

Aus dem Department für Diagnostische Labormedizin der
Universität Tübingen

Abteilung für Allgemeine und Molekulare Pathologie und
Pathologische Anatomie

**Einfluss histopathologischer Parameter auf die
Ausdehnungsdiagnostik des Duktalen Carcinoma in
situ in der Magnetresonanztomographie und
Mammographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Pawlowski, Johannes

2019

Dekan

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatterin:

Privatdozentin Dr. A. Staebler

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Ebinger

Tag der Disputation:

19.12.2018

Meinen Eltern

1. EINLEITUNG	1
1.1 DAS DUKTALE CARCINOMA IN SITU (DCIS)	1
1.3 HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2 (HER2)	6
1.4 DIAGNOSTISCHE MODALITÄTEN	8
1.5 ZIELE DER ARBEIT	10
2. MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 PATIENTINNEN KOLLEKTIV	11
2.2 RADIOLOGISCHE DATEN	13
2.3 MAKROSKOPISCHE BEARBEITUNG	14
2.4 MIKROSKOPISCHE BEARBEITUNG	16
2.4 IMMUNHISTOCHEMIE	23
2.5 STATISCHE AUSWERTUNG	26
3. ERGEBNISSE	27
3.1 MRT vs. Mx AUSDEHNUNGSGRÖßEN	27
3.2 EINFLUSS DER HISTOLOGIE AUF DIE AUSDEHNUNGSDIAGNOSTIK	28
3.3 EINFLUSS DES WACHSTUMS AUF DIE AUSDEHNUNGSDIAGNOSTIK	34
3.4 EINFLUSS DER IMMUNHISTOCHEMIE AUF DIE AUSDEHNUNGSDIAGNOSTIK	37
4. DISKUSSION	40
5. ZUSAMMENFASSUNG	43
6. TABELLENVERZEICHNIS	45
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	46
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	47
9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	54

1. Einleitung

1.1 Das Duktale Carcinoma in situ (DCIS)

Das DCIS gilt als fakultative Präkanzerose des Mammakarzinoms (Burstein et al., 2004), wobei man von einem Progressionsrisiko zu einem invasivem Karzinom von ca. 30–50% ausgeht (Lebeau, 2006).

Das DCIS definiert sich als eine intraluminale, neoplastische Proliferation von Epithelzellen mit zytologischen Merkmalen der Malignität, wobei die neoplastische Proliferation von einer intakten Myoepithelialschicht sowie Basalmembran vom Stroma abgegrenzt wird (Tavassoli F.A., 2003).

In Deutschland liegt die Inzidenz bei ca. 5500 Fällen pro Jahr (RKI, 2015). Das DCIS ist zu meist klinisch asymptomatisch und wird oft im Rahmen von Screening-Mammographien entdeckt (Virnig et al., 2010). Seit der Einführung von Mammographie-Screening Programmen stieg der Anteil von neudiagnostizierten DCIS von ca. 3-4% auf 20%. Dies ist auf die mammographisch detektierbaren Mikrokalzifikationen zurückzuführen, welche in einem großen Anteil der DCIS nachzuweisen sind (Ernster et al., 2002, Evans et al., 1994, Molloy et al., 1989).

Das DCIS nimmt seinen Ursprung in der terminalen-ductulo-lobulären Einheit wie Wellings und Mitarbeiter zeigen konnten (Wellings and Jensen, 1973). Somit ist das DCIS als segmentale Erkrankung zu sehen, welche mittels einer vollständigen Exzision (R0-Resektion) zu behandeln ist (S3-Leitlinie, 2017).

Dabei sollte ein minimaler Resektionsrand von 2mm vorhanden sein, wenn eine postoperative Radiotherapie erfolgt (Marinovich et al., 2016, NICE, 2016, Morrow et al., 2016, Gradishar et al., 2016).

Ist ein Resektionsrand von 10mm oder mehr gegeben, ist ein Vorteil für eine zusätzliche Radiotherapie für die Patientin nur geringfügig (Rudloff et al., 2010, Silverstein et al., 1999).

Neben der Radiatio ist auch eine adjuvante antihormonelle Therapie nach BET zur Reduktion des Rezidivrisikos möglich (Stuart et al., 2015).

Die aktuelle Studienlage besagt jedoch, dass diese der adjuvanten Radiatio unterlegen ist und keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben hat (Allred et al., 2012, Staley et al., 2012, Wapnir et al., 2011, Cuzick et al., 2011).

Eine Indikation für eine Staging-Untersuchung sowie eine Sentinel-Node Biopsie besteht in der Regel nicht, da es sich beim DCIS per Definition um eine suprabasale, intraepitheliale Neoplasie, ohne das Potential einer systemischen Metastasierung handelt (S3-Leitlinie, 2017).

Das DCIS sollte nicht als einzelne Entität gesehen werden, sondern viel eher als eine heterogene Gruppe von Neoplasien, die sich in Zelltyp, Wachstumsmuster, Malignitätsgrad und Molekularbiologie unterscheidet (Leonard and Swain, 2004).

Aufgrund der morphologischen Heterogenität gibt es viele verschiedene pathologische Klassifikationen für das DCIS. Ältere Klassifikationen richten sich nach dem Wachstumsmuster und unterteilen das DCIS in comedo, cribriform, micropapillär, solid und Mischtyp. Neuere Einteilung basieren hauptsächlich auf der Differenzierung und teilen das DCIS in drei Gruppen ein: high-grade DCIS (hoher Kernmalignitätsgrad), intermediate-grade-DCIS (mittlerer Kerngrad) und low-grade-DCIS (niedriger Kerngrad) (Pinder, 2010).

Dabei geht man aufgrund molekularer Untersuchungen eher nicht von einer Progression von low- zu high-grade Karzinomen - im Sinne eines Dedifferenzierungsprozesses - aus, sondern eher von einer distinkten Entwicklung über zwei verschiedene molekularbiologische Pathways (Buerger et al., 1999, Roylance et al., 2002, O'Connell et al., 1998, Farabegoli et al., 2002).

Low-grade DCIS tendieren eher nicht zu invasiven Wachstum bzw. in seltenen Fällen, während high-grade DCIS eine aggressivere Tumorbiologie aufweisen mit einem häufigerem und schnelleren Übergang in ein invasives Adenokarzinom (Lagios, 1995, Allred et al., 1994, Silverstein et al., 1995, Schnitt and Connolly, 1997, Fisher et al., 1999).

In Deutschland richtet man sich bei der pathomorphologischen Gutachtung nach dem Grading der WHO-Klassifikation. Der Kerngrad wird gemäß der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia von 1997 bestimmt (Committee, 1997). Darüber hinaus sollte im Bericht vermerkt werden, ob komedoartige Nekrosen vorhanden sind (S3-Leitlinie, 2017).

Tabelle 1: Nukleäres Grading des DCIS nach der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia vom 1997 (Committee, 1997)

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	monoton und isomorph	1,5–2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkern-durchmesser	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	selten
2 Intermediär	Weder Kerngrad 1 noch 3				
3 Hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkern-durchmesser	gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	prominent, häufig multipel	evtl. auffällig

Tabelle 2 Grading des DCIS gemäß WHO: Lakhani, S.R., et al., WHO Classification of Tumours of the Breast. 4 ed. 2012, Lyon: IARC Press.

Grad	Zytologie/Kerngrad	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low Grade	kleine, monomorphe Zellen, geringer Kerngrad (KG 1) mit uniformen Kernen, regulärem Chromatinmuster, unauffälligen Nukleolen	-/+	Oft psammomatös	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate Grade	Geringe bis moderate Zellgrößen- und formvariabilität, intermediärer Kerngrad (KG 2) mit variabel grobem Chromatin, prominenten Nukleolen	-/+	Psammomatös oder amorph	solide, kribriform, mikropapillär
High Grade	hochgradige Zellatypien, hoher Kerngrad (KG 3) mit pleomorphen Kernen, grobem, verklumptem Chromatin und prominenten Nukleolen	+/-	amorph	eine Zellschicht, mikropapillär, kribriform oder solide

Daneben existiert auch die Van Nuys Klassifikation. Dabei handelt es sich um eine prognostische Klassifikation des DCIS, das einen hohen Kerngrad mit dem Vorhandensein von Komedonekrosen kombiniert, um somit auf ein erhöhtes Rezidiv Risiko zu schließen. Folglich ergeben sich drei Gruppen: 1. Non-high-grade DCIS ohne Komedonekrosen, 2. Non-high-grade DCIS mit Komedonekrosen und 3. High-grade DCIS mit oder ohne Komedonekrosen (Silverstein et al., 1995).

Der Van Nuys Prognose Index ergibt sich anhand der vier Parameter - Tumorgröße, Absetzungsrand, Alter der Patientin und pathologische Klassifikation - und dient der Abschätzung der Rezidivrate und kann somit als Richtlinie zur Therapieentscheidung genutzt werden (Silverstein, 2003).

Patientinnen mit einem niedrigen Score von 4, 5 oder 6 (vgl. Tabelle 1) sollten nur mittels Exzision behandelt werden und profitieren nicht von einer Bestrahlung. Bei mittleren Werten von 7, 8 und 9 sollte eine Nachbestrahlung oder Reexzision bei einem Exzisionsrand unter 10 mm empfohlen werden. Patientinnen mit einem hohen Score von 10, 11, 12 weisen auch mit Strahlentherapie sehr hohe Rezidivraten auf, sodass sich eine Mastektomie empfiehlt (Silverstein, 2003).

Tabelle 3: The USC/Van Nuys Prognostic Index scoring system

Score	1	2	3
Size (mm)	≤15	16-40	≥41
Margin width (mm)	>10	1-9	<1
Pathologic classification	Non high grade without necrosis	Non high grade with necrosis	High grade with or without necrosis
Age (yr)	>60	40-60	<40

1.3 Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

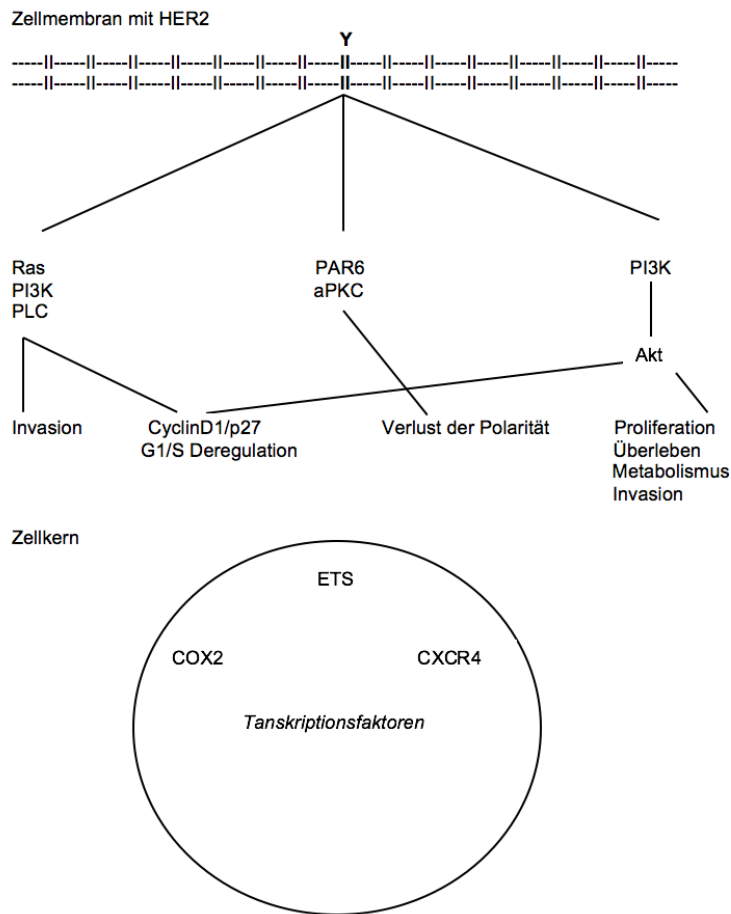
Bezüglich des histomorphologischen Einflusses auf die bildgebenden Verfahren sollte insbesondere der Einfluss der Überexpression von HER2, auf die Ausdehnungsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Mammographie (Mx) in dieser Studie vergleichend evaluiert werden.

HER2 wurde zum ersten Mal in den frühen 1980er Jahren beschrieben (Slamon et al., 1989). Dieser wird in 20-30% der invasiven Mammakarzinome überexprimiert und gehört zur Gruppe der epidermalen Wachstumsfaktorezeptoren (EGF-Rezeptoren: HER1, HER2, HER3 und HER4), welche die Proliferation, Differenzierung, Adhäsion, Migration sowie viele andere zelluläre Prozesse beeinflussen (Hudis, 2007, Yarden, 2001).

Eine pathologische Aktivierung ist mit der Karzinogenese vieler Tumore assoziiert und geht beim Mammakarzinom mit erhöhter Tumoraggressivität und schlechterer Prognose einher. HER2 ist der Zielrezeptor der Therapie mittels des humanisierten monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Cho et al., 2003).

Der Rezeptor besteht aus drei Segmenten: Einem extrazellulären Segment, einer Liganden-Bindungsstelle, das Signale aus der extrazellulären Matrix entgegennimmt, einem mittlerem Segment, das den transmembranösen Teil bildet und die Information durch die Membran weiterleitet und einem intrazellulärem Segment, das aus einer Tyrosinkinase besteht, welche eine zyttoplasmatische Signalkaskade in den Zellkern aktiviert. Die Bindung eines Liganden an die extrazelluläre Domäne führt zur Dimerisierung und Transphosphorylierung der intrazellulären Domäne – dies löst somit zahlreiche second-messenger-Signalwege aus (Moasser, 2007).

Diese Kaskaden können zur Transkription von Genen führen, welche die Zellproliferation und das Überleben der Zelle beeinflussen. Bekannte molekulare Signalwege, die in diesen Prozessen involviert sind, ist die Mitogen-aktivierte Protein Kinase-Kaskade, die Phosphatidylinositol 3-Kinase, die Phospholipase C γ , und die Protein Kinase C (Roy and Perez, 2009).



- Ras = Rat sarcoma (G-Protein)
- PI3K = Phospho-Inositid-3-Kinase
- PLC = Phospholipase C
- PAR6 = partition protein 6
- aPKC = atypical Protein Kinase C
- Akt = serine/threonine-specific protein
- COX2 = cyclooxygenase-2
- ETS = E26 transformation specific
- CXCR4 = CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4

Abbildung 1: HER2 getriggerte molekulare Signalkaskade.

(Modifiziert von „The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis.“ Mark M. Moasser)

Im Gegensatz zum invasiven Mammakarzinom ist die Datenlage bei HER2 Überexpression bei DCIS als prognostischer Faktor für eine Transformation

in ein invasives Karzinom nicht eindeutig, jedoch zeigen Studien, dass eine Überexpression mit einer erhöhten unkontrollierten Proliferation von in situ Karzinomen einhergehen könnte (Daoud et al., 2016).

1.4 Diagnostische Modalitäten

Aufgrund des zumeist asymptomatischen klinischen Verhaltens des DCIS, wird das DCIS zumeist nur radiologisch entdeckt. In den meisten Fällen lässt sich das DCIS mammographisch aufgrund von Mikrokalzifikationen diagnostizieren (Barreau et al., 2005).

Ca. 80% der DCIS weisen keine Symptome auf, während nur 20% der DCIS sich klinisch bemerkbar machen (Virnig et al., 2010), daher werden DCIS mit zunehmender Häufigkeit im Mammographiescreening entdeckt.

In Deutschland gilt die Empfehlung für Frauen zwischen dem 50-69 Lebensjahr an nationalen Mammographie Screening Programmen teilzunehmen, da die Mammographie die einzige Methode mit gesicherter Reduktion der Mammakarzinom mortalität ist – für andere bildgebende Modalitäten (MRT, Sonographie, Tomosynthese) ergibt die aktuelle Studienlage keine ausreichende Evidenz bezüglich der Reduktion der Mortalität (S3-Leitlinie, 2017, Broeders et al., 2012, Bleyer and Welch, 2012, Helvie et al., 2014, Siu and Force, 2016). Randomisierte Studien zeigen eine Mortalitätssenkung für die Mammographie von 20% - unabhängig vom Alter - auf (Lauby-Secretan et al., 2015, Myers et al., 2015, Pace and Keating, 2014, Nelson et al., 2016).

Laut aktueller Leitlinie (Dezember 2017) stehen hinsichtlich der Diagnostik des Mammakarzinoms, die klinische Untersuchung, die Mammographie, die Sonographie sowie letztlich die perkutane Biopsie im Vordergrund. Die KM-MRT ist als ergänzende Modalität zu sehen, wenn die konventionelle Diagnostik nicht ausreichend zur Diagnosesicherung führt.

In folgenden Situationen wird die MRT ergänzend empfohlen:

- "Z.n. perkutaner Biopsie mit benignem Ergebnis aber unzureichender radiologisch- pathologischer Korrelation
- Suspekter Tastbefund ohne ausreichendes Korrelat in Mammographie und Sonographie
- Suspekte Befunde in Mammographie oder Sonographie, bei denen eine perkutane Biopsie nicht sinnvoll durchführbar ist (z.B. Herd nur in einer Ebene abgrenzbar, Herd auf Grund der Lage einer perkutanen Biopsie nicht zugänglich, multiple gleichartige suspekter Herde)" (S3-Leitlinie, 2017)

In Hinblick auf das präoperative Tumorstaging liegt derzeit keine Rechtfertigung zur routinemäßigen Einsatz von KM-MRT vor (Fancellu et al., 2015, Houssami et al., 2013, Plana et al., 2012) .

Jedoch kann in folgenden Fällen eine zusätzliche MRT erwogen werden:

- "unklare lokoregionäre Ausbreitung nach der konventionellen Diagnostik
- lobuläres Karzinom
- hohes genetisches bzw. familiäres Erkrankungsrisiko
- junge prämenopausale Patientinnen
- geplante Teilbrustbestrahlung" (S3-Leitlinie, 2017)

Die Indikation einer zusätzlichen MRT-Untersuchung sollte in einer multidisziplinären Konferenz unter Berücksichtigung aller Aspekte evaluiert werden.

1.5 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist zu evaluieren, inwiefern histologische Parameter die Genauigkeit der Ausdehnungsdiagnostik von Duktalen Carcinoma in situ mittels Mx und MRT beeinflussen, um Subgruppen von Patientinnen näher zu definieren, welche besonders von einer MRT profitieren. Insbesondere die Überexpression von HER2 und dessen Einfluss auf die bildgebenden Verfahren sollte Gegenstand dieser Arbeit sein.

Da die MRT nicht als Standarddiagnostik gilt, jedoch neuere Studien einen signifikanten Vorteil der MRT gegenüber der Mx zeigen, stellten wir uns die Frage, ob und bei welchen histologischen Parametern sich der größte Vorteil der MRT gegenüber der Mx zeigt. Diese Ergebnisse könnten zu einer Verbesserung der individualisierten präoperativen Indikation für eine Größenausmessung des DCIS durch MRT beitragen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientinnen Kollektiv

Die retrospektive Studie basiert auf einem Patientinnen Kollektiv des Brustzentrums des Universitätsklinikums Tübingen, ein interdisziplinäres Zentrum, das sich aus den Fachbereichen Gynäkologie, Radiologie, Pathologie, Onkologie und Radioonkologie zusammensetzt.

Es handelt sich dabei um eine konsekutive Serie von Patientinnen aus einer 3 - jährigen Periode zwischen 2009 und 2012. Teilnahme Kriterien sind zum einen, eine histologische Diagnose eines reinen DCIS ohne Nachweis eines infiltrierenden Karzinoms. Patientinnen mit DCIS jedoch mit Mikroinfiltration wurden ausgeschlossen. Zum zweiten muss sowohl eine Mx als auch eine präoperative MRT vorliegen. Patientinnen mit unvollständiger präoperativer Bildgebung (keine Mx oder keine MRT) wurden ausgeschlossen. Als drittes Kriterium gilt eine in domo durchgeführte Segmentresektion bzw. Mastektomie.

Patientinnen die nicht operiert wurden oder die Operation in einem auswärtigen Hause durchgeführt wurde, wurden von der retrospektiven Analyse ausgeschlossen. Patienten männlichen Geschlechts wurden auch ausgeschlossen. In die Studie eingeschlossen, wurden die ersten 100 konsekutiven Patientinnen aus dem Studienzeitraum, welche die angegebenen Kriterien erfüllten. Das Durchschnittsalter lag bei 56,2 Jahren (Range: 30–80 Jahre).

Die Patientinnen Daten (Geburtsdatum, Seite der Läsion, Diagnosedatum, Alter bei Diagnose, DIN Klassifikation, Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus) wurden aus dem Pathologie-Informationen-System entnommen.

Sämtliche histologische Schnitte betreffend der Patientinnen wurden aus dem Archiv des pathologischen Instituts bezogen und in erneuter mikroskopischer Begutachtung hinsichtlich der Histologie, des Wachstums und zusätzlicher Kriterien erneut evaluiert. In einem zweiten Schritt wurden die Fälle durch Frau PD Dr. Staebler wiederholt begutachtet. Bei diskrepanten Befunden wurde nach

Diskussion des Falles ein Konsensus angestrebt. Bezüglich der Histologie legten wir den Kerngrad, Subtypen und den Zelltypen fest. Hinsichtlich des Wachstums unterschieden wir die makroskopische Fokalität und das mikroskopische Ausbreitungsmusters (fokal, diffus, fleckig), als auch den Nachweis von Läppchenkanzerisierung durch das DCIS. Zusätzlich bestimmten wir das Vorhandensein von Komedonekrosen, Mikrokalk und Entzündung. Für die Evaluation der HER2 Expression in Bezug auf den Einfluss der MRT, identifizierten wir Präparate mit hohem Tumoranteil und suchten den entsprechenden Tumorblock für eine HER2 immunhistochemische Färbung heraus. Hinsichtlich histologischer und immunhistochemischer Eigenschaften ergab sich folgende Aufteilung der Patientinnen:

Tabelle 4: Zusammensetzung des Studienkollektivs, aufgeschlüsselt nach histomorphologischen und immunhistochemischen Parametern

Histologische Parameter		Wachstums Parameter		Immunhistochemische Parameter	
Kerngrad		Fokalität		Estrogenrezeptor	
1	7	bifokal	2	negativ	29
2	34	multifokal	4	positiv	71
3	59	multizentrisch	18	Progesteronrezeptor	
Subtyp		unifokal	76	negativ	44
Cribriform	36	Wachstumsmuster		positiv	56
fläte type	1	diffus	43	HER2	
in SA	1	fokal	40	positiv	46
Mikropapillär	22	fleckig	17	negativ	40
Papillär	2	Läppchenkanzerisierung			
Solid	38	Ja	10		
Zelltyp		Nein	90		
Apokrin	20	Komedonekrosen			
Klar	9	Ja	24		
Muzinös	1	Nein	76		
NST	70				
		Mikrokalk			
		Ja	30		
		Nein	70		
		Entzündung			
		0	29		
		1	30		
		2	18		
		3	23		

2.2 Radiologische Daten

Für alle 100 DCIS Fälle lagen sowohl eine mammographische als auch eine magnetresonanztomographische Bildgebung vor. Zwei Radiologen legten retrospektiv eine Konsensus Größe der DCIS fest. Die MRT und mammographische Größenausmessungen teilte man in Bezug auf die pathologische Größenausmessung in drei Kategorien ein. Stimmt die radiologische Messung mit der pathologischen Ausmessung mit einer Differenz unterhalb oder gleich 10mm überein, gilt die Läsion als exakt. Wurde das DCIS durch die Bildgebung mit einer Abweichung von dem Operationspräparat von über 10mm angegeben, gilt die Läsion als überschätzt, ist das in situ Karzinom wiederum um mehr als 10mm zu klein geschätzt worden, gilt es laut dem hier bestimmten Cut-off als unterschätzt. Der Mittelwert beträgt 39,6mm, der Median 32,5mm, die range 1,5-130mm, bei insgesamt 53 Segment Resektaten und 47 Mastektomien.

2.3 Makroskopische Bearbeitung

Die Bearbeitung der Segmente/Exzidate bei Patientinnen mit DCIS stellt zumeist eine höhere Herausforderung an den Pathologen dar, als bei invasiven duktalem Karzinomen, da das DCIS meist makroskopisch nicht vom Restgewebe zu unterscheiden ist. Darüber hinaus muss eine Mikroinvasion ausgeschlossen werden und eine exakte Größenausmessung der Läsion erfolgen. Da auch an einem spezialisierten Zentrum wie der Frauenklinik Tübingen eine komplette Einbettung und Analyse des ganzen Materials aufgrund der Gewebemenge häufig nicht praktikabel ist, muss eine selektive Auswahl der betroffenen Regionen erfolgen. Darum sollte das Operationspräparat direkt nach der Entnahme zur anatomischen Orientierung und für die systematische Aufarbeitung durch den Chirurgen markiert werden.

Bei einer Segmentresektion wird das Präparat mittels Fäden verschiedener Länge markiert, wobei diese folgendermaßen durchgeführt wird: kurzer Faden mamillär, langer Faden peripher, mittellanger Faden ventral-kutiswärts. Den dorsalen Resektionsrand bildet die Fascia pectoralis. Selektive Farbmarkierung erfolgt für die Resektionsränder nach kranial, kaudal, ventral und dorsal. Im pathologischen Labor erfolgt dann zunächst die Beschreibung des Exzidats: Ob es sich um ein Segment oder Abladat handelt sowie Angaben der Anzahl, Nativ/Formalin-fixiert und Markierungen. Zusätzlich wird das Gewicht des Präparates bestimmt, eine Abmessung von mamillär nach peripher, von dorsal nach ventral und von kaudal nach kranial erfolgt. Die Oberfläche wird beschrieben wie beispielsweise das Vorhandensein von Haut sowie deren Textur bzw. Auffälligkeiten, Muskulatur, Faszie, axilläres Fettgewebe, Lymphknoten als auch die Mamille. Das Präparat wird im Anschluss für 24h in Formalin fixiert.

Vor dem Lamellieren erfolgt die Farbmarkierung der Resektionsgrenzen. Da Milchgänge in der Regel, von mamillär nach peripher verlaufen, wird das Präparat quer zu der mamillär-peripheren Achse seriell lamelliert, wobei die

ventrale Fläche oben liegt, um möglichst viele Querschnitte der Milchgänge zu erhalten und somit eine möglichst präzise Aussage über die Dignität stellen zu können. Die einzelnen Lamellen werden seriell nach rechts umgeklappt und die Orientierung der Lamelle in einem Protokollformular dokumentiert. Die Lamellen sollten 5-8mm dick sein. Es werden alle Lamellen eingebettet, die aus radiologischer Sicht Mikrokalk enthalten, sowie die angrenzende Lamelle als auch alle Resektionsränder. Die beiden ersten mamillären und die beiden letzten peripheren Lamellen müssen komplett eingebettet und histopathologisch analysiert werden. Natürlich werden Lamellen, die sonstige makroskopisch suspekte Areale enthalten auch eingebettet. Wie bei der Segment Aufarbeitung enthält das Protokoll für Mastektomien, die chirurgische Vorgehensweise (einfache, hautsparende, oder subkutane Mastektomie) und alle Informationen über Abnormitäten der Mamille und der bedeckenden Haut. Auch die Lamellierung, erfolgt in medio-lateraler Orientierung. Die histopathologische Untersuchung erfolgte an standardmäßig in für 24-48h Formalin fixiertem Gewebe, das in Paraffinblöcken eingebettet und in 2,5µm Schnitte aufgearbeitet wurde. Bei den histologischen Schnitten handelt es sich um klassische in Haematoxylin und Eosin gefärbte Schnitte.

2.4 Mikroskopische Bearbeitung

In wiederholter Durchmusterung sämtlicher Präparate zur Korrelation der histologischen und immunhistochemischen Parameter mit der radiologischen Ausdehnungsdiagnostik wurden folgende Parameter untersucht. Der Kerngrad, nach zuvor beschriebener WHO-Klassifikation.

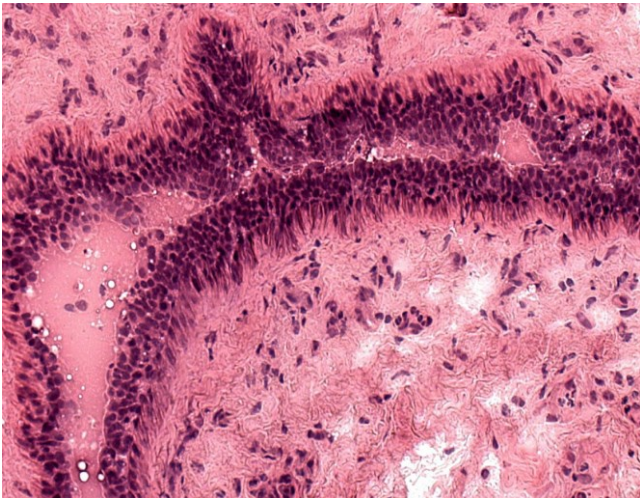


Abbildung 2: Histologie des low-grade DCIS mit Kerngrad 1

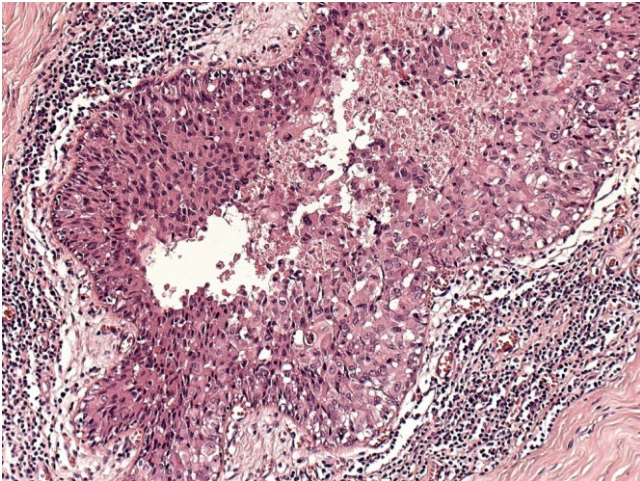


Abbildung 3: Histologie des intermediate-grade DCIS mit Kerngrad 2

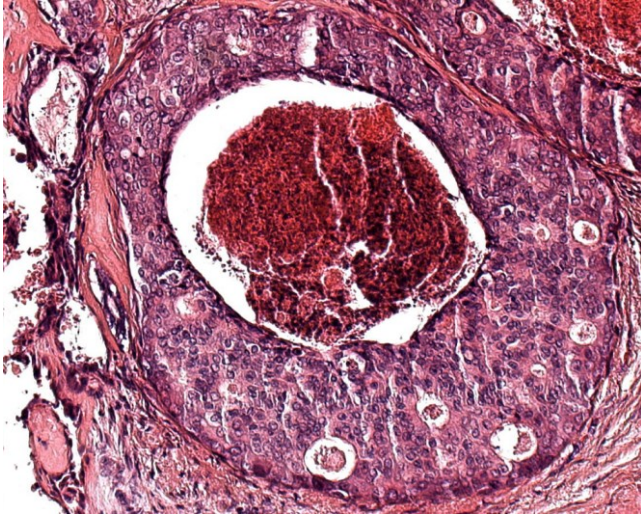


Abbildung 4: Histologie des high-grade DCIS mit Kerngrad 3 vom soliden Wachstumstyp mit Komedonekrosen und assoziiertem Mikrokalk

Die Subtypen unterteilt in solide, cribriform, papillär und mikropapillär. Oft fanden wir ein gemischtes Architekturmuster vor, wir legten uns in diesem Falle auf die prädominante Histoarchitektur fest, welche mindestens einen 50% Anteil des Präparates ausmachte. Es fanden sich zwei Sondertypen in unserem Kollektiv zum einen DCIS in sklerosierender Adenose und ein flat Type DCIS.

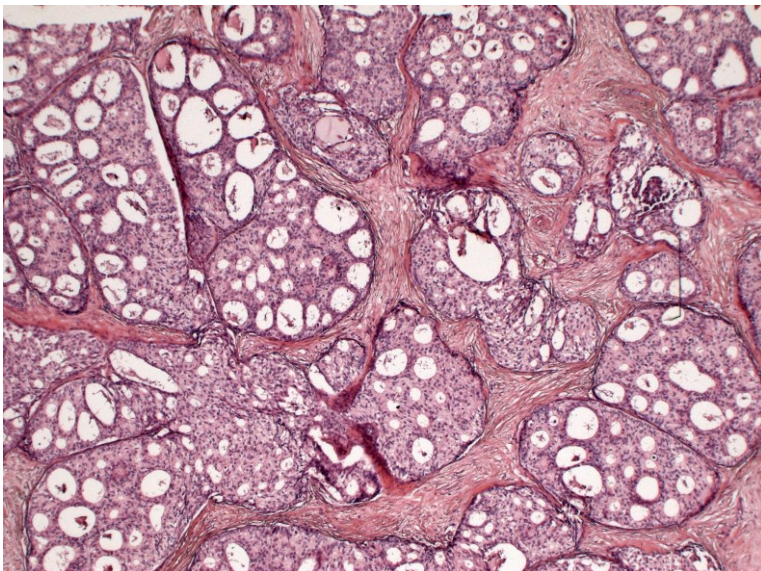


Abbildung 5: DCIS cribriformer Typ

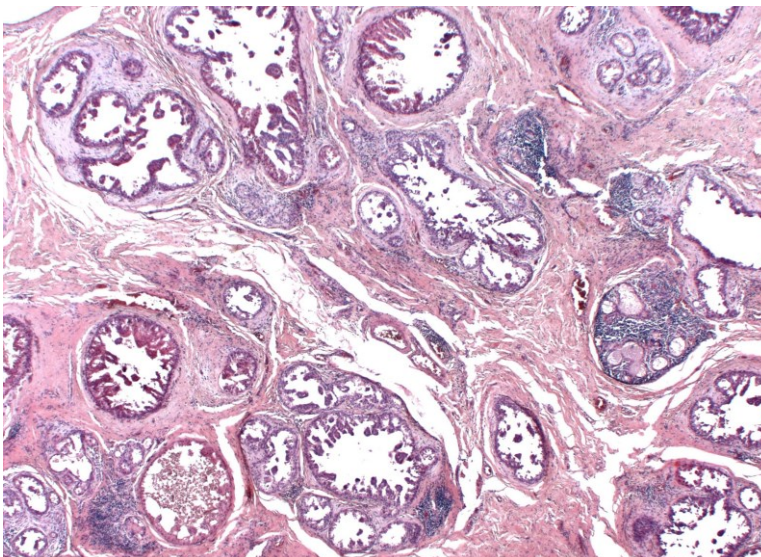


Abbildung 6: DCIS mikropapillärer Typ

Des Weiteren bestimmten wir die zellulären Charakteristika des DCIS. Wir unterscheiden in apocrine, klarzellige, muzinöse Typen und NST (Non-special-Type).

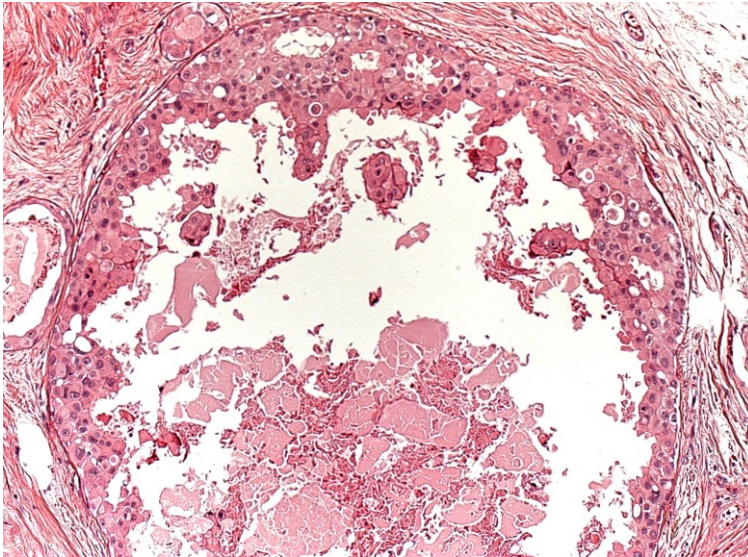


Abbildung 7: Apocrines DCIS

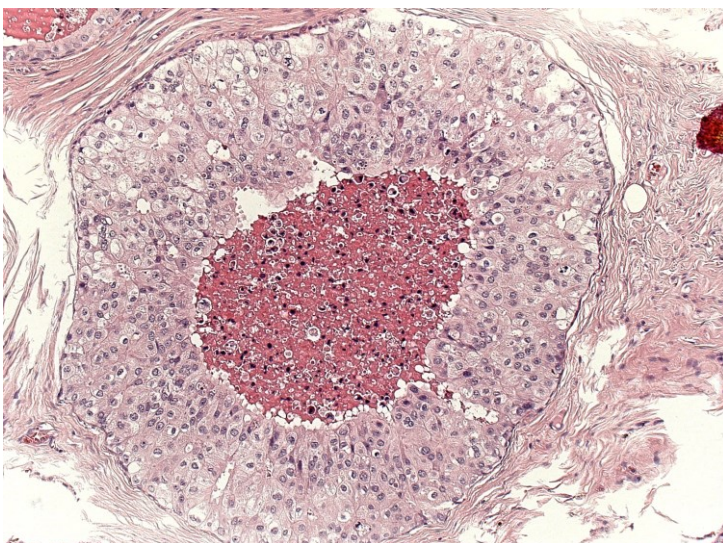


Abbildung 8: Klarzelliges DCIS

Das apocrine DCIS ist eine spezielle Variante des DCIS, das durch relativ große Zellen charakterisiert ist. Diese weisen ein reichlich eosinophiles Zytoplasma auf, mit vergrößerten Zellkernen und prominenten Nucleolen. Das klarzellige DCIS ist durch ein relativ helles Zytoplasma und hyperchromatischen Zellkerne charakterisiert. Die histologische Aufhellung ergibt sich durch den

hohen Gehalt an Glykogen, Muzin und Lipiden. Das muzinöse DCIS ist charakterisiert durch extrazelluläre Muzin Ablagerungen, die sich intraduktal bei intaktem luminalem Epithel befinden. Im Gegensatz zum invasiven Karzinom, hat das Muzin keinen direkten Kontakt zum Stroma. Das NST-DCIS (non-special type) ist keinem speziellen DCIS Zelltypen zuzuordnen und weist lediglich die Merkmale atypischer Zellen wie Pleomorphismus, hyperchromatische Kerne, atypische Mitosen, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zu Gunsten der Kerne sowie bizarre Zellen und Riesenzellen auf. Desweiteren analysierten wir die Kohorte nach Komedonekrosen und Mikrokalk. Der Terminus Komedonekrose ist nicht eindeutig definiert. Dieser leitet sich von dem Erscheinungsbild von Hautkomedonen ab. Es handelt sich dabei um eine intraduktale, zentral gelegene Nekrose. Aufgrund der Kalziumablagerung in dystrophen Gewebe geht die Nekrose zumeist mit der Bildung von Mikrokalk einher. Als weiteren histologischen Parameter begutachteten wir die Entzündungsreaktion. Diese unterteilten wir in: abwesend (Grad 0) – bei keinem nachweisbaren Entzündungsinfiltrat, mild (Grad 1) entspricht der in der Umgebung vorliegenden inflammatorischen Hintergrundaktivität, moderat (Grad 2) bei einem entzündlichen Infiltrat, das über die in der Umgebung vorliegende entzündliche Aktivität geht und stark (Grad 3) entspricht einer Immunreaktion mit lymphoider Aggregatbildung sowie Pseudofollikelbildung.

Bezüglich des Wachstums unterscheiden wir in Fokalität – bezogen auf die Verteilung der Tumorherde in der Brust – und das Wachstumsmuster bezogen auf die histologische Ausbreitungsweise. Als unifokal bezeichnen wir einen einzelnen solitären Tumorherd. Bifokalfokal bezieht sich auf zwei räumlich voneinander getrennte Herde in einem Segment, die einen Abstand von mindestens einem Zentimeter haben. Multifokal sind somit mehrere, räumlich voneinander getrennte Tumorherde in einem Segment mit einem Mindestabstand von einem Zentimeter. Multizentrisch bezieht sich auf eine Verteilung der Tumorherde in verschiedenen Quadranten wobei die Abstände wiederum mindestens einen Zentimeter betragen müssen (vgl. Abbildung 9).

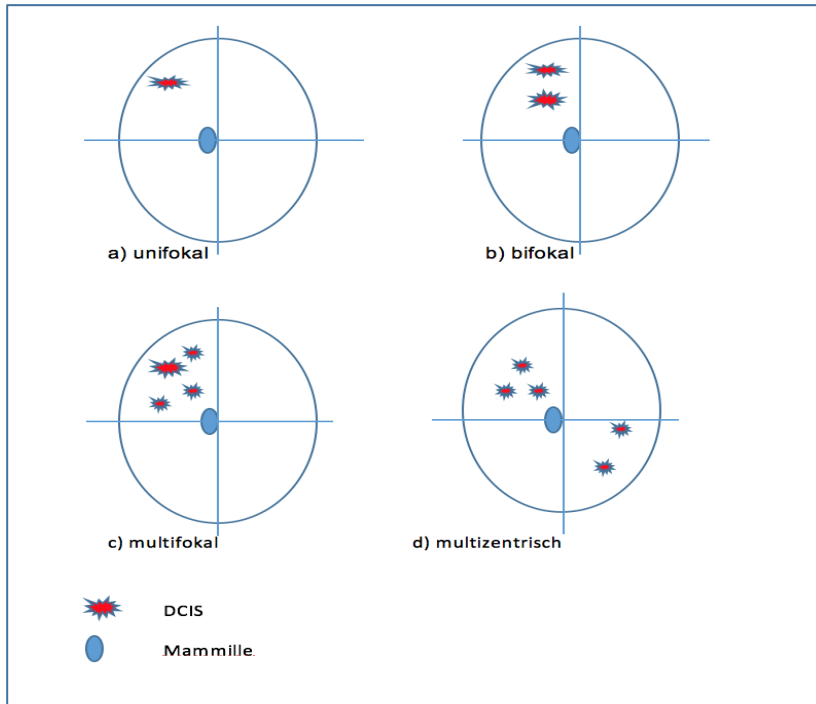
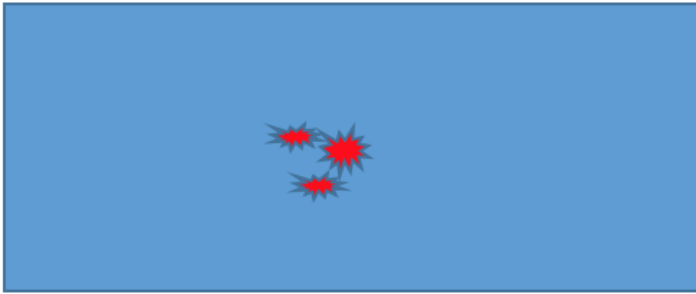
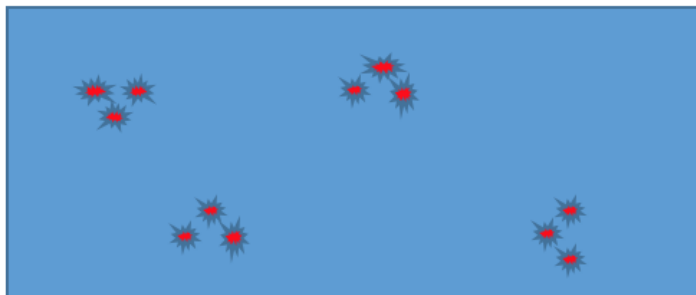


Abbildung 9: Fokalität aufgeschlüsselt nach unifokal, bifokal, multifokal und multizentrisch

Beim histologischen Wachstumsmuster unterscheiden wir die fokale Anordnung, wenn sich das DCIS in einem einzelnen Bereich im histologischen Schnitt befindet. Patchy oder fleckig bezieht sich auf multiple umschriebene teils konfluierende histologische Herde. Das diffuse Wachstum durchzieht inkohärent das gesamte Präparat entlang der Gangstrukturen.



a) unifocal



b) fleckig (patchy)



c) diffus

Abbildung 10: Histologisches Wachstumsmuster aufgeschlüsselt nach fokal, fleckig (patchy) und diffus.

Ergänzend beschrieben wir zum Wachstum die Lappchenkanzerisierung. Diese definiert sich als einen Befall der lobulären Einheiten durch das DCIS, wodurch es zu einer Zerstörung der normalen lobulären Architektur und Expansion der Lappchenstrukturen durch maligne Zellen kommt.

2.4 Immunhistochemie

Die HER2 Färbung erfolgte nach folgendem Prozedere: Die Entparaffinierung erfolgte mittels einer absteigenden Xylol-Alkohol Reihe. Das Präparat wurde dann für 5 Minuten bei 120C° in TEC-Puffer pH 9 (Tri-Na-Citrat Dihydrat, EDTA, Tris-Base) zur Antigendemaskierung gekocht. Der HER2 Antikörper wird in einer Verdünnung mit Zytomed Antibody Diluent 1:500 auf das Präparat aufgetragen und 30 Minuten inkubiert. Die Detektion erfolgt mittels Zytochem-Plus HRP Polymer-Kit 1, welche an den Antikörper Antigen Komplex bindet. Als nächstes behandelt man das Präparat mit der DAB Substrat Kit von Zytomed. Die Gegenfärbung erfolgt mit der Papanicolaou Lösung nach Harries. Die Färbung erfolgte mit dem Tecan-Genesis-RSP100-Halbautomaten. Die Auswertung der HER2 Farbreaktion mit der Zellmembran nach dem HercepTest®-Score und wurde in vier Grade unterteilt: 0, 1, 2 und 3.

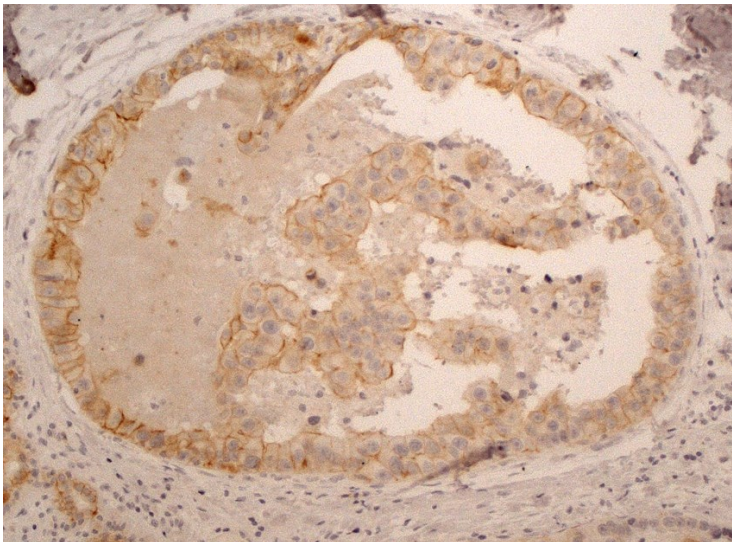


Abbildung 11: Immunhistologie HER2 Grad 1



Abbildung 12: Immunhistologie HER2 Grad 2

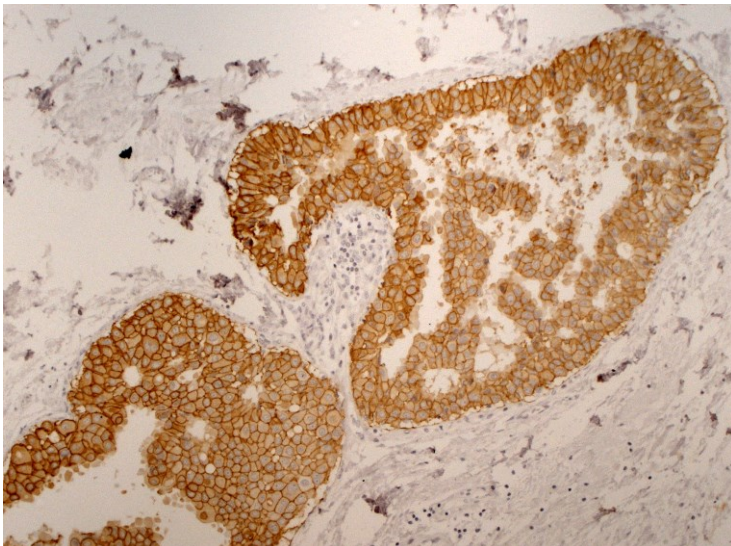


Abbildung 13: Immunhistologie HER2 Grad 3

Bei nicht Vorhandensein der Farbreaktion oder bei einer Reaktion unter 10% der Zellen wurde der Schnitt als Grad 0 klassifiziert, bei einer Reaktion mit über 10% der Zellen, jedoch schwacher und unvollständiger Membran Färbung ist das immunhistochemische Bild als Grad 1 zu werten. Schwache bis mäßige Anfärbung der kompletten Zellmembran in mehr als 10% der Tumorzellen gelten als Grad 2. Eine starke Anfärbung der kompletten Zellmembran in mehr als 10% der Tumorzellen gilt als Grad 3. Progesteronrezeptor und Estrogenrezeptor werden in der Routinediagnostik des DCIS bestimmt und

wurden in dieser Studie nicht wiederholt. Wir entnahmen diese Daten aus den Befunden im Patienten Information System des Pathologischen Institutes.

2.5 Statische Auswertung

Sämtliche Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 23, 2016) in einer anonymisierten Datentabelle erfasst. Die Messwerte zur Größenausdehnung in Histologie, Mx und MRT wurden jeweils paarweise mit Hilfe des T-Testes für verbundene Proben verglichen. Bei p-Werten von $<0,05$ galt der Messwert als signifikant unterschiedlich.

Gemessen am Gold-Standard der Histologie wurden die Werte von MRT und Mx in drei Gruppen eingeteilt: exakt (Abweichung <10 mm), überschätzt (Abweichung >10 mm nach oben), unterschätzt (Abweichung <-10 mm nach unten). Für jeden histologischen und immunhistochemischen Parameter wurden Kreuztabellen erstellt und mögliche Korrelationen mit dem Chi-Quadrat Test analysiert. Bei einem p-Werten von $<0,05$ wurde der Zusammenhang als statistisch signifikant gewertet.

Die Studie wurde zunächst zur Qualitätssicherung eingesetzt und erforderte deshalb kein separates Ethikvotum.

3. ERGEBNISSE

3.1 MRT vs. Mx Ausdehnungsgrößen

Es zeigt sich, dass durch die MRT 87% der DCIS Fälle exakt ausgemessen werden. Im Gegensatz dazu konnten nur 48% der Läsionen mittels der Mx exakt bestimmt werden. Dies ergibt eine Diskrepanz von 39% zu Gunsten der MRT. In dieser Studie zeigt sich somit die MRT folglich als sensitivere Methode zur exakten Ausdehnungsdiagnostik im Vergleich zur Mx.

Insgesamt wurden 7% der DCIS mittels der MRT als auch mittels der Mx überschätzt. Statistisch auffällig ist die Unterschätzung der Läsionen in der Mx von 45%. Im Gegensatz hierzu steht eine Unterschätzung von nur 6% in der MRT. Somit zeigt sich bei DCIS häufiger eine Unterschätzung in der Mammographie. Schließlich ergibt sich eine Differenz von 39% der Fälle, in denen DCIS mittels MRT exakter ausgemessen wurden als mittels Mx.

MRT vs. Mx	Exakt		$\Delta > 10$ mm (überschätzt)		$\Delta < - 10$ mm (unterschätzt)
	N	%	N	%	N
MRT	87	87	7	7	6
Mx	48	48	7	7	45

Tabelle 5: Ergebnisse der prozentuellen Ausdehnungskorrelation der MRT und Mx Messgröße mit der histologischen Ausdehnung

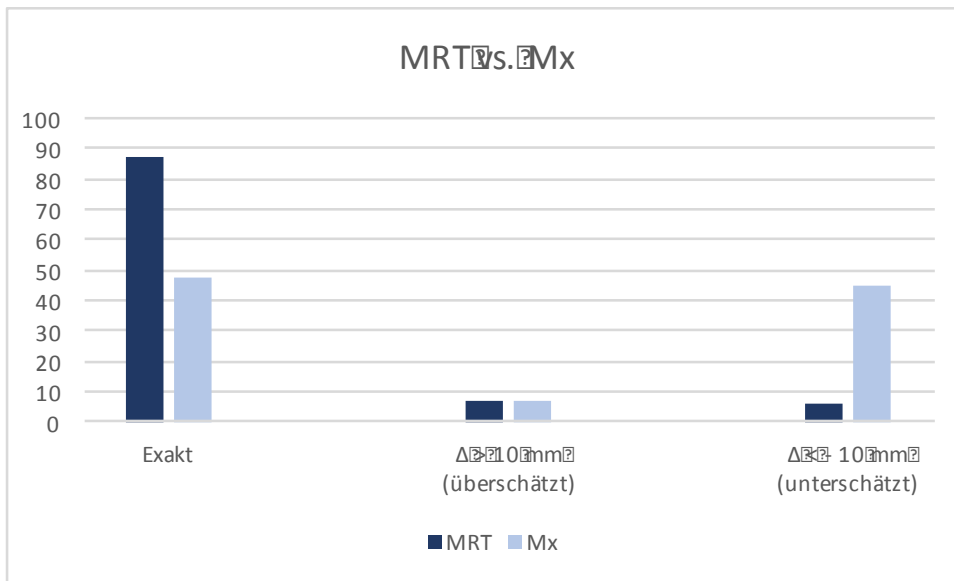


Abbildung 14: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen Tumorexpansion.

3.2 Einfluss der Histologie auf die Ausdehnungsdiagnostik

Bezüglich des Kerngrades ließ sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die MRT als auch auf die Mx feststellen. DCIS des 1 Kerngrades wurde zu 85,7% mittels MRT exakt bestimmt, wobei 14,3% in der MRT überschätzt wurden. Kein Tumor des ersten Kerngrades wurde in der MRT unterschätzt. Im Vergleich hierzu wurden in der Mx nur 42,9% der DCIS Kerngrad Grad 1 exakt ausgemessen, wobei keines der DCIS im Vergleich zur MRT überschätzt wurde. Jedoch wurden 57,1% dieser Subgruppe unterschätzt. Insgesamt weisen 7 DCIS in der Kohorte einen Kerngrad 1 Grades auf.

Kerngrad 2 Grades lässt sich in 34 Fällen nachweisen. Davon wurden 85,3% mittels der MRT exakt bestimmt. Im Vergleich erfolgte eine exakte Ausmessung in nur 41,2% durch die Mx. Dabei wurden durch beide Verfahren 8,8% der Läsionen überschätzt. Eine Unterschätzung machte sich bei der Mx von 50% bemerkbar. Im Gegensatz dazu wurden nur 5,9% der Fälle durch die MRT unterschätzt.

Der Kerngrad 3 wurde in 88,1% exakt durch die MRT bestimmt, in der Mammographie wiederum in nur 40,7%. Eine Überschätzung erfolgte in 5,1% in der MRT und 8,5% in der Mx. Die Unterschätzung beträgt für die MRT 6,8%, für

Mx 50,8%. Somit ist keine signifikante Beeinflussung der Bildgebenden Verfahren durch den Kerngrad in unserem Kollektiv bemerkbar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass high-grade DCIS in der MRT zu 88,1% exakt bestimmt wurden, wobei 5,1% über- und 6,8% unterschätzt wurden. In Vergleich dazu wurden in der Mx nur 40,7% exakt ausgemessen mit 8,5% Überschätzung und 50,8% Unterschätzung. Dabei ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu non-high-grade DCIS. Diese wurden in der MRT zu 85,4% exakt bestimmt, 9,8% über- und in 4,9% unterschätzt. In der Mammographie wurden 41,5% exakt bestimmt, 7,3% überschätzt und 51,2% unterschätzt. Die p-Werte betragen für die MRT 0,631 und Mx 0,978.

Die Subtypen haben keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Messpräzision der MRT oder Mx (p-Wert für MRT = 0,459 und Mx 0,417).

Der cribriforme Subtyp (n=36) wurde mittels MRT in 91,7% der Fälle exakt ausgemessen, wobei 5,6% überschätzt und 2,8% unterschätzt wurden. In der Mx wurden 41,7% exakt bestimmt, 5,6% wurde überschätzt und 52,8% unterschätzt. Es fanden sich jeweils ein flat type und ein DCIS in sklerosierender Adenose, welche exakt ausgemessen wurden (Mx und MRT). In 22 Fällen lag ein mikropapilläres Wachstums vor, dieses wurde mittels MRT in 90,9% exakt bestimmt mit 9,1% Unterschätzung. In der Mx erfolgte eine exakte Bestimmung in 31,8% der Fälle mit einer Überschätzung von 13,6% und einer Unterschätzung von 54,5%. Es fanden sich in unserer Kohorte 2 DCIS mit papillärem Wachstum, wovon mittels MRT eines exakt bemessen wurde, das andere überschätzt wurde. Mittels der Mx wurde eines über- und das andere unterschätzt. Solide DCIS machten einen Anteil von 38% der Gesamtkohorte aus. Davon wurde mittels MRT 81,6% exakt ausgemessen, 10,5% überschätzt und 7,9% unterschätzt. In der Mx erfolgte die exakte Ausmessung in 44,7%, 5,3% wurden überschätzt und 50% wurden unterschätzt.

Auch im Bezug auf die Zelltypen konnte keine Beeinflussung der Messpräzision festgestellt werden. DCIS mit apokrinen Zellen (n=20) wurden in 95% der Fälle mittels MRT exakt ausgemessen und in 5% unterschätzt. Im Vergleich hierzu

wurden in Mx 35% exakt bestimmt, 5% wurden überschätzt und 60% unterschätzt.

DCIS vom clear-cell-type (n=9) wurde in der MRT in 88,9% der Fälle exakt bestimmt mit einer Überschätzung von 11,1%. In der Mx wurden 66,7% exakt bestimmt, mit einer Unterschätzung von 33,3%. Es fand sich in dem Patientinnen-Kollektiv ein DCIS vom muzinösen Typus, dieses wurde sowohl in der MRT als auch in der Mx exakt ausgemessen. Die größte Gruppe der DCIS, NST (n=70) wurde mittels der MRT in 84,3% exakt ausgemessen mit einer Überschätzung von 8,6% und einer Unterschätzung von 7,1%. Im Vergleich hierzu wurden in der Mx 38,6% exakt bestimmt, 10% wurden überschätzt und 51,45% wurden unterschätzt.

Mikrokalk, ein häufiges mammographisches Charakteristikum des DCIS, findet sich histologisch in unserem Kollektiv in 70% der Fälle, 30% sind Mikrokalk frei.

Dabei ist in unserer Kohorte festzustellen, dass der histologische Nachweis von Mikrokalk sowohl in der Mx als auch MRT keinen maßgeblichen Einfluss auf die Größenausmessung hat (p-Wert MRT=0,205 und p-Wert Mx=0,927).

DCIS ohne histologischen Nachweis von Mikrokalk wird in der MRT zu 90% exakt bestimmt, in der Mx zu 40%. Dabei liegt die Überschätzung in der MRT bei 10%, in der Mx bei 6,7%. Es liegt in der MRT keine Unterschätzung vor, diese beträgt in der Mx 53,3%.

Vergleichend liegt die exakte Ausmessung bei DCIS mit histologischem Nachweis von Mikrokalk in der MRT bei 85,7% in der Mx bei 41,4%, die Überschätzung beträgt in der MRT 5,7%, in der Mx 8,6%. Eine Unterschätzung liegt in der MRT in 8,6% der Fälle und in der Mx bei 50% der Fälle vor.

Ähnlich verhält es sich für das Vorhandensein von Komedonekrosen, welches oft histologisch mit Mikrokalk einhergeht:

Insgesamt findet sich in 76% der DCIS Fälle histologisch der Nachweis von Komedonekrosen. In 24% lassen sich diese nicht nachweisen.

Bei DCIS ohne Komedonekrosen erfolgt die exakte Ausmessung in der MRT zu 87,5%, in der Mx zu 45,8%. Die Überschätzung beträgt für die MRT 12,5% und

4,2% für die Mx. Die Unterschätzung beträgt 0% in der MRT und 50% in der Mx. DCIS mit Komedonekrosen wird in der MRT zu 86,8% exakt, in 5,3% über- und in 7,9% unterschätzt. In der Mx wird 39,5% exakt, 9,2% über- und 51,3% unterschätzt. Somit ist keine signifikante statische Beeinflussung festzustellen ($p\text{-MRT}=0,196$, $p\text{-Mx}=0,682$).

Auch entzündliche Infiltrate zeigten keinen Einfluss auf die Differenzierung der Tumorausdehnung in der MRT. Somit zeigt sich, dass eine präzise Differenzierung zwischen neoplastischen Prozessen und inflammatorischen Prozessen in der MRT gut möglich ist.

DCIS ohne Entzündung wurde in der MRT zu 93,1%, in der Mx zu 37,9% exakt ausgewertet mit einer Überschätzung von 6,9% in der MRT und Mx sowie einer Unterschätzung von 55,2% in der Mx. In der MRT liegt keine Unterschätzung vor.

Zum Vergleich wurde DCIS mit starkem entzündlichen Begleitinfiltrat (Grad 3) in der MRT zu 87% und in der Mx zu 34,8% exakt bestimmt, mit einer Überschätzung von 4,3% in der MRT und 8,7% in der Mx sowie einer Unterschätzung von 8,7% in der MRT und 56,5% in der Mx.

Tabelle 6: Δ MRT/Mx zu Histo in Korrelation zu histologischen Parametern

Kriterium	Modalität	Exakt		$\Delta > 10$ mm (überschätzt)		$\Delta < - 10$ mm (unterschätzt)		GS		p-Wert (Chi-Quadrat)
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Kerngrad										
1	MRT	6	85,7	1	14,3	0	0	7	100	p-Wert MRT=0,826 p-Wert Mx=0,955
	Mx	3	42,9	0	0	4	57,1			
2	MRT	29	85,3	3	8,8	2	5,9	34		
	Mx	14	41,2	3	8,8	17	50			
3	MRT	52	88,1	3	5,1	4	6,8	59		
	Mx	24	40,7	5	8,5	30	50,8			
Grade										
high-grade	MRT	52	88,1	3	5,1	4	6,8	59	100	p-Wert MRT=0,631 p-Wert Mx=0,978
	Mx	24	40,7	5	8,5	30	50,8			
non-high	MRT	35	85,4	4	9,8	2	4,9	41		
	Mx	17	41,5	3	7,3	21	51,2			
Subtyp										
cribriform	MRT	33	91,7	2	5,6	1	2,8	36	100	p-Wert MRT=0,459 p-Wert Mx=0,417
	Mx	15	41,7	2	5,6	19	52,8			
flat type	MRT	1	100	0	0	0	0	1		
	Mx	1	100	0	0	0	0			
in SA	MRT	1	100	0	0	0	0	1		
	Mx	1	100	0	0	0	0			
micropapillär	MRT	20	90,9	0	0	2	9,1	22		
	Mx	7	31,8	3	13,6	12	54,5			
papillär	MRT	1	50	1	50	0	0	2		
	Mx	0	0	1	50	1	50			
solid	MRT	31	81,6	4	10,5	3	7,9	38		
	Mx	17	44,7	2	5,3	19	50			
Zelltyp										
apocrin	MRT	19	95	0	0	1	5	20	100	p-Wert MRT=0,815 p-Wert Mx=0,503
	Mx	7	35	1	5	12	60			
clear	MRT	8	88,9	1	11,1	0	0	9		
	Mx	6	66,7	0	0	3	33,3			
muzinös	MRT	1	100	0	0	0	0	1		
	Mx	1	100	0	0	0	0			
NST	MRT	59	84,3	6	8,6	5	7,1	70		
	Mx	27	38,6	7	10	36	51,4			
Komedonekrosen										
ohne	MRT	21	87,5	3	12,5	0	0	24	100	p-Wert MRT=0,196 p-Wert Mx=0,682
	Mx	11	45,8	1	4,2	12	50			
vorhanden	MRT	66	86,8	4	5,3	6	7,9	76		
	Mx	30	39,5	7	9,2	39	51,3			
Mikrokalk										
ohne	MRT	27	90	3	10	0	0	30	100	p-Wert MRT=0,205 p-Wert Mx=0,927
	Mx	12	40	2	6,7	16	53,3			
vorhanden	MRT	60	85,7	4	5,7	6	8,6	70		
	Mx	29	41,4	6	8,6	35	50			
Entzündung										
Grad 0	MRT	27	93,1	2	6,9	0	0	29	100	p-Wert MRT =0,315 p-Wert Mx=0,682
	Mx	11	37,9	2	6,9	16	55,2			
Grad 1	MRT	27	90	2	6,7	1	3,3	30		
	Mx	15	50	1	3,3	14	46,7			
Grad 2	MRT	13	72,2	2	11,1	3	16,7	18		
	Mx	7	38,9	3	16,7	8	44,4			
Grad 3	MRT	20	87	1	4,3	2	8,7	23		
	Mx	8	34,8	2	8,7	13	56,5			

Die Ausdehungsdiagnostik der MRT ist unabhängig von den histologischen Parametern der Mx überlegen. Auch der Kerngrad - konsekutiv das Grading - hat in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die Ausdehungsdiagnostik.

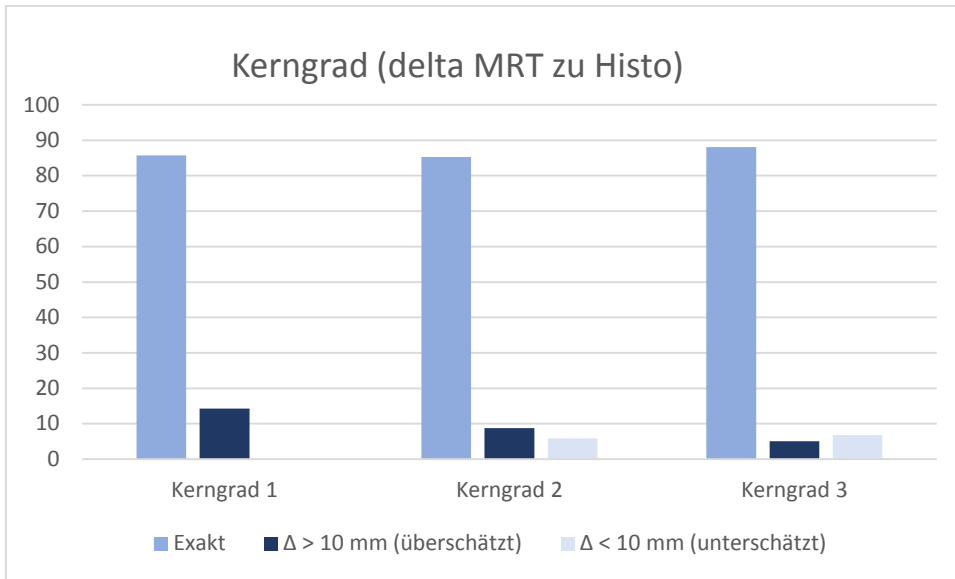


Abbildung 15: Prozentverteilung der mittels MRT ausgemessenen Tumorexpanansion aufgeschlüsselt nach Kerngraden.

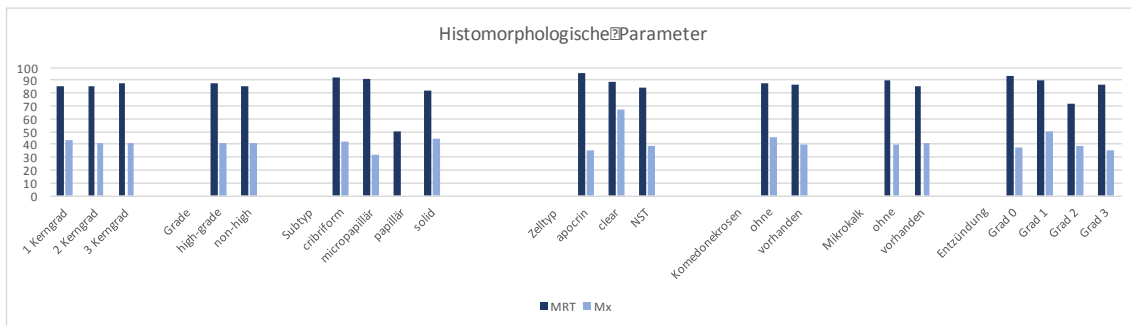


Abbildung 16: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen exakten Tumorexpanansion aufgeschlüsselt nach histomorphologischen Parametern.

3.3 Einfluss des Wachstums auf die Ausdehnungsdiagnostik

Unifokale DCIS wurden in der MRT zu 86,8% und in der Mx zu 43,4% exakt bestimmt. Die Überschätzung liegt in der MRT und Mx bei 9,2%. Die Unterschätzung steht bei 3,9% für die MRT und 47,4% in der Mx.

Bifokale DCIS wurden mittels der MRT zu 100% exakt bestimmt. Jedoch handelt es sich dabei nur um 2% des gesamten Kollektives. Diese 2 Fälle wurden in der Mx unterschätzt. Multifokale DCIS wurden in der MRT zu 75% exakt bestimmt und in 25% unterschätzt. In der Mammographie wurden 50% exakt bestimmt und 50% unterschätzt. Multizentrische DCIS wurden zu 88,9% in MRT und 33,3% in der Mx exakt bestimmt mit einer Überschätzung von 0% in der MRT und 5,6% in der Mx sowie einer Unterschätzung von 11,1% in der MRT und 61,1% in der Mx. Die p-Werte liegen für die MRT bei 0,405 und für die Mx bei 0,741.

Bezüglich des Wachstumsmusters wurden in der MRT diffus wachsende DCIS zu 74,4% exakt, 11,6% über- und 14% unterschätzt. In der Mx wurden nur 32,6% exakt, 14% über- und 53,5% unterschätzt. Es zeigt sich somit eine signifikante Beeinflussung der Präzision des MRT durch diffuses Wachstumsmuster ($p=0,017$ für MRT). Fokale DCIS wurden in der MRT zu 95% exakt ausgemessen in 5% erfolgte eine Überschätzung. In der Mx ergab sich eine exakte Bestimmung in 50% der Fälle, 5% wurden über- und 45% unterschätzt. Fleckiges Wachstumsmuster wurde in allen Fällen ($n=17$) in der MRT exakt ausgemessen. In der Mx wurden 41,2% exakt bestimmt und 58,8% unterschätzt. Der p-Wert für die Mx beträgt somit $p=0,215$.

DCIS ohne Läppchenkanzerisierung wurden in der MRT zu 80% exakt ausgemessen, in 20% erfolgte eine Überschätzung. In der Mx wurden 40% exakt ausgemessen, 10% wurden über- und 50% unterschätzt. Mit Läppchenkanzerisierung erfolgte in der MRT eine exakte Bestimmung in 87,8%, 5,6% wurden über- und 6,7% unterschätzt. In der Mx wurden 41,1% exakt ausgemessen, 7,8% überschätzt und 51,1% unterschätzt. Die p-Werte betragen für die MRT 0,182 und Mx 0,970.

DCIS mit einer Größe von unter 45mm wurde in der MRT zu 95% exakt bestimmt, wobei 5% überschätzt wurden. Mittels der Mx wurden 51,7% exakt bestimmt, wobei auch 5% über- und 43,3% unterschätzt wurden. DCIS mit einer Größe von über 45mm wurde nur zu 75% exakt ausgemessen, 10% wurden über- und 15% unterschätzt. In der Mx erfolgte die exakte Ausmessung bei 25%, wobei 12,5% überschätzt und 62,5% unterschätzt wurden. Somit zeigt sich eine statistisch signifikante Beeinflussung der bildgebenden Verfahren bei DCIS mit einer Größe von über 45mm. Je größer der Tumor desto höher ist das Risiko einer ungenauen Ausmessung in beiden Bildgebenden Modalitäten (p-Wert MRT 0,004 und p-Wert Mx 0,023).

Kriterium	Modalität	Exakt		$\Delta > 10$ mm (überschätzt)		$\Delta < -10$ mm (unterschätzt)		GS		p-Wert (Chi-Quadrat)		
		N	%	N	%	N	%	N	%			
Fokalität												
unifokal	MRT	66	86,8	7	9,2	3	3,9	76	100	p-Wert MRT= 0,405 p-Wert Mx=0,741		
	Mx	33	43,4	7	9,2	36	47,4					
bifokal	MRT	2	100	0	0	0	0	2				
	Mx	0	0	0	0	2	100					
multifokal	MRT	3	75	0	0	1	25	4				
	Mx	2	50	0	0	2	50					
multizentrisch	MRT	16	88,9	0	0	2	11,1	18				
	Mx	6	33,3	1	5,6	11	61,1					
Wachstumsmuster												
diffus	MRT	32	74,4	5	11,6	6	14	43			100	p-Wert MRT=0,017 p-Wert Mx= 0,215
	Mx	14	32,6	6	14	23	53,5					
fokal	MRT	38	95	2	5	0	0	40				
	Mx	20	50	2	5	18	45					
fleckig	MRT	17	100	0	0	0	0	17				
	Mx	7	41,2	0	0	10	58,8					
Läppchenkanzerisierung												
ohne	MRT	8	80	2	20	0	0	10	100	p-Wert MRT= 0,182 p-Wert Mx=0,970		
	Mx	4	40	1	10	5	50					
vorhanden	MRT	79	87,8	5	5,6	6	6,7	90				
	Mx	37	41,1	7	7,8	46	51,1					
Größe												
< 45mm	MRT	57	95	3	5	0	0	60			100	p-Wert MRT= 0,004 p-Wert Mx=0,023
	Mx	31	51,7	3	5	26	43,3					
>45mm	MRT	30	75	4	10	6	15	40				
	Mx	10	25	5	12,5	25	62,5					

Tabelle 7: Δ MRT/Mx zu Histo in Korrelation zu Wachstums Parametern

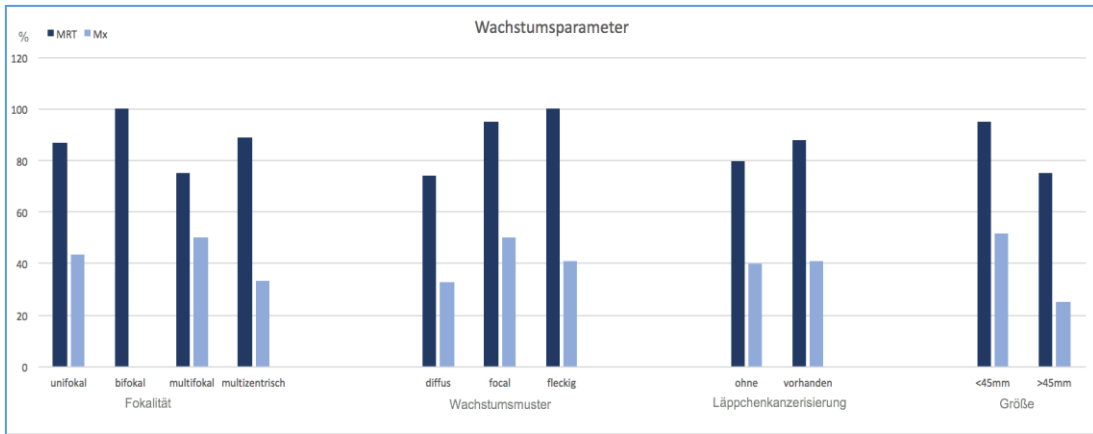


Abbildung 17: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen exakten Tumorexpansion aufgeschlüsselt nach Wachstumsparametern.

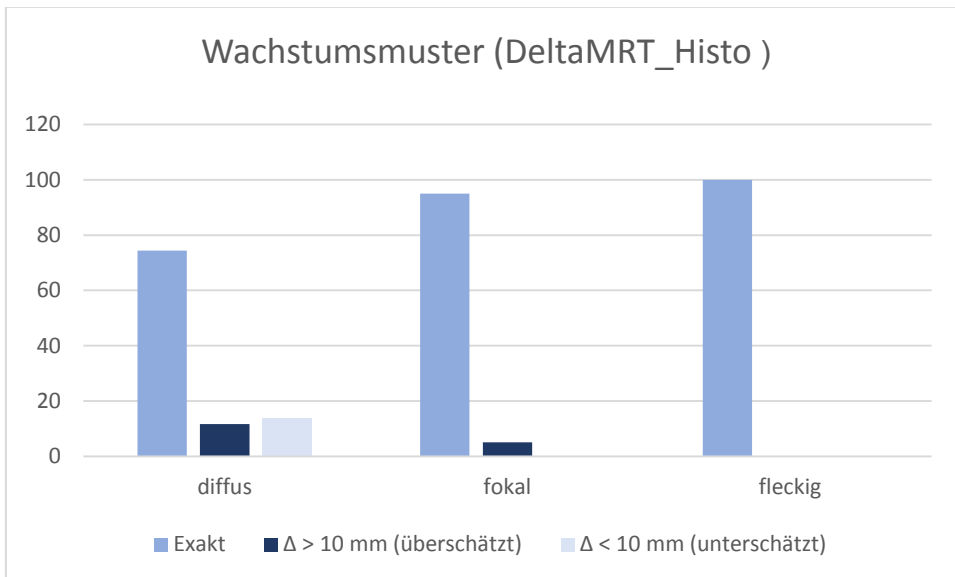


Abbildung 18: Prozentverteilung der mittels MRT ausgemessenen Tumorexpansion aufgeschlüsselt nach Wachstumsmustern.

Eine statistisch signifikante Beeinflussung durch die Histologie ist im Bezug des Wachstumsmusters fleckig vs. diffus erkenntlich (100% vs. 74.4% $p=0.017$).

3.4 Einfluss der Immunhistochemie auf die Ausdehnungsdiagnostik

Estrogen Rezeptor negative DCIS wurden zu 86,2% exakt in der MRT bestimmt. Im Vergleich hierzu erfolgte eine exakte Bestimmung in der Mx in nur 48,3%. Dies macht eine Differenz von 37,9% zu Gunsten der MRT aus. Dabei wurden 6,9% der Fälle in der MRT und 13,8% in der Mx überschätzt. DCIS wurde in 6,9% in der MRT und 37,9% in der Mx unterschätzt.

Estrogen Rezeptor positive DCIS wurden zu 87,3% in der MRT und 38% in der Mx exakt bestimmt. Dies macht eine Differenz von 49,3% zwischen MRT und Mx Messung aus. Dabei zeigt sich eine MRT-Überschätzung von 7% und Mx-Überschätzung von 5,6%. Bei den Unterschätzungen ist eine MRT-Unterschätzung von 5,6% und eine Mx-Unterschätzung von 56,3% festzustellen (p-Wert für MRT=0,971 und p-Wert für Mx=0,165).

Bezüglich des Progesteron-Rezeptorstatus werden Progesteron Rezeptor negative DCIS zu 84,1% in der MRT und zu 36,4% in der Mx exakt bestimmt. Dies macht eine Differenz von 47,7% zwischen MRT und Mx Werten aus. Dabei ist eine MRT-Überschätzung von 6,8% und Mx-Überschätzung von 11,4% festzustellen. Die Unterschätzung beträgt für die MRT-Messungen 9,1% und für die Mx 52,3%.

Progesteron Rezeptor positive DCIS werden zu 89,3% in der MRT und zu 44,6% in der Mx exakt ausgemessen. Dies ergibt eine Differenz von 44,7%. Die Überschätzung beträgt für die MRT 7,1% und die Mx 5,4%. Die Unterschätzung beträgt für die MRT 3,6% und Mx 50% (p-Wert für MRT 0,514 und p-Werte für Mx 0,461).

HER2 negative DCIS wurden zu 91,3% in der MRT und zu 50% in der Mx exakt bestimmt. Die Differenz beträgt somit 41,3%. Die Überschätzung beträgt für die MRT 6,5% und für die Mx 4,3%. Die Unterschätzung liegt für die MRT bei 2,2% bei der Mx liegt diese bei 45,7%.

Bei HER2 positiven DCIS liegt die exakte Ausmessung für die MRT bei 80% und Mx bei 30%. Dies macht eine Differenz von 50% aus. Somit liegt der größte

Unterschied zwischen MRT und Mx in der exakten Ausmessungen in Hinsicht auf den HER2 Status vor. Die Überschätzung liegt bei der MRT bei 7,5% und Mx bei 12,5%. Die Unterschätzung beträgt für die MRT 12,5% und 57,5% für die Mx.

Der p-Wert für die MRT beträgt 0,269 und für die Mx 0,344. Folglich liegt keine statistische Signifikanz vor. Es ergeben sich jedoch folgende Differenzen zwischen Mx und MRT für Estrogen Rezeptor negativ 37,9%, Estrogen Rezeptor positiv 49,3%, Progesteron Rezeptor negativ 47,7%, Progesteron Rezeptor positiv 44,7%, HER2 negativ 41,3% und HER2 positiv 50%. Somit macht sich der größte Benefit hinsichtlich der Immunfärbungen beim HER2 Rezeptorstatus für die MRT bemerkbar.

Kriterium	Modalität	Exakt		$\Delta > 10 \text{ mm}$		$\Delta < - 10\text{mm}$		GS		p-Werte (Chi-Quadrat)
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Estrogen Rezeptoren										
negativ	MRT	25	86,2	2	6,9	2	6,9	29	100	p-Wert MRT=0,971 p-Wert Mx=0,165
	Mx	14	48,3	4	13,8	11	37,9			
positiv	MRT	62	87,3	5	7	4	5,6	71		
	Mx	27	38	4	5,6	40	56,3			
Progesteron Rezeptoren										
negativ	MRT	37	84,1	3	6,8	4	9,1	44	100	p-Wert MRT=0,514 p-Wert Mx=0,461
	Mx	16	36,4	5	11,4	23	52,3			
positiv	MRT	50	89,3	4	7,1	2	3,6	56		
	Mx	25	44,6	3	5,4	28	50			
HER2 Rezeptoren										
negativ	MRT	42	91,3	3	6,5	1	2,2	46	86	p-Wert MRT=0,269 p-Wert Mx=0,344
	Mx	23	50	2	4,3	21	45,7			
positiv	MRT	32	80	3	7,5	5	12,5	40		
	Mx	12	30	5	12,5	23	57,5			

Tabelle 8: Δ MRT/Mx zu Histologie in Korrelation zu immunhistochemischen Parametern.

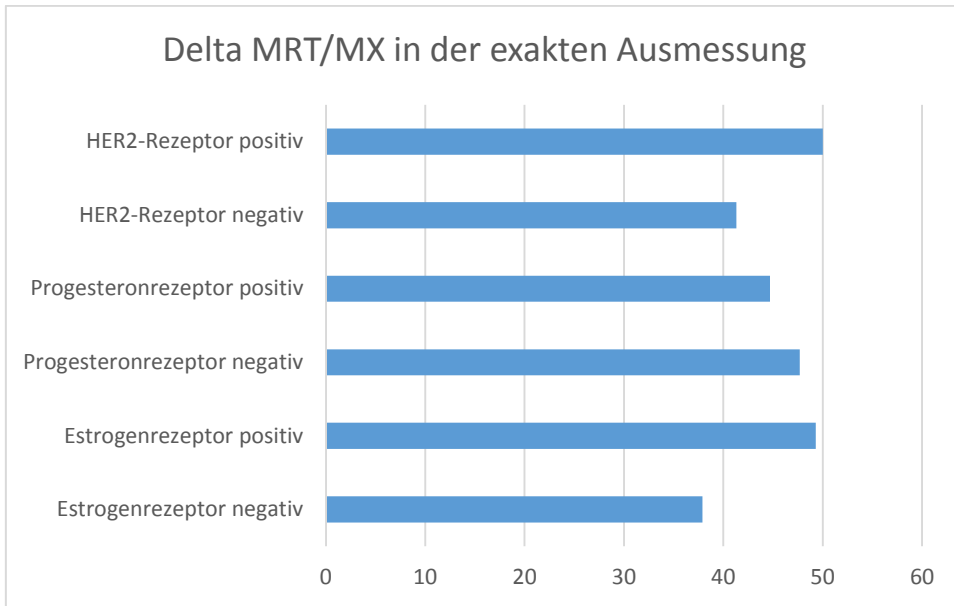


Abbildung 19: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen exakten Tumorexpanansion aufgeschlüsselt nach Rezeptorstatus.

4. DISKUSSION

Es gibt nur wenige Studien, die Patientinnen mit reinem DCIS aufweisen, da in den meisten Analysen nicht zwischen reinem DCIS und DCIS mit invasiver Komponente unterschieden wird. Unsere Ergebnisse widersprechen zahlreichen älteren Studien, die der MRT eine geringere Sensitivität zuschreiben als der Mx (Orel et al., 1997, Boetes et al., 1997, Berg et al., 2004, Kriege et al., 2004, Bazzocchi et al., 2006). Unsere Ergebnisse sind im Einklang mit neueren Arbeiten, die der MRT eine höhere Sensitivität zumessen als der Mx (Kuhl et al., 2007, Vag et al., 2008, Chan et al., 2010).

In unserem Kollektiv erfolgte eine exakte Größenausmessung in 87% der Fälle, dem gegenüber steht eine exakte Ausmessung von 48% in der Mx.

In 45% der Fälle unseres Kollektives wurde das DCIS in der Mx unterschätzt, während in der MRT 6% der Neoplasien unter- und 7% überschätzt wurden - somit steht in unserem Kollektiv viel mehr eine Unterschätzung der DCIS durch die Mx, als eine Überschätzung der MRT im Vordergrund. Da eine Unterschätzung der Läsion möglicherweise zu einer R-1 Situation führen kann, welche als signifikanter Risikofaktor für ein Rezidiv bzw. eine Progression zu einem infiltrierenden Duktalen Karzinom gilt - mit der Potenz einer systemischen Metastasierung - ist der Stellenwert der MRT in der Ausdehnungsdiagnostik für DCIS erneut bestätigt. Insbesondere bei schwieriger mammographischer Beurteilung der Ausdehnung oder bei schwierigen Fällen über die Entscheidung des operativen Vorgehen (totale Mastektomie vs. Tumorsegmentresektion) kann die MRT als zusätzliche Untersuchung zur präoperativen Planung eine zunehmend signifikante Rolle im klinischen Alltag einnehmen.

In unserem Kollektiv ließ sich kein histomorphologischer Parameter nachweisen, der die Präzision der MRT statistisch signifikant beeinflussen würde. Insbesondere bezüglich des Kerngrades ließ sich in unserem Kollektiv keine statistisch relevante Beeinflussung der Messpräzision der MRT aufweisen.

In der Literatur gibt es große Schwankungsbreiten, was den Einfluss des Kerngrades auf die MRT betrifft.

Beispielsweise publizierte Frau Prof. Kuhl eine Studie im Lancet 2007 mit 193 Patientinnen mit reinem Duktalen Carcinoma in situ, wovon bei 167 Patientinnen präoperativ sowohl eine MRT und Mx durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich, dass die MRT insbesondere bei high-grade DCIS eine höhere Sensitivität als die Mammographie aufwies: Es fanden sich in dem Kollektiv 89 high-grade DCIS, in 43 Fällen, 48% wurde die Diagnose durch die Mammographie verfehlt. Diese 43 verpassten DCIS wurden durch die MRT zu 100% entdeckt. Insgesamt wurden von den high-grade DCIS 98% durch die MRT erfasst. „MRI could help improve the ability to diagnose DCIS, especially DCIS with high nuclear grade (Kuhl et al., 2007).

Dagegen zeigt eine Studie von Baur et al. von 2013 mit insgesamt 53 Patientinnen mit reinem DCIS eine Sensitivität von 100% für low-grade DCIS, 84,6% für intermediat-grade DCIS und 66,7% für high-grade DCIS. In der Studie zeigte sich die MRT - wenn auch nicht statistisch signifikant - der Mx überlegen, insbesondere bei low-grade DCIS „This applies in particular to patients with non-high-grade DCIS because those were significantly more often positive on MRI and significantly more often negativ on Mx “ (Baur et al., 2013).

In unserem Kollektiv zeigten sich für den Kerngrad 1 in der MRT 85,7%, in der Mx 42,9% exakt bestimmt, für den Kerngrad 2 in der MRT 85,3% und Mx 41,2% exakt bestimmt und Kerngrad 3 in der MRT 88,1% und 40,7% in der Mx exakt bestimmt. Somit liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Auch die anderen histomorphologischen Parameter (Subtyp, Zelltyp,

Komedonekrosen, Mikrokalk und Entzündung) nahmen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Messpräzision der MRT:

Bezüglich der Wachstumsparameter zeigt sich in unserer Kohorte eine statistisch signifikante Beeinflussung durch das Wachstumsmuster. Während DCIS mit einem fleckigen Wachstumsmuster zu 100% exakt bestimmt wurde, liegt die Rate bei diffus wachsenden DCIS nur bei 74,4% (MRT).

Der Einfluss von Wachstumsparametern auf die Prognose des Mammakarzinoms ist noch nicht vollständig erforscht worden, jedoch zeigt es sich, dass Wachstumsparameter (subgross morphologic parameters) neben den primären Faktoren wie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Metastasen auch eine wichtige Rolle für die Prognose des Mammakarzinoms spielen. Dies zeigt beispielsweise eine Studie von Tot et al., welche sich mit dem Einfluss der Wachstumsparameter von invasiven und in situ Mammakarzinomen auf die Prognose auseinandersetzt „The hazard ratio for breast cancer death for multifocal and/or diffuse tumors versus unifocal ones was 1.96 (95%; 1.11-3.48; P = .02) after controlling for the same factors. Lesion distribution and disease extent represent important independent survival-related prognostic parameters in breast carcinoma.” (Tot et al., 2011).

Des Weiteren nahm die Tumorgröße einen statistisch signifikanten Einfluss auf die MRT in unserer Studie: Tumoren mit einer Größe von <45mm wurden zu 95% exakt bestimmt, während DCIS >45 nur zu 75% exakt bestimmt wurden.

Die Frage, ob insbesondere HER2 positives DCIS einen größeren Nutzen von einer zusätzlichen MRT hat, kann man insofern zustimmen, da sich in unserem Kollektiv der größte Unterschied zwischen der Mx und MRT Ausmessung bei HER2 positiven DCIS nachweisen lässt. Jedoch sind die Unterschiede zu den Hormonrezeptoren nur geringfügig und somit nicht statistisch signifikant (p=0,269).

Abschließend lässt sich sagen, dass Patientinnen mit DCIS von einer Größe von unter 45mm, einem fleckigen Wachstumsmuster sowie einer immunhistochemischen HER2 Expression, insbesondere von einer zusätzlichen MRT profitieren würden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Für Patientinnen mit Duktalem Carcinoma in situ (DCIS) ist die exakte Größenausmessung durch die Bildgebung von äußerster Bedeutung hinsichtlich der operativen Planung und des klinischen Ergebnisses. Die vorliegende Arbeit setzt sich mit dem Einfluss von histopathologischen und immunhistochemischen Parametern auf die Genauigkeit der Ausdehnungsdiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Mammographie (Mx) auseinander. Somit soll analysiert werden, ob bestimmte Subgruppen von DCIS besonders von einer MRT profitieren.

Methodik: Aus dem Zeitraum 2009-2012 wurden 100 DCIS Fälle der Frauenklinik Tübingen mit verfügbaren MRT und Mx Daten retrospektiv durch 2 Radiologen begutachtet und eine Konsensus Ausdehnung bestimmt. Die histologische Ausdehnung wurde zuvor systematisch und segmental anhand der Resektate evaluiert (Mittelwert 39,6 mm, Median 32,5 mm, Range 1,5 mm bis 130 mm, 53 Segment Resektate und 47 Mastektomien). In erneuter Beurteilung der histologischen Präparate wurden folgende Parameter bestimmt: Kerngrad, Subtyp, Zelltyp, Komedonekrosen, Mikrokalk, Fokalität, Wachstumsmuster, Entzündung, Läppchenkanzerisierung. Der Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus wurden aus den archivierten Befunden übernommen. HER2 wurde nachträglich an einem repräsentativen Tumorblock immunhistologisch bestimmt.

Für beide bildgebende Modalitäten wurde die Präzision als ausreichend erachtet, wenn die Größenausdehnung weniger als 10mm von der histologischen Messung abwich. Somit wurden die Messgrößen in 3 Gruppen eingeteilt - exakt, überschätzt ($\Delta > 10\text{mm}$) und unterschätzt ($\Delta < 10\text{mm}$)

Ergebnisse: Eine exakte Größenausmessung wurde in 87% der Fälle durch die MRT erreicht, 7% wurden überschätzt und 6% wurden unterschätzt, dem gegenüber zeigte die Mammographie eine exakte Größenausmessung in nur 48% der Fälle: wobei 7% überschätzt und 45% unterschätzt wurden.

Bezüglich der histopathologischen Parameter zeigte sich beim Wachstumsparameter Fleckig vs. Diffus eine statistisch signifikante negative

Beeinflussung des diffusen Wachstumsmusters (100% vs. 74.4% $p=0.017$) auf die Größenausmessung in der MRT. Auch mit steigender Größe der Tumore ist eine statistisch signifikante negative Beeinflussung der MRT feststellbar (Größe $<45\text{mm}$ 90% exakt vs. $>45\text{mm}$ 75% $p=0,004$). Ein statistisch signifikanter Einfluss der Hormonrezeptoren für Estrogen und Progesteron sowie des Wachstumsrezeptors HER2 lassen sich nicht nachweisen, wobei sich der größte Vorteil der MRT gegenüber der Mx hinsichtlich des Rezeptorstatus bei HER2 positiven DCIS zeigt (Differenz von 50%). Insgesamt zeichnet sich eine ca. doppelt so häufige exakte Tumorausmessung in der MRT im Vergleich zur Mx ab. Eine signifikante Einschränkung der Messpräzision ist nur bei diffus wachsenden DCIS und bei einer Größe von über 45mm gegeben.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Arbeit zeigt eine enge Korrelation zwischen MRT und Histologie in 87% der Fälle, wenn eine systematische und segmentale pathologische Aufarbeitung der Resektate erfolgte. Komparative Analysen der MRT und Mx hinsichtlich histologischer und molekularer Subtypen zeigen einen signifikanten Vorteil der MRT für alle Subgruppen mit dem größten Nutzen für DCIS mit fleckigem Ausbreitungsmuster und kleinen Tumoren mit einer Größe unter 45mm.

6. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Nukleäres Grading des DCIS nach der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia vom 1997 (Committee, 1997)	3
Tabelle 2 Grading des DCIS gemäß WHO: Lakhani, S.R., et al., WHO Classification of Tumours of the Breast. 4 ed. 2012, Lyon: IARC Press.	4
Tabelle 3: The USC/Van Nuys Prognostic Index scoring system	5
Tabelle 4: Zusammensetzung des Studienkollektivs, aufgeschlüsselt nach histomorphologischen und immunhistochemischen Parametern	12
Tabelle 5: Ergebnisse der prozentuellen Ausdehnungskorrelation der MRT und Mx Messgröße mit der histologischen Ausdehnung	27
Tabelle 6: Δ MRT/Mx zu Histo in Korrelation zu histologischen Parametern....	32
Tabelle 7: Δ MRT/Mx zu Histo in Korrelation zu Wachstums Parametern.....	35
Tabelle 8: Δ MRT/Mx zu Histologie in Korrelation zu immunhistochemischen Parametern.	38

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: HER2 getriggerte molekulare Signalkaskade.....	7
Abbildung 2: Histologie des low-grade DCIS mit Kerngrad 1	16
Abbildung 3: Histologie des intermediate-grade DCIS mit Kerngrad 2	16
Abbildung 4: Histologie des high-grade DCIS mit Kerngrad 3 vom soliden Wachstumstyp mit Komedonekrose und assoziiertem Mikrokalk.....	17
Abbildung 5: DCIS cribriformer Typ.....	18
Abbildung 6: DCIS mikropapillärer Typ	18
Abbildung 7: Apocrines DCIS	19
Abbildung 8: Klarzelliges DCIS.....	19
Abbildung 9: Fokalität aufgeschlüsselt nach unifokal, bifokal, multifokal und multizentrisch	21
Abbildung 10: Histologisches Wachstumsmuster aufgeschlüsselt nach fokal, fleckig (patchy) und diffus.....	22
Abbildung 11: Immunhistologie HER2 Grad 1	23
Abbildung 12: Immunhistologie HER2 Grad 2	24
Abbildung 13: Immunhistologie HER2 Grad 3	24
Abbildung 14: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen Tumorexpan.	28
Abbildung 15: Prozentverteilung der mittels MRT ausgemessenen Tumorexpan aufgeschlüsselt nach Kerngraden.	33
Abbildung 16: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen exakten Tumorexpan aufgeschlüsselt nach histomorphologischen Parametern.	33
Abbildung 17: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen exakten Tumorexpan aufgeschlüsselt nach Wachstumsparametern..	36
Abbildung 18: Prozentverteilung der mittels MRT ausgemessenen Tumorexpan aufgeschlüsselt nach Wachstumsmustern.....	36
Abbildung 19: Prozentverteilung der mittels MRT und Mx ausgemessenen exakten Tumorexpan aufgeschlüsselt nach Rezeptorstatus.....	39

8. Abkürzungsverzeichnis

Akt	serine/threonine-specific protein
aPK	atypical Protein Kinase C
BET	Brusterhaltende Therapie
ca.	circa
COX2	cyclooxygenase-2
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIN	Duktale intraepitheliale Neoplasie
EGF	Epidermal growth factor
ETS	E26 transformation specific
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
Histo	Histologie
KG	Kerngrad
KM-MRT	Kontrastmittel Magnetresonanztomographie
mm	millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
Mx	Mammographie
n	Anzahl
NST	non special type
PAR6	partition protein 6
PI3K	Phospho-Inositid-3-Kinase
PLC	Phospholipase
Ras	Rat sarcoma (G-Protein)
WHO	World Health Organisation

Z.n. Zustand nach

8. Literaturverzeichnis

- Allred, D. C., Anderson, S. J., Paik, S., Wickerham, D. L., Nagtegaal, I. D., Swain, S. M., Mamounas, E. P., Julian, T. B., Geyer, C. E., Jr., Costantino, J. P., Land, S. R. & Wolmark, N. 2012. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol*, 30, 1268-73.
- Allred, D. C., O'Connell, P., Fuqua, S. A. & Osborne, C. K. 1994. Immunohistochemical studies of early breast cancer evolution. *Breast Cancer Res Treat*, 32, 13-8.
- Barreau, B., de Mascarel, I., Feuga, C., MacGrogan, G., Dilhuydy, M. H., Picot, V., Dilhuydy, J. M., de Lara, C. T., Bussieres, E. & Schreer, I. 2005. Mammography of ductal carcinoma in situ of the breast: review of 909 cases with radiographic-pathologic correlations. *Eur J Radiol*, 54, 55-61.
- Baur, A., Bahrs, S. D., Speck, S., Wietek, B. M., Krämer, B., Vogel, U., Claussen, C. D. & Siegmann-Luz, K. C. 2013. Breast MRI of pure ductal carcinoma in situ: Sensitivity of diagnosis and influence of lesion characteristics. *European Journal of Radiology*, 82, 1731-1737.
- Bazzocchi, M., Zuiani, C., Panizza, P., Del Frate, C., Soldano, F., Isola, M., Sardanelli, F., Giuseppetti, G. M., Simonetti, G., Lattanzio, V. & Del Maschio, A. 2006. Contrast-enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *AJR Am J Roentgenol*, 186, 1723-32.
- Berg, W. A., Gutierrez, L., NessAiver, M. S., Carter, W. B., Bhargavan, M., Lewis, R. S. & Ioffe, O. B. 2004. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*, 233, 830-49.
- Bleyer, A. & Welch, H. G. 2012. Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med*, 367, 1998-2005.
- Boetes, C., Strijk, S. P., Holland, R., Barentsz, J. O., Van Der Sluis, R. F. & Ruijs, J. H. 1997. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol*, 7, 1231-4.
- Broeders, M., Moss, S., Nystrom, L., Njor, S., Jonsson, H., Paap, E., Massat, N., Duffy, S., Lynge, E., Paci, E. & Group, E. W. 2012. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*, 19 Suppl 1, 14-25.
- Buerger, H., Otterbach, F., Simon, R., Schafer, K. L., Poremba, C., Diallo, R., Brinkschmidt, C., Dockhorn-Dworniczak, B. & Boecker, W. 1999. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *J Pathol*, 189, 521-6.

- Burstein, H. J., Polyak, K., Wong, J. S., Lester, S. C. & Kaelin, C. M. 2004. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 350, 1430-41.
- Chan, S., Chen, J.-H., Agrawal, G., Lin, M., Mehta, R. S., Carpenter, P. M., Nalcioglu, O. & Su, M.-Y. 2010. Characterization of Pure Ductal Carcinoma In Situ on Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging: Do Nonhigh Grade and High Grade Show Different Imaging Features? *Journal of Oncology*, 2010, 431341.
- Cho, H. S., Mason, K., Ramyar, K. X., Stanley, A. M., Gabelli, S. B., Denney, D. W., Jr. & Leahy, D. J. 2003. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*, 421, 756-60.
- Committee, T. C. C. 1997. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer*, 80, 1798-802.
- Cuzick, J., Sestak, I., Pinder, S. E., Ellis, I. O., Forsyth, S., Bundred, N. J., Forbes, J. F., Bishop, H., Fentiman, I. S. & George, W. D. 2011. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*, 12, 21-9.
- Daoud, S. A., Ismail, W. M., Abdelhamid, M. S. & Nabil, T. M. 2016. Possible Prognostic Role of HER2/Neu in Ductal Carcinoma In Situ and Atypical Ductal Proliferative Lesions of the Breast. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17, 3733-3736.
- Ernster, V. L., Ballard-Barbash, R., Barlow, W. E., Zheng, Y., Weaver, D. L., Cutter, G., Yankaskas, B. C., Rosenberg, R., Carney, P. A., Kerlikowske, K., Taplin, S. H., Urban, N. & Geller, B. M. 2002. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*, 94, 1546-54.
- Evans, A. J., Pinder, S., Ellis, I. O., Sibbering, M., Elston, C. W., Poller, D. N. & Wilson, R. 1994. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. *Radiology*, 191, 237-40.
- Fancellu, A., Turner, R. M., Dixon, J. M., Pinna, A., Cottu, P. & Houssami, N. 2015. Meta-analysis of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg*, 102, 883-93.
- Farabegoli, F., Champeme, M. H., Bieche, I., Santini, D., Ceccarelli, C., Derenzini, M. & Lidereau, R. 2002. Genetic pathways in the evolution of breast ductal carcinoma in situ. *J Pathol*, 196, 280-6.
- Fisher, E. R., Dignam, J., Tan-Chiu, E., Costantino, J., Fisher, B., Paik, S. & Wolmark, N. 1999. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer*, 86, 429-38.
- Gradishar, W. J., Anderson, B. O., Balassanian, R., Blair, S. L., Burstein, H. J., Cyr, A., Elias, A. D., Farrar, W. B., Forero, A., Giordano, S. H., Goetz, M., Goldstein, L. J., Hudis, C. A., Isakoff, S. J., Marcom, P. K., Mayer, I. A., McCormick, B., Moran, M., Patel, S. A., Pierce, L. J., Reed, E. C., Salerno, K. E., Schwartzberg, L. S., Smith, K. L., Smith, M. L., Soliman, H., Somlo, G., Telli,

- M., Ward, J. H., Shead, D. A. & Kumar, R. 2016. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 14, 324-54.
- Helvie, M. A., Chang, J. T., Hendrick, R. E. & Banerjee, M. 2014. Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer*, 120, 2649-56.
- Houssami, N., Turner, R. & Morrow, M. 2013. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg*, 257, 249-55.
- Hudis, C. A. 2007. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*, 357, 39-51.
- Kriege, M., Brekelmans, C. T., Boetes, C., Besnard, P. E., Zonderland, H. M., Obdeijn, I. M., Manoliu, R. A., Kok, T., Peterse, H., Tilanus-Linthorst, M. M., Muller, S. H., Meijer, S., Oosterwijk, J. C., Beex, L. V., Tollenaar, R. A., de Koning, H. J., Rutgers, E. J., Klijn, J. G. & Magnetic Resonance Imaging Screening Study, G. 2004. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*, 351, 427-37.
- Kuhl, C. K., Schrading, S., Bieling, H. B., Wardelmann, E., Leutner, C. C., Koenig, R., Kuhn, W. & Schild, H. H. 2007. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*, 370, 485-92.
- Lagios, M. D. 1995. Heterogeneity of duct carcinoma in situ (DCIS): relationship of grade and subtype analysis to local recurrence and risk of invasive transformation. *Cancer Lett*, 90, 97-102.
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Benbrahim-Tallaa, L., Bouvard, V., Bianchini, F., Straif, K. & International Agency for Research on Cancer Handbook Working, G. 2015. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*, 372, 2353-8.
- Lebeau, A. 2006. [Prognostic factors in ductal carcinoma in situ]. *Pathologe*, 27, 326-36.
- Leonard, G. D. & Swain, S. M. 2004. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst*, 96, 906-20.
- Marinovich, M. L., Azizi, L., Macaskill, P., Irwig, L., Morrow, M., Solin, L. J. & Houssami, N. 2016. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*, 23, 3811-3821.
- Moasser, M. M. 2007. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26, 6469-87.
- Molloy, M., Azarow, K., Garcia, V. F. & Daniel, J. R. 1989. Enhanced detection of preinvasive breast cancer: combined role of mammography and needle localization biopsy. *J Surg Oncol*, 40, 152-4.
- Morrow, M., Van Zee, K. J., Solin, L. J., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J. R., Horton, J., Hwang, S., Johnson, P. L., Marinovich, M. L., Schnitt,

- S. J., Wapnir, I. & Moran, M. S. 2016. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *J Clin Oncol*, 34, 4040-4046.
- Myers, E. R., Moorman, P., Gierisch, J. M., Havrilesky, L. J., Grimm, L. J., Ghatge, S., Davidson, B., Montgomery, R. C., Crowley, M. J., McCrory, D. C., Kendrick, A. & Sanders, G. D. 2015. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*, 314, 1615-34.
- Nelson, H. D., Fu, R., Cantor, A., Pappas, M., Daeges, M. & Humphrey, L. 2016. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*, 164, 244-55.
- O'Connell, P., Pekkel, V., Fuqua, S. A., Osborne, C. K., Clark, G. M. & Allred, D. C. 1998. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions at 15 genetic loci. *J Natl Cancer Inst*, 90, 697-703.
- Orel, S. G., Mendonca, M. H., Reynolds, C., Schnall, M. D., Solin, L. J. & Sullivan, D. C. 1997. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology*, 202, 413-420.
- Pace, L. E. & Keating, N. L. 2014. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA*, 311, 1327-35.
- Pinder, S. E. 2010. Ductal carcinoma in situ (DCIS): pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Mod Pathol*, 23 Suppl 2, S8-13.
- Plana, M. N., Carreira, C., Muriel, A., Chiva, M., Abraira, V., Emparanza, J. I., Bonfill, X. & Zamora, J. 2012. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol*, 22, 26-38.
- Roy, V. & Perez, E. A. 2009. Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer. *Oncologist*, 14, 1061-9.
- Roylance, R., Gorman, P., Hanby, A. & Tomlinson, I. 2002. Allelic imbalance analysis of chromosome 16q shows that grade I and grade III invasive ductal breast cancers follow different genetic pathways. *J Pathol*, 196, 32-6.
- Rudloff, U., Brogi, E., Reiner, A. S., Goldberg, J. I., Brockway, J. P., Wynveen, C. A., McCormick, B., Patil, S. & Van Zee, K. J. 2010. The influence of margin width and volume of disease near margin on benefit of radiation therapy for women with DCIS treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg*, 251, 583-91.
- Schnitt, S. J. & Connolly, J. L. 1997. Classification of ductal carcinoma in situ: striving for clinical relevance in the era of breast conserving therapy. *Hum Pathol*, 28, 877-80.
- Silverstein, M. J. 2003. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *The American Journal of Surgery*, 186, 337-343.

- Silverstein, M. J., Lagios, M. D., Groshen, S., Waisman, J. R., Lewinsky, B. S., Martino, S., Gamagami, P. & Colburn, W. J. 1999. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 340, 1455-61.
- Silverstein, M. J., Poller, D. N., Waisman, J. R., Colburn, W. J., Barth, A., Gierson, E. D., Lewinsky, B., Gamagami, P. & Slamon, D. J. 1995. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet*, 345, 1154-7.
- Siu, A. L. & Force, U. S. P. S. T. 2016. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 164, 279-96.
- Slamon, D. J., Godolphin, W., Jones, L. A., Holt, J. A., Wong, S. G., Keith, D. E., Levin, W. J., Stuart, S. G., Udove, J., Ullrich, A. & et al. 1989. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244, 707-12.
- Staley, H., McCallum, I. & Bruce, J. 2012. Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD007847.
- Stuart, K. E., Houssami, N., Taylor, R., Hayen, A. & Boyages, J. 2015. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*, 15, 890.
- Tavassoli F.A., D. P. 2003. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003. 9-112.
- Tot, T., Gere, M., Pekar, G., Tarjan, M., Hofmeyer, S., Hellberg, D., Lindquist, D., Chen, T. H., Yen, A. M., Chiu, S. Y. & Tabar, L. 2011. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol*, 42, 1761-9.
- Vag, T., Baltzer, P. A. T., Renz, D. M., Pfeleiderer, S. O. R., Gajda, M., Camara, O. & Kaiser, W. A. 2008. Diagnosis of ductal carcinoma in situ using contrast-enhanced magnetic resonance mammography compared with conventional mammography. *Clinical Imaging*, 32, 438-442.
- Virnig, B. A., Tuttle, T. M., Shamliyan, T. & Kane, R. L. 2010. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*, 102, 170-8.
- Wapnir, I. L., Dignam, J. J., Fisher, B., Mamounas, E. P., Anderson, S. J., Julian, T. B., Land, S. R., Margolese, R. G., Swain, S. M., Costantino, J. P. & Wolmark, N. 2011. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*, 103, 478-88.
- Yarden, Y. 2001. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer*, 37 Suppl 4, S3-8.

Online Quellen

NICE 2016. Early and locally advanced breast cancer overview. National Institute for Health and Care Excellence 2016; Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-and-locally-advanced-breast-cancer>. (abgerufen 02.06.2018)

RKI 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf (abgerufen am 03.06.2018).

S3-Leitlinie 2017. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.0, 2017 AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 02.06.2018).

9. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL

Ich, Johannes Pawlowski war unter wissenschaftlicher Supervision von Frau PD Dr. med. A. Staebler an der Konzeption des Studiendesigns beteiligt, habe die Rekrutierung des Archivmaterials, Durchmusterung der histologischen Präparate, Auswertung der immunhistologischen Färbungen und gemeinsam mit Frau PD Dr. Staebler die statistische Auswertung durchgeführt sowie das Manuskript erstellt.

Die radiologischen Daten stammen aus dem Department für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitäts Klinik Tübingen (Frau OÄ Dr. Beate Wietek und Herr Prof. Dr. Wiesinger). Frau Karen Greif führte die immunhistochemischen HER2 Färbungen durch.