



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Bildanalytische, Ki67-basierte Klassifizierung neuroendokriner Tumoren des Thymus und der Lunge

Autor: Benedict Grießmann
Institut / Klinik: Pathologisches Institut
Doktorvater: Prof. Dr. A. Marx

Neuroendokrine Tumoren des Thymus (TNET) sind extrem selten und werden nach der WHO-Klassifikation, wie die pulmonalen neuroendokrinen Tumore (PNET), in typische und atypische Karzinoide (TC, AC), sowie großzellige (LCNEC) und kleinzellige neuroendokrine Karzinome (SCLC/SCTC) unterteilt. Diese Subtypisierung bedarf der Erfassung der Mitoseanzahl, von Nekrosen und neuerdings des Ki67-basierten Proliferationsindex. Mitoserate und Ki67-Index werden vom Pathologen bisher weitgehend subjektiv erfasst und sind schlecht reproduzierbar. Ziel dieser Promotionsarbeit war es daher, die Proliferationsrate mittels Ki67 und die Mitoserate mit dem Marker H3 an immunhistochemisch gefärbten Schnitten von PNET und TNET softwaregestützt („objektiv“) zu quantifizieren und die räumliche Verteilung dieser Parameter im Schnittpräparat mittels räumlicher Statistik zu beschreiben.

Mittels eines eigens generierten MATLAB®-tools gelang es, eine hohe Übereinstimmung zwischen manueller und automatisierter Zellzählung zu belegen. Daraufhin wurden an 40 TNET und 134 PNET die Proliferations- und Mitoseraten in einem 3000x3000 Pixel großen Areal erhoben, was der Fläche von 2mm² (10 Hauptgesichtsfelder bei 400x Vergrößerung) entspricht. Die Expression von Ki67 und H3 wurde mittels Dichtekarten („heatmaps“) visualisiert. Von einem „Ausreißer“ abgesehen, ließen sich signifikante Unterschiede zwischen den histologischen Subtypen bezüglich proliferativer und mitotischer Aktivität nachweisen. Mittels ROC-Analyse waren aussagekräftige Grenzwerte zu erheben, wenn die Karzinoide (TC, AC) den LCNEC und SCLC/SCTC gegenübergestellt wurden. Somit helfen software-erfasste Ki67- und H3-Färbungen bei der klinisch relevanten Unterscheidung zwischen „low-“ und „intermediate-grade“ Tumoren einerseits und „high-grade“ Tumoren andererseits. Zudem eignet sich Ki67 auch zur Unterscheidung von TC und AC bei TNET.

Die räumliche Verteilung der proliferativen und mitotischen Aktivität wurde mit der K-Methode nach Ripley untersucht und ist mehrheitlich mit einer Zufallsverteilung der Expression von Ki67 und H3 vereinbar. Daneben existierten auch Proliferations-Cluster (sog. „Hot Spots“), die in ihrer Größe ca. 1-4 Hauptgesichtsfeldern am Mikroskop entsprachen und in PNET und TNET über alle Subtypen hinweg nachweisbar waren.

Die softwaregestützte Quantifizierung von Proliferations- und Mitoseraten stellt ein geeignetes Hilfsmittel zur Unterscheidung der histologischen Subtypen neuroendokriner Tumoren des Thymus und der Lunge dar und bietet die Möglichkeit, die geringe Reproduzierbarkeit der bisher auf subjektiven Bewertungen basierenden WHO-Klassifikation zu optimieren.