

Nadja-Marina Kellerhoff
Dr. med. dent.

Zur Histologie und Prognose des lobulär-invasiven Mammakarzinoms

Geboren am 20.10.1967 in Basel (Schweiz)
Reifeprüfung am 24.06.1987 in Ingenbohl / SZ (Schweiz)
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin in Heidelberg vom SS 1989 bis SS 1995
Vorphysikum der Zahnheilkunde am 12.10.1990 an der Universität Heidelberg
Physikum der Zahnheilkunde am 01.04.1993 an der Universität Heidelberg
Staatsexamen am 18.01.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. F. Otto

und
Rolf Klaus Kellerhoff
Dr. med. dent.

Zur Histologie und Prognose des lobulär-invasiven Mammakarzinoms

Geboren am 27.12.1965 in Wilhelmshaven
Reifeprüfung am 03.06.1985 in Wilhelmshaven
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin in Heidelberg vom SS 1989 bis SS 1995
Vorphysikum der Zahnheilkunde am 12.10.1990 an der Universität Heidelberg
Physikum der Zahnheilkunde am 01.04.1993 an der Universität Heidelberg
Staatsexamen am 18.01.1996 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Pathologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. F. Otto

Das lobulär-invasive Mammakarzinom (ILC) ist die häufigste besondere Differenzierungsform des Mammakarzinoms. Die Varianten des ILC weisen zwar ähnliche zytologische Eigenschaften auf wie der häufigste Subtyp (klassisches ILC), unterscheiden sich aber in ihren Differenzierungsmustern. Inwieweit sich die Subtypen des ILC nicht nur in ihrer histopathologischen Morphologie und Zytologie, sondern auch in ihrem biologischen Verhalten und der Prognose unterscheiden, soll die vorliegende Arbeit zeigen. Ein weiterer Schwerpunkt dieser Studie liegt auf der Erarbeitung eines zum IDC analogen Gradings, welches sowohl die Subtypisierung als auch die Mitoseaktivität berücksichtigt und eine genauere Abschätzung des biologischen Verhaltens und der Prognose der verschiedenen Subtypen ermöglicht. Durchgeführt wurde die Subklassifikation aller Primärtumoren der in einem 5-Jahreszeitraum 1985-1989 an der Universitäts-Frauenklinik operierten Mammakarzinompatientinnen. Es folgte eine detaillierte Histologie im Hinblick auf die Subklassifikation nach den Kriterien von Page und die retrospektive Nachuntersuchung unter den Aspekten der Subtypisierung, der Erarbeitung sowohl der histomorphologischen als auch der zytomorphologischen Besonderheiten des ILC's und seiner Subtypen. Die bekannten histologischen Risikofaktoren aller Tumoren wurden standardisiert erfaßt und mit den erhobenen Follow-up-Daten

korreliert. Ein für das ILC spezifisches Grading, das die unterschiedlichen Subtypen und die Mitoseaktivität (Mitoseanzahl/10 HPF, Objektiv 40x) berücksichtigt, wurde erstellt und mit den Follow-up-Daten der ILC-Patientinnen korreliert und publiziert.

Das lobulär-invasive Mammakarzinom tritt überwiegend postmenopausal auf. Das ILC weist mit einer Frequenz von 12,1% eine signifikant höhere Neigung zur Bilateralität auf als das IDC (7,5%). Der überwiegende Subtyp des ILC's ist die klassische Variante mit 61%. Die nächsthäufigsten anderen Subtypen sind der solide Subtyp (17%) und der pleomorphe Subtyp (10%). Zu den selteneren Varianten gehören in absteigender Reihenfolge der tubulo-lobuläre (6%), der alveoläre (4%), der siegelringzellige (3%) und der histiozytoide Subtyp (<1%). Die 5-Jahresrezidivraten der verschiedenen Subtypen sehen wie folgt aus: 6,2±6,1% für die tubulo-lobulären und alveolären Varianten, 4,4±3,1% für die klassischen und siegelringzelligen Subtypen und 37,1±13,3% für die soliden und pleomorphen Subtypen ($p=0,0014$). Eine signifikante Korrelation der Subtypen besteht mit den folgenden zytologischen und histologischen Apparenzen: Siegelringzellen ($p=3,56 \times 10^{-10}$), *in situ*-Komponente ($p=0,00015$), Mikrokalk ($p=0,00016$) und der Mitoseindex/ 10 HPF ($1,5 \times 10^{-10}$). Das gemeinsam entwickelte Grading erlaubt eine bessere Abschätzung der Prognose als jedes der einzelnen Kriterien, wie Subtyp, Tumorgroße oder Lymphknotenstatus für sich allein. Die 5 Jahres-Überlebensraten der G1-Tumoren liegen bei 100%, der G2-Tumoren bei 81,8±3,4% und der G3-Tumoren bei 57,0 ±11,8% ($p=0,001$). Bei Anwendung unseres Gradingssystems auf die intramammären Rezidivraten der brusterhaltend therapierten ILC-Patientinnen ergeben sich ähnliche Resultate: 0% für Grad 1-Tumoren, 9,8±3,8% für Grad 2-Tumoren und 28,6±17,1% bei Grad 3-Tumoren.

Die bestehende intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem Pathologen, dem Onkologen und dem Gynäkologen, wie dies an der Universität Heidelberg gehandhabt wird, ermöglicht die Erarbeitung eines individuellen Therapiekonzeptes, das insbesondere bei der Diagnostik und Therapie der verschiedenen Varianten des ILC sehr anspruchsvoll ist. Eine detaillierte histopathologische Diagnostik, eine eingehende Untersuchung der Subtypen und die Anwendung eines für das lobulär-invasive Mammakarzinom eigens entwickeltes Grading, welches einerseits die Subtypen und andererseits die Mitoseaktivität berücksichtigt, ermöglicht hiermit auch beim ILC eine exaktere Abschätzung des biologischen Verhaltens und der Prognose dieser Tumoren und dadurch die Planung eines gezielten, individuellen Langzeittherapiekonzeptes.