148513.69873.4b.

Tajiri, Takuma; Tate, Genshu; Kunimura, Toshiaki; Inoue, Kazuaki; Mitsuya, Toshiyuki; Yoshida, Makoto; Morohosh, Toshio (2004): Histologic and immunohistochemical comparison of intraductal tubular carcinoma, intraductal papillary-mucinous carcinoma,

and ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: *Pancreas* 29 (2), S. 116–122. DOI: 10.1097/00006676-200408000-00006.

Takashi, M.; Murase, T.; Kinjo, T.; Mitsuya, H.; Nagura, H. (1987): Epithelial membrane antigen as an immunohistochemical marker for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. In: *Urologia internationalis* 42 (3), S. 170–175. DOI: 10.1159/000281888.

Taki, Chiaki; Kitajima, Shinichi; Sueyoshi, Kazunobu; Yonezawa, Suguru; Tanaka, Sadao; Sakoda, Koro et al. (2002): MUC1 mucin expression in follicular dendritic cells and lymphoepithelial lesions of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. In: *Pathology international* 52 (11), S. 691–701. DOI: 10.1046/j.1440-1827.2002.01411.x.

Tamada, Shugo; Shibahara, Hiroaki; Higashi, Michiyo; Goto, Masamichi; Batra, Surinder K.; Imai, Kohzoh; Yonezawa, Suguru (2006): MUC4 is a novel prognostic factor of extrahepatic bile duct carcinoma. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (14 Pt 1), S. 4257–4264. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2814.

Tang, Wei; Guo, Qian; Qu, Xianjun; Inagaki, Yoshinori; Seyama, Yasuji; Midorikawa, Yutaka et al. (2007): KL-6 mucin is a useful immunohistochemical marker for cholangiocarcinoma. In: *Oncology reports* 17 (4), S. 737–741.

Tavassoli, Fattaneh A.; Devilee, Peter (2003): Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours, Volume 5. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Taylor-Papadimitriou, J.; Peterson, J. A.; Arklie, J.; Burchell, J.; Ceriani, R. L.; Bodmer, W. F. (1981): Monoclonal antibodies to epithelium-specific components of the human milk fat globule membrane: production and reaction with cells in culture. In: *International journal of cancer* 28 (1), S. 17–21. DOI: 10.1002/ijc.2910280104.

Terada, T.; Nakanuma, Y. (1996): Expression of mucin carbohydrate antigens (T, Tn and sialyl Tn) and MUC-1 gene product in intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. In: *American journal of clinical pathology* 105 (5), S. 613–620. DOI: 10.1093/ajcp/105.5.613.

Terada, T.; Ohta, T.; Sasaki, M.; Nakanuma, Y.; Kim, Y. S. (1996): Expression of MUC apomucins in normal pancreas and pancreatic tumours. In: *The Journal of pathology* 180 (2), S. 160–165. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199610)180:2<160::AID-PATH625>3.0.CO;2-A.

Terada, Tadashi (2013): An immunohistochemical study of primary signet-ring cell carcinoma of the stomach and colorectum: II. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in normal mucosa and in 42 cases. In: *International journal of clinical and experimental pathology* 6 (4), S. 613–621.

Terris, Benoît; Dubois, Sylvie; Buisine, Marie-Pierre; Sauvanet, Alain; Ruzniewski, Philippe; Aubert, Jean-Pierre et al. (2002): Mucin gene expression in intraductal papillary-mucinous pancreatic tumours and related lesions. In: *The Journal of pathology* 197 (5), S. 632–637. DOI: 10.1002/path.1146.

Teruya-Feldstein, Julie; Donnelly, Gerard B.; Goy, Andre; Hegde, Abhijith; Nanjangud, Gouri; Qin, Jing et al. (2003): MUC-1 mucin protein expression in B-cell lymphomas. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 11 (1), S. 28–32. DOI: 10.1097/00129039-200303000-00005.

- Thathiah, Amantha; Brayman, Melissa; Dharmaraj, Neeraja; Julian, JoAnne J.; Lagow, Errin L.; Carson, Daniel D. (2004): Tumor necrosis factor alpha stimulates MUC1 synthesis and ectodomain release in a human uterine epithelial cell line. In: *Endocrinology* 145 (9), S. 4192–4203. DOI: 10.1210/en.2004-0399.
- Thomas, P.; Battifora, H. (1987): Keratins versus epithelial membrane antigen in tumor diagnosis: an immunohistochemical comparison of five monoclonal antibodies. In: *Human pathology* 18 (7), S. 728–734. DOI: 10.1016/s0046-8177(87)80244-7.
- Tian, E.; Hagen, Kelly G. ten (2009): Recent insights into the biological roles of mucin-type O-glycosylation. In: *Glycoconjugate journal* 26 (3), S. 325–334. DOI: 10.1007/s10719-008-9162-4.
- Togami, Shinichi; Nomoto, Mitsuharu; Higashi, Michiyo; Goto, Masamichi; Yonezawa, Suguru; Tsuji, Takahiro et al. (2010): Expression of mucin antigens (MUC1 and MUC16) as a prognostic factor for mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. In: *The journal of obstetrics and gynaecology research* 36 (3), S. 588–597. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01221.x.
- Torhorst, J.; Bucher, C.; Kononen, J.; Haas, P.; Zuber, M.; Köchli, O. R. et al. (2001): Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. In: *The American journal of pathology* 159 (6), S. 2249–2256. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63075-1.
- Traven, Ana; Huang, David C.S; Lithgow, Trevor (2004): Protein hijacking. In: *Cancer Cell* 5 (2), S. 107–108. DOI: 10.1016/S1535-6108(04)00029-7.
- Troyer, Dean A.; Jamaspishvili, Tamara; Wei, Wei; Feng, Ziding; Good, Jennifer; Hawley, Sarah et al. (2015): A multicenter study shows PTEN deletion is strongly associated with seminal vesicle involvement and extracapsular extension in localized prostate cancer. In: *The Prostate* 75 (11), S. 1206–1215. DOI: 10.1002/pros.23003.
- Truant, Stéphanie; Bruyneel, Erik; Gouyer, Valérie; Wever, Olivier de; Pruvot, François-René; Mareel, Mark; Huet, Guillemette (2003): Requirement of both mucins and proteoglycans in cell-cell dissociation and invasiveness of colon carcinoma HT-29 cells. In: *Int. J. Cancer* 104 (6), S. 683–694. DOI: 10.1002/ijc.11011.
- Tsuta, K.; Ishii, G.; Nitadori, J.; Murata, Y.; Kodama, T.; Nagai, K.; Ochiai, A. (2006): Comparison of the immunophenotypes of signet-ring cell carcinoma, solid adenocarcinoma with mucin production, and mucinous bronchioloalveolar carcinoma of the lung characterized by the presence of cytoplasmic mucin. In: *The Journal of pathology* 209 (1), S. 78–87. DOI: 10.1002/path.1947.
- Tsutsumida, Hideaki; Goto, Masamichi; Kitajima, Shinichi; Kubota, Ichiro; Hirotsu, Yasunobu; Wakimoto, Joeji et al. (2007): MUC4 expression correlates with poor prognosis in small-sized lung adenocarcinoma. In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 55 (2), S. 195–203. DOI: 10.1016/j.lungcan.2006.10.013.
- Ueda, Michio; Miura, Yasuhiko; Kunihiro, Osamu; Ishikawa, Takashi; Ichikawa, Yasushi; Endo, Itaru et al. (2005): MUC1 overexpression is the most reliable marker of invasive carcinoma in intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT). In: *Hepato-gastroenterology* 52 (62), S. 398–403.
- Uehara, F.; Yonezawa, S.; Sato, E.; Ohba, N. (1997): Glycopathological study of eyelid tumors and pseudotumors. In: *Japanese journal of ophthalmology* 41 (6), S. 362–369. DOI: 10.1016/s0021-5155(97)00075-0.

- Uehara, Fumiyuki; Ohba, Norio (2002): MUC1 and sialoglycan expression associated with cytotoxic T lymphocyte infiltration in eyelid malignant tumors. In: *Japanese journal of ophthalmology* 46 (3), S. 237–243. DOI: 10.1016/s0021-5155(02)00472-0.
- Uhlén, Mathias; Fagerberg, Linn; Hallström, Björn M.; Lindskog, Cecilia; Oksvold, Per; Mardinoglu, Adil et al. (2015): Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. In: *Science (New York, N.Y.)* 347 (6220), S. 1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
- van der Vegt, B.; Roos, M. A. J. de; Peterse, J. L.; Patriarca, C.; Hilken, J.; Bock, G. H. de; Wesseling, J. (2007): The expression pattern of MUC1 (EMA) is related to tumour characteristics and clinical outcome of invasive ductal breast carcinoma. In: *Histopathology* 51 (3), S. 322–335. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02757.x.
- van Elssen, Catharina H. M. J.; Frings, Peter W. H.; Bot, Freek J.; van de Vijver, Koen K.; Huls, Mariska B.; Meek, Bob et al. (2010): Expression of aberrantly glycosylated Mucin-1 in ovarian cancer. In: *Histopathology* 57 (4), S. 597–606. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03667.x.
- Varela, Juan Carlos; Atkinson, Carl; Woolson, Robert; Keane, Thomas E.; Tomlinson, Stephen (2008): Upregulated expression of complement inhibitory proteins on bladder cancer cells and anti-MUC1 antibody immune selection. In: *Int. J. Cancer* 123 (6), S. 1357–1363. DOI: 10.1002/ijc.23676.
- Vassilaros, Stamatis; Tsibanis, Anastasios; Tsikkinis, Annivas; Pietersz, Geoffrey A.; McKenzie, Ian F. C.; Apostolopoulos, Vasso (2013): Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1. In: *Immunotherapy* 5 (11), S. 1177–1182. DOI: 10.2217/imt.13.126.
- Verdú, Montse; Román, Ruth; Calvo, Miquel; Rodón, Natàlia; García, Beatriz; González, Marta et al. (2011): Clinicopathological and molecular characterization of colorectal micropapillary carcinoma. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 24 (5), S. 729–738. DOI: 10.1038/modpathol.2011.1.
- Vgenopoulou, Stephanie; Lazaris, Andreas C.; Markopoulos, Christos; Boltetsou, Evmorfia; Kyriakou, Vassiliki; Kavantzias, Nikolaos et al. (2003): Immunohistochemical evaluation of immune response in invasive ductal breast cancer of not-otherwise-specified type. In: *Breast (Edinburgh, Scotland)* 12 (3), S. 172–178. DOI: 10.1016/s0960-9776(03)00004-3.
- Walsh, M. D.; Hohn, B. G.; Thong, W.; Devine, P. L.; Gardiner, R. A.; Samaratunga, M. L.; McGuckin, M. A. (1994): Mucin expression by transitional cell carcinomas of the bladder. In: *British journal of urology* 73 (3), S. 256–262. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1994.tb07514.x.
- Wandall, H. H.; Hassan, H.; Mirgorodskaya, E.; Kristensen, A. K.; Roepstorff, P.; Bennett, E. P. et al. (1997): Substrate specificities of three members of the human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase family, GalNAc-T1, -T2, and -T3. In: *The Journal of biological chemistry* 272 (38), S. 23503–23514. DOI: 10.1074/jbc.272.38.23503.
- Wang, Hai-Yue; Li, Zhong-Wu; Sun, Wei; Yang, Xin; Zhou, Li-Xin; Huang, Xiao-Zheng et al. (2019a): Automated quantification of Ki-67 index associates with pathologic grade of pulmonary neuroendocrine tumors. In: *Chinese medical journal* 132 (5), S. 551–561. DOI: 10.1097/CM9.000000000000109.

- Wang, Jaw-Yuan; Chang, Chiao-Tang; Hsieh, Jan-Sing; Lee, Li-Wei; Huang, Tsung-Jen; Chai, Chee-Yin; Lin, Shiu-Ru (2003): Role of MUC1 and MUC5AC expressions as prognostic indicators in gastric carcinomas. In: *Journal of surgical oncology* 83 (4), S. 253–260. DOI: 10.1002/jso.10222.
- Wang, Jayson; El-Bahrawy, Mona A. (2014): Expression profile of mucins in ovarian mucinous tumors: distinguishing primary ovarian from metastatic tumors. In: *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 33 (2), S. 166–175. DOI: 10.1097/PGP.0b013e318288b384.
- Wang, Li; Ma, Jie; Liu, Fenghua; Yu, Qingkai; Chu, Guangmin; Perkins, Alan C.; Li, Yong (2007): Expression of MUC1 in primary and metastatic human epithelial ovarian cancer and its therapeutic significance. In: *Gynecologic oncology* 105 (3), S. 695–702. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.02.004.
- Wang, R-Q; Fang, D-C (2003): Alterations of MUC1 and MUC3 expression in gastric carcinoma: relevance to patient clinicopathological features. In: *Journal of clinical pathology* 56 (5), S. 378–384. DOI: 10.1136/jcp.56.5.378.
- Wang, Shuncong; Liu, Yewei; Feng, Yuanbo; Zhang, Jian; Swinnen, Johan; Li, Yue; Ni, Yicheng (2019b): A Review on Curability of Cancers: More Efforts for Novel Therapeutic Options Are Needed. In: *Cancers* 11 (11). DOI: 10.3390/cancers11111782.
- Wei, Xiaolong; Xu, Hai; Kufe, Donald (2005): Human MUC1 oncoprotein regulates p53-responsive gene transcription in the genotoxic stress response. In: *Cancer Cell* 7 (2), S. 167–178. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.01.008.
- Weissenbacher, Tobias; Hirte, Eva; Kuhn, Christina; Janni, Wolfgang; Mayr, Doris; Karsten, Uwe et al. (2013): Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: differences in the expression of E-cadherin suggest differences in tumor biology. In: *BMC cancer* 13, S. 361. DOI: 10.1186/1471-2407-13-361.
- Westdorp, Harm; Creemers, Jeroen H. A.; van Oort, Inge M.; Schreiber, Gerty; Gorris, Mark A. J.; Mehra, Niven et al. (2019): Blood-derived dendritic cell vaccinations induce immune responses that correlate with clinical outcome in patients with chemo-naive castration-resistant prostate cancer. In: *Journal for immunotherapy of cancer* 7 (1), S. 302. DOI: 10.1186/s40425-019-0787-6.
- Westgaard, Arne; Schjøberg, Aasa R.; Cvancarova, Milada; Eide, Tor J.; Clausen, Ole Petter F.; Gladhaug, Ivar P. (2009): Differentiation markers in pancreatic head adenocarcinomas: MUC1 and MUC4 expression indicates poor prognosis in pancreatobiliary differentiated tumours. In: *Histopathology* 54 (3), S. 337–347. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03227.x.
- Wierecky, J.; Mueller, M.; Brossart, P. (2006a): Dendritic cell-based cancer immunotherapy targeting MUC-1. In: *Cancer immunology, immunotherapy : CII* 55 (1), S. 63–67. DOI: 10.1007/s00262-005-0673-6.
- Wierecky, Jan; Müller, Martin R.; Wirths, Stefan; Halder-Oehler, Edith; Dörfel, Daniela; Schmidt, Susanne M. et al. (2006b): Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. In: *Cancer research* 66 (11), S. 5910–5918. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3905.
- Wiest, Irmi; Alexiou, Christoph; Friese, Klaus; Betz, Peter; Tübel, Jutta; Goletz, Steffen et al. (2016): Expression of the Tumor-associated Mucin 1 Epitope Analyzed with the

Humanized PankoMab-GEX™ Antibody in Malignant and Normal Tissues of the Head and Neck. In: *Anticancer research* 36 (6), S. 3179–3184.

Wilkie, Scott; Picco, Gianfranco; Foster, Julie; Davies, David M.; Julien, Sylvain; Cooper, Lucienne et al. (2008): Retargeting of human T cells to tumor-associated MUC1: the evolution of a chimeric antigen receptor. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 180 (7), S. 4901–4909. DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.4901.

Williams, J. H.; Mephram, B. L.; Wright, D. H. (1997): Tissue preparation for immunocytochemistry. In: *Journal of clinical pathology* 50 (5), S. 422–428. DOI: 10.1136/jcp.50.5.422.

Winn, Brody; Tavares, Rosemarie; Fanion, Jacqueline; Noble, Lelia; Gao, John; Sabo, Edmond; Resnick, Murray B. (2009): Differentiating the undifferentiated: immunohistochemical profile of medullary carcinoma of the colon with an emphasis on intestinal differentiation. In: *Human pathology* 40 (3), S. 398–404. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.08.014.

Winter, Jordan M.; Tang, Laura H.; Klimstra, David S.; Brennan, Murray F.; Brody, Jonathan R.; Rocha, Flavio G. et al. (2012): A novel survival-based tissue microarray of pancreatic cancer validates MUC1 and mesothelin as biomarkers. In: *PloS one* 7 (7), e40157. DOI: 10.1371/journal.pone.0040157.

Woenckhaus, Matthias; Merk, Johannes; Stoehr, Robert; Schaeper, Frank; Gaumann, Andreas; Wiebe, Karsten et al. (2008): Prognostic value of FHIT, CTNNB1, and MUC1 expression in non-small cell lung cancer. In: *Human pathology* 39 (1), S. 126–136. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.05.027.

Wong, Nicholas; Major, Pierre; Kapoor, Anil; Wei, Fengxiang; Yan, Judy; Aziz, Tariq et al. (2016): Amplification of MUC1 in prostate cancer metastasis and CRPC development. In: *Oncotarget* 7 (50), S. 83115–83133. DOI: 10.18632/oncotarget.13073.

Wreesmann, Volkert B.; Sieczka, Elizabeth M.; Socci, Nicholas D.; Hezel, Michael; Belbin, Thomas J.; Childs, Geoffrey et al. (2004): Genome-wide profiling of papillary thyroid cancer identifies MUC1 as an independent prognostic marker. In: *Cancer research* 64 (11), S. 3780–3789. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-1460.

Wright, Stephen E.; Rewers-Felkins, Kathleen A.; Quinlin, Imelda S.; Phillips, Catherine A.; Townsend, Mary; Philip, Ramila et al. (2009): Tumor burden influences cytotoxic T cell development in metastatic breast cancer patients--a phase I/II study. In: *Immunological investigations* 38 (8), S. 820–838. DOI: 10.3109/08820130903278089.

Xiong, Z. F.; Shi, J.; Fu, Z. H.; Wan, H. P.; Tu, L. X. (2017): Phenotypic classification of gastric signet ring cell carcinoma and its relationship with K-ras mutation. In: *Genetics and molecular research : GMR* 16 (2). DOI: 10.4238/gmr16029181.

Xu, Huanli; Inagaki, Yoshinori; Seyama, Yasuji; Hasegawa, Kiyoshi; Sugawara, Yasuhiko; Du, Guanhua et al. (2011): Expression of KL-6/MUC1 in pancreatic ductal carcinoma and its potential relationship with β -catenin in tumor progression. In: *Life sciences* 88 (23-24), S. 1063–1069. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.03.021.

Xu, Huan-Li; Zhao, Xin; Zhang, Ke-Ming; Tang, Wei; Kokudo, Norihiro (2014): Inhibition of KL-6/MUC1 glycosylation limits aggressive progression of pancreatic cancer. In: *World journal of gastroenterology* 20 (34), S. 12171–12181. DOI: 10.3748/wjg.v20.i34.12171.

- Xu, Qian; Yuan, Yuan; Sun, Li-Ping; Gong, Yue-Hua; Xu, Ying; Yu, Xiu-Wen et al. (2009a): Risk of gastric cancer is associated with the MUC1 568 A/G polymorphism. In: *International journal of oncology* 35 (6), S. 1313–1320. DOI: 10.3892/ijo_00000449.
- Xu, Y.; Kimura, N.; Yoshida, R.; Lin, H.; Yoshinaga, K. (2001): Immunohistochemical study of Muc1, Muc2 and human gastric mucin in breast carcinoma: relationship with prognostic factors. In: *Oncology reports* 8 (5), S. 1177–1182. DOI: 10.3892/or.8.5.1177.
- Xu, Ye; Zhang, Liang; Hu, Gengxi (2009b): Potential application of alternatively glycosylated serum MUC1 and MUC5AC in gastric cancer diagnosis. In: *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization* 37 (1), S. 18–25. DOI: 10.1016/j.biologicals.2008.08.002.
- Yamaguchi, Yoshiyuki; Ohta, Koji; Kawabuchi, Yoshiharu; Ohshita, Akiko; Okita, Riki; Okawaki, Makoto et al. (2005): Feasibility study of adoptive immunotherapy for metastatic lung tumors using peptide-pulsed dendritic cell-activated killer (PDAK) cells. In: *Anticancer research* 25 (3c), S. 2407–2415.
- Yang, H. S.; Tamayo, R.; Almonte, M.; Horten, B.; DaSilva, M.; Gangi, M. et al. (2012): Clinical significance of MUC1, MUC2 and CK17 expression patterns for diagnosis of pancreatobiliary carcinoma. In: *Biotechnic & histochemistry : official publication of the Biological Stain Commission* 87 (2), S. 126–132. DOI: 10.3109/10520295.2011.570276.
- Yeh, Ta-Sen; Tseng, Jeng-Hwei; Chen, Tse-Ching; Liu, Nai-Jen; Chiu, Cheng-Tang; Jan, Yi-Yin; Chen, Miin-Fu (2005): Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth-type and its precursor lesions. In: *Hepatology (Baltimore, Md.)* 42 (3), S. 657–664. DOI: 10.1002/hep.20837.
- Yonezawa, Suguru; Goto, Masamichi; Yamada, Norishige; Higashi, Michiyo; Nomoto, Mitsuharu (2008): Expression profiles of MUC1, MUC2, and MUC4 mucins in human neoplasms and their relationship with biological behavior. In: *Proteomics* 8 (16), S. 3329–3341. DOI: 10.1002/pmic.200800040.
- Yonezawa, Suguru; Higashi, Michiyo; Yamada, Norishige; Yokoyama, Seiya; Kitamoto, Sho; Kitajima, Shinichi; Goto, Masamichi (2011): Mucins in human neoplasms: clinical pathology, gene expression and diagnostic application. In: *Pathology international* 61 (12), S. 697–716. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02734.x.
- Yonezawa, Suguru; Nakamura, Akiko; Horinouchi, Michiko; Sato, Eiichi (2002): The expression of several types of mucin is related to the biological behavior of pancreatic neoplasms. In: *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 9 (3), S. 328–341. DOI: 10.1007/s005340200037.
- You, Fengtao; Jiang, Licui; Zhang, Bozhen; Lu, Qiang; Zhou, Qiao; Liao, Xiaoyang et al. (2016): Phase 1 clinical trial demonstrated that MUC1 positive metastatic seminal vesicle cancer can be effectively eradicated by modified Anti-MUC1 chimeric antigen receptor transduced T cells. In: *Science China. Life sciences* 59 (4), S. 386–397. DOI: 10.1007/s11427-016-5024-7.
- You, Jeng-Fu; Hsieh, Ling-Ling; Changchien, Chung Rong; Chen, Jinn-Shiun; Chen, Jim-Ray; Chiang, Jy-Ming et al. (2006): Inverse effects of mucin on survival of matched hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer patients. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12 (14 Pt 1), S. 4244–4250. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0202.

- Yousem, Samuel A. (2005): Pulmonary intestinal-type adenocarcinoma does not show enteric differentiation by immunohistochemical study. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 18 (6), S. 816–821. DOI: 10.1038/modpathol.3800358.
- Yu, Xiu-Wen; Rong, Wei; Xu, Feng-Lin; Xu, Guang-You; Sun, Yu-Rong; Feng, Mei-Yan (2007): Expression and clinical significance of Mucin and E-cadherin in colorectal tumors. In: *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer* 26 (11), S. 1204–1210.
- Yuan, Zhenglong; Wong, Sandy; Borrelli, Alexander; Chung, Maureen A. (2007): Down-regulation of MUC1 in cancer cells inhibits cell migration by promoting E-cadherin/catenin complex formation. In: *Biochemical and biophysical research communications* 362 (3), S. 740–746. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.08.074.
- Zanetti, Juliana Silva; Soave, Danilo Fiqueredo; Oliveira-Costa, João Paulo; da Silveira, Giórgia Gobbi; Ramalho, Leandra Náira Zambelli; Garcia, Sérgio Britto et al. (2011): The role of tumor hypoxia in MUC1-positive breast carcinomas. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 459 (4), S. 367–375. DOI: 10.1007/s00428-011-1142-6.
- Zen, Yoh; Britton, David; Mitra, Vikram; Pike, Ian; Sarker, Debashis; Itoh, Tomoo et al. (2014): Tubulin β -III: a novel immunohistochemical marker for intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma. In: *Histopathology* 65 (6), S. 784–792. DOI: 10.1111/his.12497.
- Zen, Yoh; Quaglia, Alberto; Heaton, Nigel; Rela, Mohamed; Portmann, Bernard (2011): Two distinct pathways of carcinogenesis in primary sclerosing cholangitis. In: *Histopathology* 59 (6), S. 1100–1110. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04048.x.
- Zen, Yoh; Sasaki, Motoko; Fujii, Takahiko; Chen, Tse-Ching; Chen, Miin-Fu; Yeh, Ta-Sen et al. (2006): Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct--an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. In: *Journal of hepatology* 44 (2), S. 350–358. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.025.
- Zhan, Xiang-xiang; Zhao, Bing; Diao, Chang; Cao, Yi; Cheng, Ruo-chuan (2015): Expression of MUC1 and CD176 (Thomsen-Friedenreich antigen) in papillary thyroid carcinomas. In: *Endocrine pathology* 26 (1), S. 21–26. DOI: 10.1007/s12022-015-9356-9.
- Zhang, DaoHai; Salto-Tellez, Manuel; Putti, Thomas Choudary; Do, Elaine; Koay, Evelyn Siew-Chuan (2003): Reliability of tissue microarrays in detecting protein expression and gene amplification in breast cancer. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 16 (1), S. 79–84. DOI: 10.1097/01.MP.0000047307.96344.93.
- Zhang, Jing; Liang, Zhiyong; Gao, Jie; Luo, Yufeng; Liu, Tonghua (2011): Pulmonary adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis. In: *Histopathology* 59 (6), S. 1204–1214. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04050.x.
- Zhang, Jing; Liang, Zhi-Yong; Luo, Yu-Feng; Wan, Jian-Wei; Cao, Jin-Ling; Liu, Tong-Hua (2009a): Pulmonary adenocarcinoma with micropapillary pattern: a clinicopathologic and immunohistochemical study. In: *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology* 38 (10), S. 651–656.

Zhang, Keming; Tang, Wei; Qu, Xianjun; Guo, Qian; Inagaki, Yoshinori; Seyama, Yasuji et al. (2009b): KL-6 mucin in metastatic liver cancer tissues from primary colorectal carcinoma. In: *Hepato-gastroenterology* 56 (93), S. 960–963.

Zhang, S.; Zhang, H. S.; Cordon-Cardo, C.; Ragupathi, G.; Livingston, P. O. (1998a): Selection of tumor antigens as targets for immune attack using immunohistochemistry: protein antigens. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 4 (11), S. 2669–2676.

Zhang, S.; Zhang, H. S.; Reuter, V. E.; Slovin, S. F.; Scher, H. I.; Livingston, P. O. (1998b): Expression of potential target antigens for immunotherapy on primary and metastatic prostate cancers. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 4 (2), S. 295–302.

Zhou, Qimin; Andersson, Roland; Hu, Dingyuan; Bauden, Monika; Kristl, Theresa; Sasor, Agata et al. (2019): Quantitative proteomics identifies brain acid soluble protein 1 (BASP1) as a prognostic biomarker candidate in pancreatic cancer tissue. In: *EBioMedicine* 43, S. 282–294. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.04.008.

Zhu, Bing; Rohan, Stephen M.; Lin, Xiaoqi (2020): Cytomorphology, immunoprofile, and management of renal oncocytic neoplasms. In: *Cancer cytopathology*. DOI: 10.1002/cncy.22330.

8. Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde im Jahr 2020 am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med Guido Sauter angefertigt. An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med Guido Sauter für die Möglichkeit, meine Promotionsarbeit in seinem Institut anfertigen zu dürfen und für die gute Betreuung während meiner Zeit am Institut für Pathologie. Außerdem möchte ich Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ronald Simon für die hervorragende wissenschaftliche Begleitung danken. Auch bei den Mitarbeiterinnen des TMA-Labors, allen voran Christina Möller-Koop, Melanie Witt und Maren Eisenberg, möchte ich mich für die Hilfe im und ums Labor bedanken.

Abschließend möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich im Rahmen der Dissertation unterstützt haben. Besonderer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mich auf dem Weg zur und durch die Dissertation begleitet haben.

9. Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: