

Aus dem Department für Diagnostische Labormedizin der  
Universität Tübingen

Institut für Pathologie und Neuropathologie

Abteilung Allgemeine und Molekulare Pathologie und  
Pathologische Anatomie

**Ductales Carcinoma in situ. Einfluss der molekularen  
Subtypen auf Ausbreitungsmuster und Resektionsstrategie**

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

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

**vorgelegt von**

**Wolf, Tobias**

**-2022-**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Staebler  
2. Berichterstatter: Professorin Dr. E.-M. Grischke

Tag der Disputation: 16.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
II.	Abbildungsverzeichnis	IV
III.	Tabellenverzeichnis	V
1	Einleitung	1
1.1	DUCTALES CARCINOMA IN SITU – DEFINITION UND GESCHICHTE IM ÜBERBLICK	1
1.2	EPIDEMIOLOGIE UND EINFLUSS DES MAMMOGRAPHIE SCREENINGS	1
1.3	KLINISCHE DIAGNOSTIK UND PRÄOPERATIVE ABKLÄRUNG	2
1.4	THERAPIE DES DCIS	3
1.5	PATHOLOGISCHE KLASSIFIKATION UND HISTOLOGISCHE ERSCHEINUNGSFORMEN	5
1.6	PROGNOSE UND RISIKOKLASSIFIKATIONEN	10
2	Material und Methoden	13
2.1	VOM OPERATIVEN PRÄPARAT ZUM FERTIGEN HISTOPATHOLOGISCHEN SCHNITT	15
2.1.1	<i>Aufarbeitung des OP-Präparates</i>	15
2.1.2	<i>Fixieren, Schneiden und Färben</i>	16
2.2	IMMUNHISTOCHEMIE (IHC)	16
2.2.1	<i>HER2 Färbung</i>	17
2.2.2	<i>Östrogen- und Progesteronrezeptor-Färbung</i>	18
2.3	STATISTISCHE METHODEN	18
3	Ergebnisse	19
3.1	ALLGEMEINES	19
3.1.1	<i>Häufigkeiten und Verteilungen</i>	19
3.1.1.1	Alter bei Diagnose und die zugehörige Verteilung	19
3.1.1.2	Ausmaß der nicht invasiven Komponente	20
3.1.2	<i>Histologische Kriterien</i>	21
3.1.2.1	Ausbreitungsmuster und Architekturtyp	21
3.1.2.2	Kernmalignitätsgrad	23
3.1.2.3	Inflammatorische Komponente	23
3.1.2.4	Komedonekrose	24
3.1.2.5	Mikroverkalkung	24
3.1.2.6	Läppchenkanzerisierung	24
3.1.2.7	Zelltypus	24
3.1.3	<i>ER, PR, HER2 und die daraus resultierenden molekularen Typen</i>	25

3.1.4	<i>Operationsspezifische Resektionsränder und Anzahl der durchgeführten Nachresektionen</i>	27
3.1.4.1	Resektionsstatus in der primär durchgeführten Operation (OP)	28
3.1.4.2	Einfluss von verschiedenen Parametern auf die Notwendigkeit einer Nachresektion	28
3.1.4.3	Resektionsstatus im abschließenden Befund	31
3.1.4.4	Anzahl der Nachresektionen und Kernmalignitätsgrad	31
3.2	SIND ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEM ARCHITEKTURMUSTER UND DEN ERHOBENEN PARAMETERN ERKENNBAR?	31
3.3	ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN DEM KERNMALIGNITÄTSGRAD UND DEN ERHOBENEN PARAMETERN.	34
3.4	BESTEHT EINE SIGNIFIKANTE VERBINDUNG ZWISCHEN DEM AUSBREITUNGSMUSTER UND DEN ANDEREN ERHOBENEN PARAMETERN?	37
3.5	AUSWIRKUNGEN DES MOLEKULAREN SUBTYPUS AUF DIE RESEKTIONSSTRATEGIE UND ANDERE ERHOBENE PARAMETER.	40
4	Diskussion	42
4.1	ALLGEMEINE BETRACHTUNG DER KOHORTE	44
4.2	DISKUSSION VON MORPHOLOGISCHEN PARAMETERN.	44
4.3	HAT DER MOLEKULARE TYP UND DER KERNMALIGNITÄTSGRAD EINEN EINFLUSS AUF DIE RESEKTIONSSTRATEGIE?	49
4.4	HAT DAS AUSBREITUNGSMUSTER EINEN EINFLUSS AUF DIE RESEKTIONSSTRATEGIE?	51
4.5	LIMITATIONEN DER ARBEIT	53
4.6	AUSBlick	53
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	56
7	Erklärung zum Eigenanteil	64
8	Danksagung	65

## I. Abkürzungsverzeichnis

ADH	–	atypische duktale Hyperplasie
BCS	–	Breast conserving surgery/ Brusterhaltende Therapie
CC1	–	Cell conditioning solution
DCIS	–	ductales Carcinoma in situ
DIN	–	duktale intraepitheliale Neoplasie
ER	–	Östrogenrezeptor
FEA	–	flache epitheliale Atypie
HER2	–	Human epidermal growth receptor 2
IBC	–	Invasive breast cancer
IBTR	–	Ipsilateral breast tumor recurrence
IHC	–	Immunhistochemie
MRT	–	Magnetresonanztomographie
NG	–	Nuclear grade, Kernmalignitätsgrad
NR	–	Nachresektion
NSM	–	Nipple sparing mastectomie
NST	–	no special Type
OP	–	Operation
OT	–	Objektträger
PR	–	Progesteronrezeptor
QM	–	Qualitätsmanagment
SSM	–	Skin sparing mastectomie
TN	–	Triple negative
US	–	Ultraschall
USC/VNPI	–	University of South Carolina/ Van Nuys Prognostic Index
VNPI	–	Van Nuys Prognostic Index

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschiedliche Kernmalignitätsgrade _____	6
Abbildung 2: Unterschiedliche Architekturmuster _____	7
Abbildung 3: Exemplarische Zelltypen _____	9
Abbildung 4: Ausbreitungsmuster _____	10
Abbildung 5: HER2 Färbungen _____	14
Abbildung 6: Alter zum Diagnosezeitpunkt. _____	20
Abbildung 7: Größenausdehnung DCIS _____	21
Abbildung 8: Häufigkeiten der einzelnen Architekturtypen _____	22
Abbildung 9: Häufigkeiten Kernmalignitätsgrad _____	23
Abbildung 10: Östrogenrezeptorstatus _____	25
Abbildung 11: Progesteronrezeptorstatus _____	26
Abbildung 12: HER2 Status _____	26
Abbildung 13: Molekulare Subtypen _____	27

### **III. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Molekulare Typen _____	15
Tabelle 2: Resektionsstatus primäre OP _____	28
Tabelle 3: Synopsis für Nachresektionen bei Segmenten _____	30
Tabelle 4: Architekturtyp und seine Zusammenhänge _____	34
Tabelle 5: Synopsis für den Kernmalignitätsgrad _____	37
Tabelle 6: Synopsis für das Ausbreitungsmuster _____	39
Tabelle 7: Synopsis für molekularen Typ _____	42

## **1 Einleitung<sup>1</sup>**

### **1.1 Ductales carcinoma in situ – Definition und Geschichte im Überblick**

Das ductale Carcinoma in situ (DCIS) ist eine nicht obligate Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms. Es entsteht aus den Epithelzellen des Milchganges (Ductus lactiferus) und der Drüsenendstücke, in denen die Epithelzellen unkontrolliert anfangen zu proliferieren und so zu einer Aufweitung der Gangstrukturen führen. Außerdem weisen die Zellen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Atypie und Mitoserate auf. Die Atypie wird durch die Kerngröße, Polarität, vorhandene Nukleolen, Verteilungsmuster des Chromatins und der Inhomogenität der Zellen zueinander, in drei unterschiedliche Grade eingeteilt.

In der Literatur findet man den Begriff DCIS das erste Mal im Jahr 1971. Vom Jahr 1983 bis 2003 gab es nach Kerlikowske et al. eine Zunahme der Inzidenz des DCIS um 500 %. 2010 konnte in circa einer von 1300 Mammographien ein DCIS nachgewiesen werden. (Kerlikowske 2010) Eine noch höhere Steigerung der Inzidenz konnten Li, Daling und Kollegen 2005 in ihrer Arbeit zeigen. In dieser gab es zwischen den Jahren 1980 und 2001 einen Anstieg der Inzidenz um das 7,2 fache. (Li, Daling et al. 2005)

Vor der Einführung des Mammographie Screening Programms im Jahre 2005 wurden viele DCIS Fälle klinisch, also mittels Tastbefund oder durch eine blutige Sekretion aus der Mamille festgestellt. (Siziopikou 2013)

### **1.2 Epidemiologie und Einfluss des Mammographie Screenings**

Seit 2005 wird das DCIS überwiegend bei einer Mammographie, welche im Rahmen des Mammographie Screening Programms alle zwei Jahre bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr durchgeführt wird, auffällig. Hier sind meist Mikroverkalkungen, welche stanziobiotisch abgeklärt werden, zu erkennen. Durch die Einführung solcher Programme

---

<sup>1</sup> Auf die explizite Nennung unterschiedlicher Geschlechter wird in dieser Arbeit verzichtet und stattdessen wird das genetische Maskulinum verwendet. Wenn beispielsweise von Patienten und Ärzten gesprochen wird, beinhaltet es immer auch Patientinnen und Ärztinnen oder diverse.



stieg die Häufigkeit des diagnostizierten DCIS Läsionen deutlich an. (Bleicher 2013, Siziopikou 2013) So macht die Diagnose DCIS heute ca. 20 % aller neu diagnostizierten Brustkrebs Fälle aus.(Siziopikou 2013)

In den Jahren 2009-2011 wurden zwischen 73000 und 77000 neu aufgetreten Fälle von bösartigen Neubildungen der Brust beim deutschen Krebsregister gemeldet.(Robert Koch-Institut)

Risikofaktoren für die Entwicklung eines DCIS sind zum einen das Alter, eine späte Schwangerschaft aber auch eine familiäre Belastung mit Brustkrebs und benigne Läsionen in der Vorgeschichte.(Kerlikowske, Barclay et al. 1997, Trentham-Dietz, Newcomb et al. 2000, Claus, Stowe et al. 2001)

### **1.3 Klinische Diagnostik und Präoperative Abklärung**

Die in der Mammographie gefundenen Mikroverkalkungen werden mit Stanzbiopsien oder Vakuum-Saugbiopsien und anschließender histologischer Aufarbeitung gesichert. Teilweise wird bei suspekten Befunden auch direkt eine Exzisionsbiopsie durchgeführt. Für die prognostische und klinische Einschätzung, Charakterisierung sowie für die Beurteilung eventuell invasiver Anteile des DCIS besteht die Möglichkeit Spezialfärbungen aus der Immunhistochemie durchzuführen. Hier stehen unter anderem Färbungen für die Hormonrezeptoren Östrogen und Progesteron, den HER2 Rezeptor und für die Cytokeratine CK 4/5 zur Verfügung.

Bei dem HER2-Rezeptor, welcher mit der Färbung sichtbar gemacht wird, handelt es sich um einen transmembranösen Rezeptor aus der Familie der epidermalen Wachstumsrezeptoren (EGFR), der seine Wirkung über eine auf der Innenseite der Zellmembran befindliche Tyrosinkinase vermittelt. Eine Aktivierung des Rezeptors führt über die Phosphorylierung zu einer Aktivierung von unterschiedlichen intrazellulären Pathways/ Kaskaden, die dann unter anderem zu einer erhöhten Zellproliferationsrate und einer erhöhten Resistenz gegenüber der Apoptose führen.(Yarden and Sliwkowski 2001) Weiterhin wird durch eine Aktivierung auch die Beweglichkeit der Zellen im Gewebe und die Möglichkeit aus der ursprünglichen Umgebung auszubrechen erhöht.(Yarden and Sliwkowski 2001)

Wo eine mögliche Invasion mittels der Hämatoxylin und der Eosin Färbungen schwer einzuschätzen ist, kann mit Spezialfärbungen aus der Immunhistochemie die Läsion und eine mögliche Invasion besser beurteilt und so eine validere Aussage getroffen werden.

Mit CK 5/14 kann die myoepitheliale Zellschicht dargestellt und als Surrogate Parameter für die Basalmembran verwendet werden. Durch die Färbung dieser Membran können Tumorzellen, welche jenseits dieser Membran liegen, besser erkannt werden. Da die Basalmembran gerade bei höhergradigen DCIS Läsionen oder bei einer Fibrose mit Artefakten belastet sein kann und somit die Diagnose erschwert wird, wird hier die myoepitheliale Schicht zur Hilfe genommen.

#### **1.4 Therapie des DCIS**

Um das diagnostizierte DCIS zu therapieren, stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen die früher häufig verwendete Mastektomie, zum anderen die Brusterhaltende Therapie (BCS). Durch die Mastektomie lassen sich relativ niedrige Rezidivraten erreichen. Die Rezidivwahrscheinlichkeit liegt bei ca. 1-2 %.(Silverstein, Barth et al. 1995) Es zeigt sich allerdings kein Effekt auf das Langzeitüberleben zwischen einer Mastektomie und einer BCS.(Benson and Wishart 2013) Dadurch wird die BCS mit oder ohne Strahlentherapie zur Therapie der Wahl für die Behandlung eines DCIS.(Rauch, Hobbs et al. 2016)

Bei einer Mastektomie wird der komplette Drüsenkörper mit umgebendem Fettgewebe und je nach Art der Mastektomie mit Haut, Areola und Mamille entfernt. Als neuere Formen der Mastektomie gibt es heute die skin sparing mastectomy (SSM) und die nipple sparing mastectomy (NSM). Bei der SSM wird der Drüsenkörper vorsichtig von der Cutis und einer kleinen subcutanen Schicht gelöst. Die verbleibende subcutane Schicht ist für die Versorgung der Cutis enorm wichtig. Durch diese Schicht wird die Cutis mit Blut und Nährstoffen versorgt und ist auf sie angewiesen. Bei der SSM wird die Mamille und der Areola Komplex entfernt. (Gonzalez and Rancati 2015) Durch die verbliebene Haut kann die Brust leichter rekonstruiert und es können bessere kosmetische Ergebnisse erreicht werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass kleinste Drüsenformationen in der residualen Subcutis verbleiben und Ausgangspunkt für ein neues DCIS sein könnten. Das Verfahren für die NSM ist ähnlich dem der SSM. Jedoch wird hier die Mamille und der Areola Komplex nicht reseziert. Hier muss im Vorfeld besonders auf einen Befall der Mamille mit dem DCIS (M. Paget) geachtet werden.(Rossi, Mingozi et al. 2015)

Im Falle einer Brusterhaltenden Therapie wird eine Segmentresektion vorgenommen. Das meist durch die Mammographie diagnostizierte DCIS wird mittels mehrerer Drahtsonden vom Radiologen markiert und anschließend durch den Operateur als

Segment entnommen. Durch die Sonden wird dem Operateur eine genauere Resektion ermöglicht und der Pathologe kann sich bezüglich der Lage der DCIS Läsion im Segment besser orientieren.

Früher hat sich an eine Segmentresektion bei invasiven Karzinomen und DCIS immer eine postoperative Strahlentherapie angeschlossen, sofern die Patientinnen diese nicht abgelehnt haben. Durch das NSABP-B17 trial, welches Segmentresektionen gegen Segmentresektionen mit anschließender Strahlentherapie verglichen hat, konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit einer Segmentresektion und einer anschließenden Strahlentherapie ein um ca. 60 % reduziertes Risiko für ein ipsilaterales Tumorrezidiv aufweisen.(Recht, Danoff et al. 1985, Wapnir, Dignam et al. 2011) Die 1993 veröffentlichte Studie von Fisher et al. zeigte eine ähnliche Risikoreduktion.(Fisher, Costantino et al. 1993) Etwas später wurde durch Julien et al. ebenfalls eine Reduktion des Risikos für ein ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) beschrieben, wenn auch nicht so dramatisch wie die vorher im NSABP-B17 beschriebene Risikoreduktion.(Julien, Bijker et al. 2000) Es gibt allerdings auch eine Studie die zeigen konnte, dass sowohl die Brustkrebs spezifische Mortalität bei Patientinnen, die eine BCS mit Strahlentherapie erhalten haben, als auch die Rate an einem „distant disease“, also einem metastasiertem Stadium, bei Patientinnen mit BCS und Strahlentherapie erhöht war.(Lee, Silverstein et al. 2006) Die Wahrscheinlichkeit für eine IBTR bei der BCS variiert zwischen den Studien und liegt meist zwischen 10 % und 60 %.(Fisher, Costantino et al. 1993, Julien, Bijker et al. 2000, Fisher, Land et al. 2001, Houghton, George et al. 2003, Lee, Silverstein et al. 2006) (Wapnir, Dignam et al. 2011, Skandarajah and Bruce Mann 2013, White 2013)

Interessanterweise gibt es zwischen beiden Therapieoptionen zwar einen deutlichen Unterschied was die Häufigkeit einer IBTR angeht, allerdings gibt es keinen Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben.(Wapnir, Dignam et al. 2011, Skandarajah and Bruce Mann 2013) Das könnte zum Beispiel an Nebenwirkungen der Strahlentherapie liegen. So beschreiben Cuzick und Sestak et al. 2011 ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Patientinnen, die eine Strahlentherapie nach einer brusterhaltenden Therapie erhalten haben.(Cuzick, Sestak et al. 2011)

Eine weitere Möglichkeit neben der postoperativen Strahlentherapie besteht in der Hormontherapie. Auch mittels der Hormontherapie kann das Risiko für ein ipsilaterales

Rezidiv gesenkt werden, allerdings ist auch hier kein Einfluss auf die Mortalität erkennbar.(Staley, McCallum et al. 2012)

### **1.5 Pathologische Klassifikation und histologische Erscheinungsformen**

Wie bereits im Einleitungssatz dieser Arbeit erwähnt, besteht das DCIS aus einer atypischen intraduktalen Proliferation von Epithelzellen der Brustdrüse. Es gehört somit zu den duktalem intraepithelialen Neoplasien (DIN). Durch die Proliferation der Zellen werden die Gangstrukturen aufgeweitet und es kann sich eine Sekundärarchitektur ausbilden. Es werden drei Kernmalignitätsgrade unterschieden: low-, intermediate und high-grade.

Differentialdiagnostisch muss zum DCIS noch die flache epitheliale Atypie (FEA DIN 1a) und die atypische duktalem Hyperplasie (ADH DIN1b) abgegrenzt werden.

Die FEA hat im Vergleich zum DCIS ein nur gering atypisches Epithel und keine Sekundärarchitektur.

Die ADH hat ebenfalls nur ein leicht atypisches Epithel mit einer Ausdehnung kleiner 2 mm bzw. höchstens 2 Duktuli. Die ADH hat eine Sekundärarchitektur. Als DIN 1c wird ein DCIS mit niedrigem Kernmalignitätsgrad bezeichnet, wohingegen DIN 2 und DIN 3 für ein DCIS mit intermediären bzw. hohem Kernmalignitätsgrad stehen.

Um die sich proliferierenden Epithelzellen des DCIS befindet sich eine myoepitheliale Zellschicht. Diese myoepitheliale Zellschicht dient, im Falle des DCIS, zusammen mit der Basalmembran als Grenzschicht und hat physiologisch die Fähigkeit sich zu kontrahieren. Durch diese Kontraktilität kann Sekret aus den Drüsenendstücken besser sezerniert werden. Außerdem wird eine Tumor suppressierende Komponente der myoepithelialen Schicht vermutet.(Pandey, Saidou et al. 2010)

Das DCIS kann, wie zuvor beschrieben, einen unterschiedlichen Grad von Kernatypie, eine unterschiedliche Architektur und unterschiedliche Zelltypen aufweisen.

Kerne mit niedrigem Kernmalignitätsgrad sind noch orientiert, haben ein fein verteiltes Chromatin, der Kerndurchmesser ist nicht größer als 1 Erythrozyt (7 µm Durchmesser), die Kerne sind monomorph, haben wenige Nucleolen und es sind nur vereinzelt Mitosen zu erkennen.

Der Intermediäre Kernmalignitätsgrad zeichnet sich durch mäßig vergrößerte Zellen (1,5-2,5-facher Erythrozytendurchmesser), leicht irreguläres Chromatin, eine inhomogene oder teils aufgehobene Polarität, auffällige Nucleoli und eine erhöhte Mitoserate aus.

Kerne mit hohem Kernmalignitätsgrad sind pleomorph, zeigen keine Orientierung mehr, weisen ein stark verplumptes Chromatin auf, haben große, teilweise mehrere Nukleoli, und eine hohe Anzahl an Mitosen. Außerdem liegt der Zelldurchmesser der Zellen mit hohem Kernmalignitätsgrad über  $18,75\ \mu\text{m}$ , also mehr als das 2,5 fache eines Erythrozyten Durchmessers. (Ross, Wen et al. 2013)

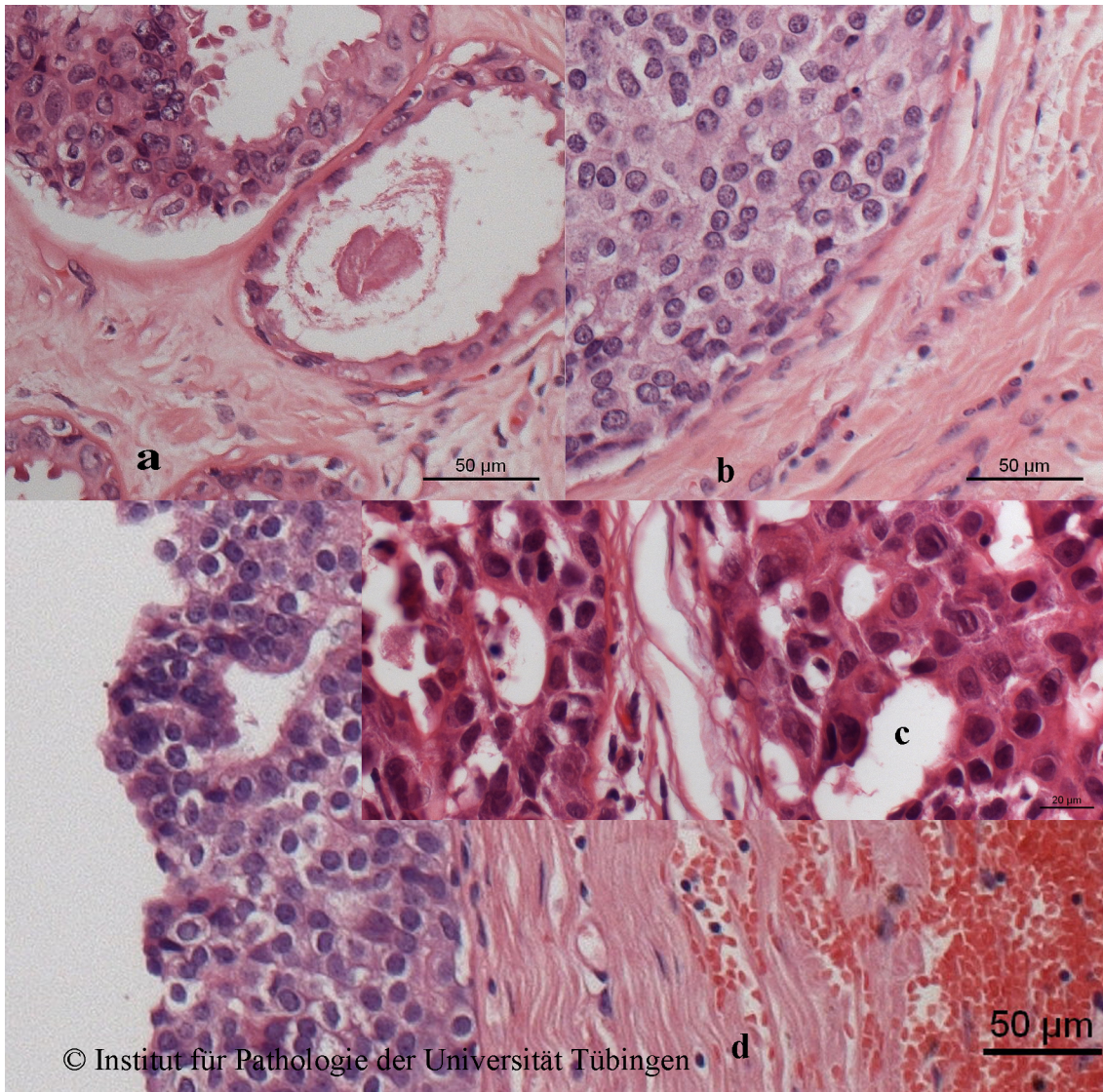


Abbildung 1: Unterschiedliche Kernmalignitätsgrade. a + c: high grade, b: intermediate grade, d: low grade

Weiterhin kann das DCIS unterschiedliche Architekturen haben. Hier werden unter anderem zwischen dem soliden-, cribriformen-, mikropapillären-, papillären Typ und dem flat Typ unterschieden. Der solide Typ ist der am häufigsten vorkommende Typ. (Provenzano, Hopper et al. 2004, Perez, Balabram et al. 2014)

Er zeichnet sich durch eng aneinander liegende Zellen aus, die zu einer Expansion des Ganges führen können. Häufig kommt der solide Typ mit höherem Kernmalignitätsgrad und Komedonekrosen vor. (Perez, Balabram et al. 2014) Es besteht jedoch ebenfalls die Möglichkeit, dass der solide Typ mit einem niedrigen Kernmalignitätsgrad einhergeht. In einer Studie, in der die Proliferations- und die Apoptoseraten für die unterschiedlichen Architekturen bestimmt wurden, wurde beim soliden Typ eine hohe Zell-Proliferationsrate und eine niedrige Apoptoserate festgestellt.

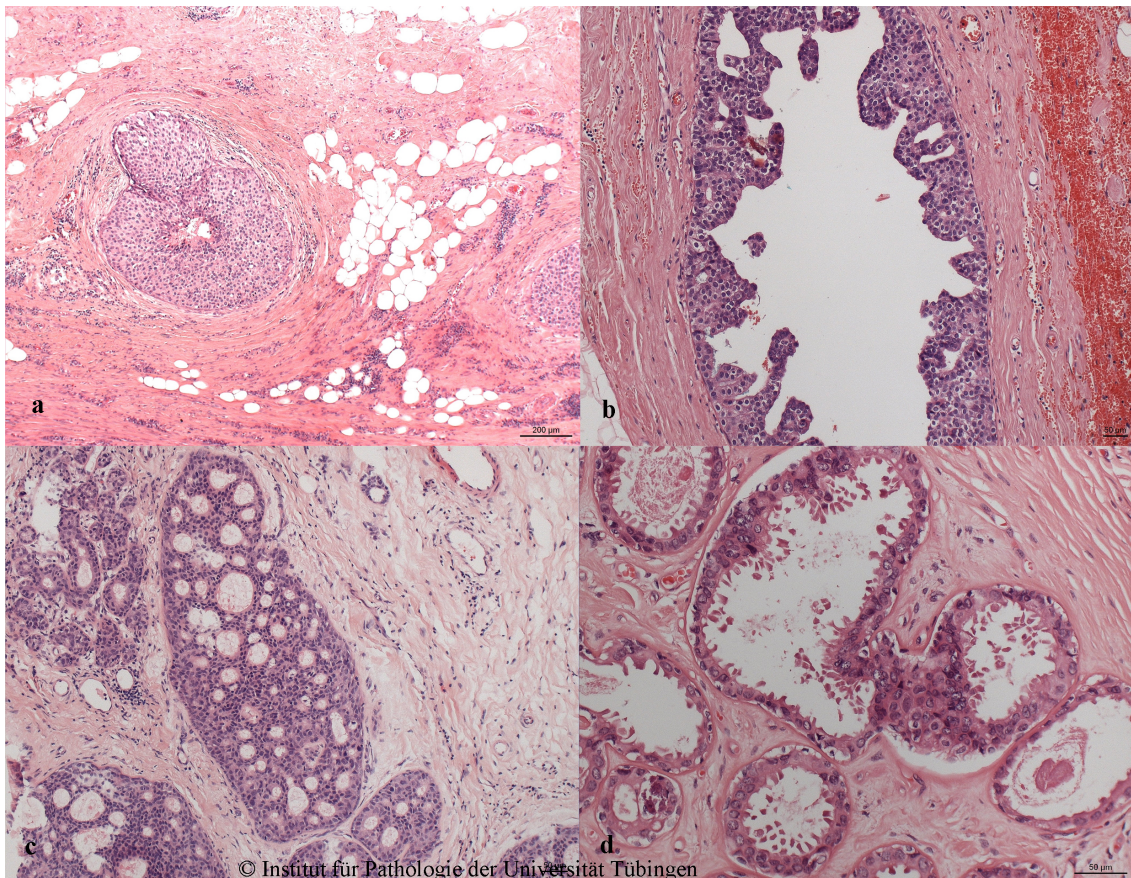


Abbildung 2: Unterschiedliche Architekturmuster: a) solider Typ, b) mikropapillärer Typ, c) cribriformer Typ, d) flat type

Weiterhin wurde hier prognostiziert, dass es architektonische „Endformen“ für das DCIS gibt. Diese wurden als cribriforme-, solide- und Komedotyp beschrieben. (Boghaert, Radisky et al. 2014)

Der cribriforme Typ ist an seinem löcherig wirkenden Erscheinungsbild zu erkennen. Die Zellen liegen in einem engen Zellverband ohne einen „strömenden“ Charakter aufzuweisen. Es können ebenfalls wieder Zellen jedes Kernmalignitätsgrades auftreten. Nach der oben beschriebenen Studie von Boghaert et al. wurde für den cribriformen Typ eine hohe Proliferationsrate und eine hohe Apoptoserate gefunden.

Bei dem mikropapillären Typ gruppieren sich die Zellen zu kleinen Ausläufern, die in das Lumen hineinragen. In den Ausläufern befindet sich allerdings keine fibrösen Anteile und es können Zellen jeden Kernmalignitätsgrades vorkommen. Es gibt Hinweise, dass im mikropapillären DCIS häufiger intermediäre oder niedrigere Kernmalignitätsgrade vorkommen.(Scripcaru and Zardawi 2012). In einer anderen Studie mit 70 Fällen war der mikropapilläre Subtyp derjenige mit der höchsten Größenausdehnung.(Mack, Kerkvliet et al. 1997)

DCIS Läsionen mit einem Architekturmuster vom Typ flat type haben häufig nur ein bis zwei Zellschichten und einen hohen Kernmalignitätsgrad. Sie sind aufgrund der fehlenden Zellakkumulation schwerer in grober Vergrößerung zu detektieren.

Das papilläre DCIS zeichnet sich durch atypische Zellen aus, die zusammen mit fibrösen Anteilen filiforme Strukturen bilden, die wie beim mikropapillären Typ in das Lumen hineinragen. Da sich das papilläre DCIS anders verhält als die übrigen Subtypen, wird es hier nicht weiter betrachtet. Fälle mit papillärem DCIS wurden aus den Daten ausgeschlossen.

Zu den unterschiedlichen Erscheinungsformen kann wie oben beschrieben auch der Zelltyp variieren. Hier lassen sich drei Entitäten unterscheiden. Zum einen der Zelltyp vom no special Type (NST). Dieses ist die am häufigsten vorkommende der drei genannten Entitäten. Außer dem NST gibt es noch den apokrinen Zelltyp und den klarzelligen Zelltyp. Das Zytoplasma des klarzelligen Typs ist durchsichtig und die Zellen scheinen dadurch einen höheren Kernmalignitätsgrad zu haben als sie es bei genauerer Betrachtung eigentlich haben.

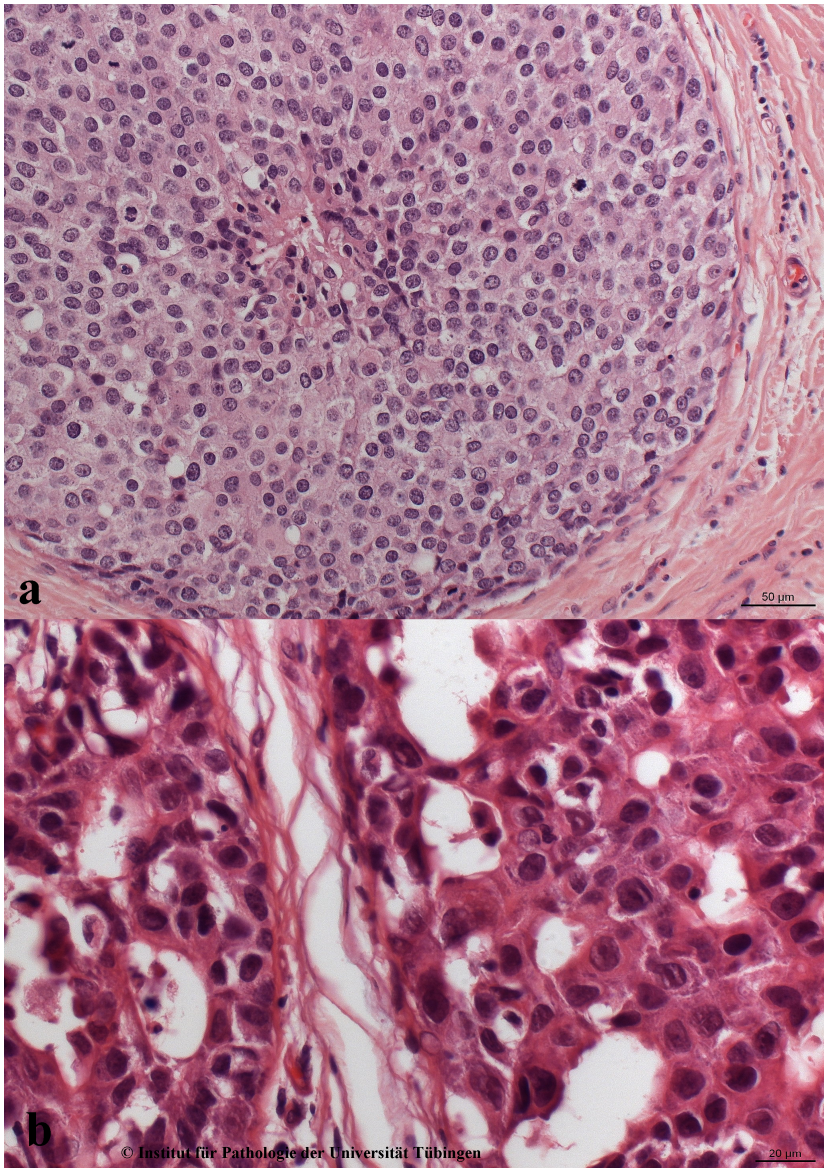


Abbildung 3: Exemplarische Zelltypen: a NST, b apokriner Zelltyp

Wächst das DCIS über eine gewisse Größe hinaus, ergeben sich unterschiedliche Ausbreitungsmuster. Das DCIS kann entlang eines großen Milchganges wachsen und somit ein duktales Ausbreitungsmuster haben. Kommt es zu einer Kanzerisierung anderer kleinerer Gänge und Läppchen so ergibt sich ein Ausbreitungsmuster, welches als fleckig (patchy) bezeichnet wird. Ist nur ein Gang mit einem DCIS befallen, wird von einem fokalen Ausbreitungsmuster gesprochen.



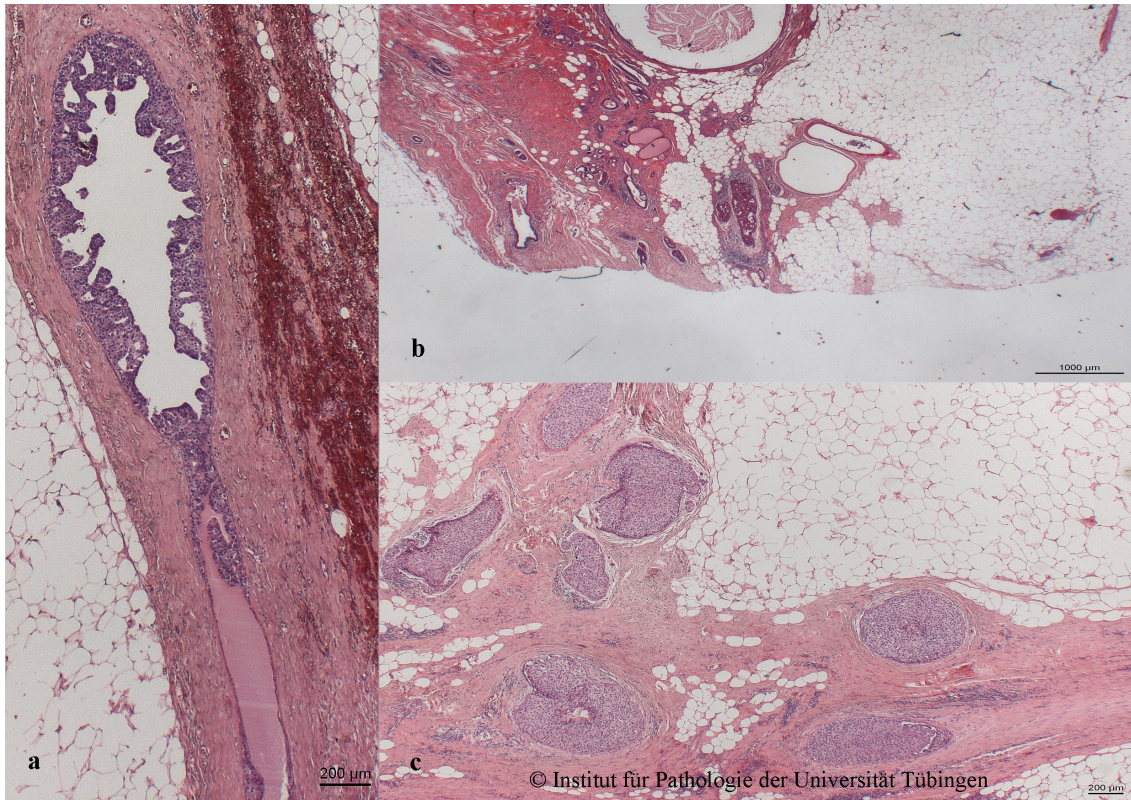


Abbildung 4: Ausbreitungsmuster a duktal, b fokal, c patchy

## 1.6 Prognose und Risikoklassifikationen

Im Laufe der Zeit kam die Frage auf, ob bei bestimmten Subgruppen mit gewissen Kriterien, die auf eine niedrige Rezidivwahrscheinlichkeit schließen lassen, nicht auf eine Radiotherapie verzichtet und so den Patientinnen mögliche Nebenwirkungen durch die Strahlentherapie erspart werden können. Über unterschiedliche Parameter wurde versucht das Risiko für eine IBTR vorherzusagen. 1996 wurde zu diesem Thema von Silverstein und Lagios der Van Nuys Prognostic Index (VNPI) veröffentlicht. (Silverstein, Lagios et al. 1996) Mit Hilfe dieses Scores kann die Wahrscheinlichkeit für eine tumor recurrence unter Berücksichtigung von der Tumorgroße, Abständen zu den Resektionsrändern und pathologischen Faktoren wie Kernmalignitätsgrad und vorhandene oder nicht vorhandene Komedonekrose vorhergesagt werden. Weiterhin konnten sie mit ihrer Studie zeigen, dass die Patientinnen mit einem VNPI von 3 oder 4 nicht durch eine Bestrahlung profitierten. (Silverstein, Lagios et al. 1996) 2003 kam zu den oben genannten Kriterien noch das Patientenalter hinzu (Silverstein 2003) und 2010 wurde der USC/VNPI noch weiter in Bezug auf die Abstände zum Resektionsrand verfeinert. (Silverstein and Lagios

2010) Die aktuellste Reevaluation des USC/VNPI wurde 2015 veröffentlicht und bestätigt die vorhandene Klassifikation.(Silverstein and Lagios 2015) Durch den Score besteht heute die Möglichkeit eine risikoadaptierte Therapie zu empfehlen. So erhalten Patienten mit einem niedrigen Risiko nur eine Segmentresektion, wohingegen Patienten mit höherem Risiko zusätzlich zur Segmentresektion noch eine Strahlentherapie erhalten. Patienten mit einem sehr hohen Score wird eine Mastektomie empfohlen.(Silverstein and Lagios 2010, Silverstein and Lagios 2015)

Das DCIS selbst ist keine tödliche Erkrankung. Lebensbedrohlich wird die Läsion erst, wenn sich aus dem DCIS ein invasives Karzinom entwickelt. Dieses ist durch seine möglichen Metastasen und sein invasives Wachstum potentiell tödlich. Kommt es nun im Rahmen eines DCIS zu einem ipsilateralem Rezidiv, so ist dieses zu ca. 30-50 % invasiv, und damit lebensbedrohlich.(Julien, Bijker et al. 2000, Silverstein 2003, Wong, Kaelin et al. 2006, Guerra, Smith et al. 2008, Pinder, Duggan et al. 2010, Cuzick, Sestak et al. 2011, Holmes, Lloyd et al. 2011, Wapnir, Dignam et al. 2011, Han, Nofech-Mozes et al. 2012, Rakovitch, Nofech-Mozes et al. 2012, Borgquist, Zhou et al. 2015, Solin, Gray et al. 2015, Van Zee, Subhedar et al. 2015, Rauch, Hobbs et al. 2016) In einer Studie von Rakovitch et al. trat ein ipsilaterales Tumorrezidiv nach Segmentresektion mit nachfolgender Strahlentherapie in 4,5 % der Fälle nach fünf Jahren und in 7,7 % der Fälle nach zehn Jahren auf.(Rakovitch, Nofech-Mozes et al. 2012)

Als Risikofaktoren für ein ipsilaterales Tumorrezidiv sind in der Literatur aktuell je nach Studie ein positiver HER2 Status, eine hoher Kernmalignitätsgrad, positive Resektionsränder, vorhandene Komedonekrosen, Multifokalität, ein junges Erkrankungsalter und klinisch aufgefallene DCIS Läsionen zu finden.(Bijker, Peterse et al. 2001, Sigal-Zafrani, Lewis et al. 2004, MacDonald, Silverstein et al. 2005, Vargas, Kestin et al. 2005, Virnig, Tuttle et al. 2010, Tunon-de-Lara, Andre et al. 2011, Wai, Lesperance et al. 2011, Wang, Shamliyan et al. 2011, Rakovitch, Nofech-Mozes et al. 2012, Van Zee, Subhedar et al. 2015) Es ist allerdings nicht möglich, aufgrund der oben genannten Faktoren eine Aussage über eine mögliche Invasion zu treffen.(Rakovitch, Nofech-Mozes et al. 2012)

Die Ursachen, die zu einer Progression vom DCIS zu einem invasiven Karzinom führen, sind noch weitgehend unbekannt. Eine Studie aus dem Jahr 2009 von Ma, Dahiya et al. lässt eine mögliche Beteiligung des Stromas an der Entwicklung von invasivem

Brustkrebs (IBC) vermuten.(Ma, Dahiya et al. 2009) Es wurden Studien an reinem DCIS und an DCIS mit assoziiertem IBC durchgeführt und die Genveränderungen verglichen. Hier stellte sich heraus, dass die Genveränderungen im reinen DCIS und im DCIS mit IBC sehr ähnlich sind.(Castro, Osorio et al. 2008)

Kommt es bei den Patienten zu einem invasivem Rezidiv, so entwickeln viele Patienten trotzdem keine Metastasen.(Lee, Silverstein et al. 2006) In der gleichen Studie aus 2006 konnte auch gezeigt werden, dass die brustkrebsspezifische Mortalität mit einem Prozent der betroffenen Patienten sehr gering ist und das DCIS somit eine gute Prognose hat.(Lee, Silverstein et al. 2006)

Die Herausforderung besteht nun darin, die Läsionen weiter zu subklassifizieren und damit möglichst neue Faktoren zu finden oder die bereits bekannten Faktoren weiter zu evaluieren. Es gibt wenige Arbeiten mit einem reinen DCIS Kollektiv, also DCIS Fällen ohne invasive Komponente, die über 100 Fälle beinhalten. Das Risiko für ein Rezidiv, sei es invasiv oder nicht invasiv, hängt in hohem Maße vom Abstand zum Resektionsrand ab(Silverstein 2003, Macdonald, Silverstein et al. 2006, Guerra, Smith et al. 2008). Es kommt also darauf an, mit möglichst wenig Invasivität das für den Patienten beste Outcome zu erzielen. Als Maßstab für Invasivität haben wir zum einen den initialen Resektionstyp und zum anderen die Anzahl der nötigen operativen Nachresektionen gewählt.

Um die Therapie der DCIS Läsionen noch individueller und differenzierter zu betrachten, versuchen wir die Läsionen pathologisch genauer zu klassifizieren und Zusammenhänge zwischen den Läsionen zu erkennen. Weiterhin versuchen wir Parameter zu finden die eine schwierige Resektion vermuten lassen. Besonderes Augenmerk legen wir auf die Notwendigkeit einer Nachresektion bei primären Segmentresektaten, da hier klinisch das größte Risiko besteht, die Läsion nicht vollständig zu reseziieren und sich somit die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv erhöht.

## 2 Material und Methoden

Insgesamt wurden 216 konsekutive Fälle mit reinem DCIS Läsionen aus den Jahren 2009 bis 2011 betrachtet. Alle 216 Fälle wurden für unsere Studie erneut histologisch beurteilt, die Tumorschnitte markiert und durch eine erfahrene Pathologin klassifiziert. Ziel der Arbeit ist es eine größere Gruppe von DCIS morphopathologisch und molekular retrospektiv zu untersuchen und im Rahmen einer pathologischen Qualitätssicherungsstudie zu charakterisieren. Für die operative Planung möglicherweise hilfreiche histologische und molekulare Parameter sowie ihre Auswirkungen auf den Erfolg einer Resektionsstrategie werden dabei herausgearbeitet. Es handelt sich um eine Studie im Rahmen der Qualitätssicherung für die pathologische Befunderhebung mit pseudonymisierten Daten und ohne unmittelbaren Einfluss auf das therapeutische Vorgehen. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war für Studien im Rahmen von QM-Maßnahmen kein spezielles Ethikvotum notwendig.

Wir betrachteten das Ausbreitungsmuster, den Architektonischen Subtyp, den Kernmalignitätsgrad, den Zelltyp, vorhandene oder nicht vorhandene Komedonekrosen, vorhandene oder nicht vorhandene Mikrokalzifizierungen, das Ausmaß einer bestehenden inflammatorischen Komponente und eine bestehende oder nicht bestehende Läppchenkanzerisierung.

Von diesen 216 untersuchten Fällen waren vier Fälle nicht verfügbar und mussten somit aus der Studie ausgeschlossen werden. 13 Fälle waren von einem papillären Architekturtyp und wurden ebenfalls in dieser Studie nicht betrachtet. Bei weiteren zwölf DCIS Läsionen zeigte sich eine invasive Komponente, weshalb diese nicht eingeschlossen wurden. Fünf Fälle wurden aufgrund zu wenig vorhandenen Materials für die Färbungen aus dem Kollektiv genommen und neun Fälle wurden aufgrund anderer Ursachen aus dem Kollektiv entfernt. Für die statistische Auswertung standen somit 173 Fälle zur Verfügung.

Für die Inflammation wurden drei Ausprägungsgrade festgelegt:

- 0: Keine Lymphozyten erkennbar, bzw. keine inflammatorische Komponente
- 1: Lymphozyten in ähnlicher Anzahl wie im benachbarten Gewebe
- 2: Erhöhte Lymphozytenzahl im Vergleich zum Nachbargewebe
- 3: Deutlich erhöhte Anzahl und follikelähnliche Anordnung der Lymphozyten.

Es wurden sämtliche Schnitte auf eine Mikrokalzifizierung hin untersucht. Die Mikrokalzifizierungen mussten, um gewertet zu werden, mit dem DCIS direkt assoziiert sein.

Sofern der Hormonrezeptor-, und HER2 Status nicht schon in der Routinediagnostik bestimmt wurden, haben wir dies für unsere Studie komplettiert.

Für den HER2 Status wurde eine Unterteilung in vier Kategorien gewählt:

Score 0 bedeutet, dass weniger als 10 % eine Membranfärbung aufweisen.

Wenn mehr als 10% der Zellen eine Membranfärbung aufweisen, diese aber nicht komplett ist, so wird der Fall als Score 1 klassifiziert.

Sind mehr als 10% der Zellen angefärbt, und die Membranfärbung ist komplett so unterscheidet man noch zwischen dem Score 2 mit leichter bis mäßig starker Färbung und Score 3 mit einer stark ausgeprägten Färbung.

In unserer Studie wurden die Scores 0-2 als HER2-negativ und 3 als HER2-positiv gewertet. Eine in situ Hybridisierung zum Nachweis einer Gen-Amplifikation wurde in Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt.

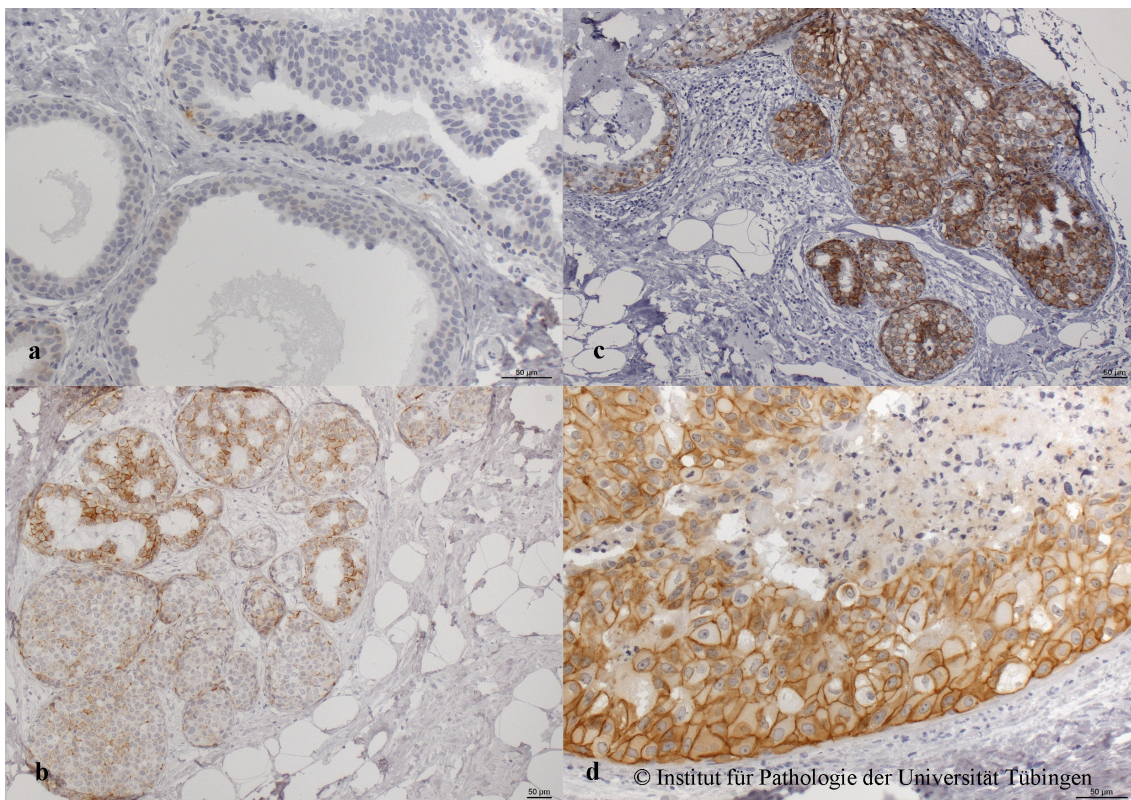


Abbildung 5: HER2 Färbungen: a Score 0, b Score 1+, c Score 2+, d Score 3+

Die immunhistochemischen Färbungen für den Östrogen- und Progesteronrezeptor wurden nach dem immunreaktiven Score Hormonrezeptoren nach Remmele und Stegner

ausgewertet. (Remmele and Stegner 1987) IRS 0 wurden als Hormonrezeptornegativ betrachtet. Werte zwischen 1 und 12 wurden hingegen als Hormonrezeptorpositiv gewertet.

Aufgrund des HER2-, Östrogen- und Progesteronstatus wurde eine Einteilung in vier molekulare Subtypen vorgenommen. Ein Fall mit Nachweis von Östrogenrezeptor (ER) oder Progesteronrezeptor (PR) und ohne HER2 wurde als Luminal HER2- (negativ) klassifiziert. Als Luminal HER2+ (positiv) wurde ein Fall klassifiziert, wenn er entweder für ER oder PR und auch für HER2 positiv war. Fälle die sowohl ER als auch PR negativ und HER2 positiv waren, wurden als HER2 Typ klassifiziert. Der Subtyp Triple negative (TN) wurde für Fälle vergeben, die weder für ER, PR noch für HER2 positiv waren.

Molekularer Subtyp	Östrogenrezeptor	Progesteronrezeptor	HER2
Luminal HER2-	(+)	(+)	-
Luminal HER2+	(+)	(+)	+
HER2 Typ	-	-	+
Triple Negativ (TN)	-	-	-

*Tabelle 1: Molekulare Typen, Die Klammern zeigen an, dass mindestens entweder der Östrogen- oder der Progesteronrezeptor positiv sein muss*

Weiterhin wurden aus den vorhandenen Befunden das Alter bei Diagnose, Diagnosedatum, die Größe der Läsion, die Fokalität, sofern vorhanden der ER/PR/HER2 Status, die Abstände und Richtungen zu den Resektionsrändern, vorhandene Rezidive, zuerst und zuletzt durchgeführte Operationstechnik und die Anzahl der nötigen Nachresektionen ermittelt.

Es wurden alle bis zum 20.12.2016 an der Universitätsklinik Tübingen aufgetretenen Rezidive erfasst.

Somit haben wir ein minimales follow-up von fünf Jahren

## **2.1 Vom operativen Präparat zum fertigen histopathologischen Schnitt**

### **2.1.1 Aufarbeitung des OP-Präparates**

Die Aufarbeitung des OP-Präparates erfolgt sequenziell. Nachdem das Präparat in das Institut verbracht wurde, erfolgte eine Bestimmung des Gewichts und die Vermessung von Länge, Breite und Höhe. Anschließend wurden an dem mit Fadenmarkierungen versehenem OP-Präparat die Resektionsränder mit Farbe gekennzeichnet. Für die bessere Orientierung ist auf dem Auftragschein des OP-Präparates sowohl die OP-Seite, als auch

die Richtung der Resektion als Uhrzeit angegeben. Weiterhin wurde, wie oben erwähnt, das OP-Präparat durch Fadenmarkierungen eindeutig gekennzeichnet. Eine lange Fadenmarkierung kennzeichnet das periphere Ende des Segments. Für die mamilläre Richtung wurde eine mittellange Fadenmarkierung verwendet. Zuletzt zeigt noch ein kurzer Faden die kutane Richtung an. Anschließend wurde das Segment von mamillär nach peripher lammelliert und die einzelnen Scheiben in eine Kapsel eingebettet. Durch diese Art der Aufarbeitung kann zum einen die Größenausdehnung des DCIS sehr genau beschrieben und zum anderen können die Gänge meist im Querschnitt und nicht tangential angeschnitten werden. Weiterhin ist so eine genaue Beschreibung der Abstände zu den Resektionsrändern möglich. Die bestückten Kapseln wurden, bis sie in den Einbettcomputer kommen, in Formalin 4,5 % eingelegt und so vorfixiert.

### **2.1.2 Fixieren, Schneiden und Färben**

Nachdem das Präparat zugeschnitten und in die einzelnen Kapseln verteilt wurde, wurden die Kapseln mittels eines Einbettcomputers (Pathcentre Thermo Scientific) über Nacht aufbereitet. Hierbei wurde sowohl Wasser als auch Fett aus dem Material herausgelöst und das Material mit Formalin 4,5 % besser fixiert. Bevor das Gewebe geschnitten werden konnte, musste ein Paraffinblock hergestellt werden. Aus den Paraffinblöckchen wurden dann mit Hilfe eines Rotationsmicrotoms der Firma Microm ca. 3 µm dicke Gewebeschnitte hergestellt. Anschließend wurden die Schnitte, welche auf Objektträgern aufgezogen wurden, in einem Brutschrank getrocknet und schließlich vollautomatisch mit einem Färbeautomaten (Sakura Tissue-tek prisma) gefärbt. Sind die Schnitte gefärbt, wurden sie noch mit einem Abdeckglas versehen. Diesen Schritt erledigte der Eindeckautomat (Sakura Tissue-tek Glas) vollautomatisch. Nachdem die Schnitte eingedeckt worden sind, können sie unter dem Mikroskop betrachtet und klassifiziert werden.

## **2.2 Immunhistochemie (IHC)**

Mit Hilfe der Immunhistochemie (IHC) ist es möglich spezielle Antigene auf der Zelloberfläche spezifischer Zellen über verschiedene Methoden anzufärben und damit sichtbar zu machen. So ist erkennbar, ob ein zu untersuchendes Antigen vermehrt, vermindert oder auch gar nicht vorhanden ist. Dies ermöglicht eine deutlich genauere Klassifikation von Zellen in verschiedene Subpopulationen oder auch in unterschiedliche

Malignitätskategorien. In dieser Doktorarbeit werden der HER2 und die beiden Hormonrezeptoren für Östrogen (ER) und Progesteron (PR) betrachtet. Weitere immunhistochemische Färbungen wurden für diese Arbeit nicht benötigt.

### **2.2.1 HER2 Färbung**

Für die HER2 Färbung wurden von den betreffenden Blöckchen dünne, ca. 2,5 µm dicke Schnitte angefertigt und auf Superfrost Objektträger (OT) der Firma Langenbrinck aufgezogen. Die Superfrost Objektträger sind silanisiert und führen durch negative Ladungen zu einer verbesserten Haftung des Gewebes am Objektträger. Anschließend wurden die Schnitte entparaffiniert. Hierzu wurden sie dreimal zehn Minuten in Xylol, zweimal drei Minuten in 100 % Ethanol, zweimal drei Minuten in 96 % Ethanol, einmal drei Minuten in 75 % Ethanol, einmal fünf Minuten in 75 % Ethanol + 3 %iges Wasserstoffperoxid getaucht und letztlich für fünf Minuten mit destilliertem Wasser gespült.

Anschließend wurden die Schnitte in einem TEC Puffer für fünf Minuten gekocht. Nach dem Kochen kühlten die Schnitte noch 20 Minuten in dem Puffer ab und wurden dann einmal mit destilliertem Wasser und zweimal 3 min mit Waschpuffer abgespült.

Die eigentliche Färbung wurde mit einem Tecan Halbautomaten durchgeführt. Die Schnitte wurden fünf Minuten in einen Waschpuffer (Zytomed #ZUC020-500) gelagert und anschließend fünf Minuten geblockt. Nun wurde der polyclonale Antikörper (c-erbB-2 Dako, Bestellnummer A0485) in einer Verdünnung von 1:500 pipettiert und 30 Minuten inkubiert. Nach der halbstündigen Einwirkzeit wurde erneut fünf Minuten mit einem Wasch-puffer (Zytomed #ZUC020-500) gespült. Als nächstes wurde für 30 Minuten ein Post-Block durchgeführt und danach wieder mit Waschpuffer für fünf Minuten gespült. Im Anschluss wurde das Konjugat Zytochem-Plus HRP Polymer-Kit 1(Zytomed #POLHRP-100) aufgetragen und 30 Minuten einwirken lassen. Das Polymerkit setzt sich auf die aufgetragenen Antikörper und hat mehrere Bindungsstellen für den später hinzugefügten Farbstoff. Bevor der Farbstoff DAB aufgetragen wurde, wurde für fünf Minuten mit Waschpuffer gespült. Das DAB Substrat Kit 1 Kit (Zytomed# DAB530) wurde für zweimal fünf Minuten aufgetragen. Zuletzt wurde erneut mit dem Waschpuffer für fünf Minuten gespült. Somit war die eigentliche Färbung abgeschlossen. Zur abschließenden Behandlung wurden die Schnitte zunächst kurz in destilliertem Wasser geschwenkt und anschließend für 15 Sekunden mit Papanicolaou Lösung (Papanicolaou



Lsg. 1A nach Harries, Merk #1092532500 ) gegengefärbt. Bevor die Schnitte in einem Gemisch aus Ammoniak und Alkohol (200 ml 70 % EtOH + 6ml Ammoniak) geschwenkt wurden, musste die überschüssige Farbe dreimal mit Leitungswasser abgespült werden. Nach einer aufsteigenden Alkoholreihe mit einmal zwei Minuten in 70 % EtOH, einmal zwei Minuten in 80% Ethanol, zweimal zwei Minuten in 96 % Ethanol, viermal zwei Minuten in 100 % Ethanol und viermal zwei Minuten in Xylol, konnten die Schnitte eingedeckt und anschließend unter dem Mikroskop betrachtet werden.

### **2.2.2 Östrogen- und Progesteronrezeptor-Färbung**

Die Färbung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren wird routinemäßig in einem immunhistochemischen Automaten (Ventana Benchmark XT) vollzogen. Für den Östrogenrezeptor (ER) wurde ein Antikörper der Firma Dako (#E1678C01) in der Verdünnung 1:300 verwendet. Für die Antigendemaskierung wurde im Unterschied zur HER2 Färbung kein TEC-Puffer verwendet, sondern eine Cell Conditioning Solution (CC1-Puffer der Firma Ventana) bestehend aus Tris/Borat/EDTA mit einem pH-Wert von 8,4. Um den Antikörper zu färben, wurde als Detektionskit das OptiView der Firma Ventana genutzt. Dies ist, wie bei der HER2 Färbung auch, eine DAB assoziierte Färbemethode.

Für den Progesteronrezeptor (PR) wurde der DCS ImmunoLine Antikörper der Firma DCS (PI680C01AK) in einer Verdünnung von 1:50 verwendet. Für die Antigenmaskierung wurde, analog zur ER Färbung, der CC1-Puffer verwendet. Als Detektionskit wurde das iView DAB Detection Kit der Firma Ventana benutzt. Dies ist ebenfalls ein DAB basiertes Detektionskit genau wie bei der HER2- und der ER-Färbung.

### **2.3 Statistische Methoden**

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0 und 26.0.0.0 vorgenommen. Die einzelnen Parameter wurden in ihrer Häufigkeit bestimmt und es wurden Kreuztabellen bezüglich einer Abhängigkeit der einzelnen Variablen angelegt. Um zu testen, ob zwei kategorial verteilte Variablen miteinander in Verbindung stehen, wurde ein ChiQuadrat- Test durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,000625$  angenommen. Durch die zahlreichen Tests an unserer Stichprobe mussten wir eine Bonferroni Korrektur vornehmen, um einen falsch hohen Fehler 1. Ordnung auszuschließen. Waren Variablen nicht kategorial verteilt, wie zum Beispiel die Größe

der nicht invasiven Komponente, so wurden zwei Gruppen definiert und anschließend die so entstandenen zwei kategorialen Variablen mittels eines ChiQuadrat- Tests untersucht. Für die Betrachtung der Notwendigkeit einer Nachresektion wurde eine Subgruppe gebildet und diese separat behandelt. Somit ergab sich hier eine andere Bonferroni Korrektur, da an dieser Stichprobe weniger Test durchgeführt wurden. Als Signifikanzniveau nach Bonferroni Korrektur wurde für die Subgruppe  $p < 0,0042$  angenommen.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Allgemeines**

Von uns wurden 173 konsekutive Fälle mit reinem DCIS untersucht. Unter den 173 Fällen befand sich kein männlicher Patient. Die Fälle stammen aus den Jahren 2009 bis einschließlich 2011 und wurden ausschließlich an der Tübinger Universitätsklinik aufgearbeitet und diagnostiziert. Es wurden histologische Parameter erhoben und evaluiert, ob diese Parameter eine Auswirkung auf das Ausbreitungsmuster und die Resektionsstrategie haben. Weiterhin wurden die unterschiedlichen histologisch evaluierten Parameter untereinander verglichen.

##### **3.1.1 Häufigkeiten und Verteilungen**

Von den 173 betrachteten Fällen lagen 101 (58,4 %) auf der linken Patientenseite und 72 (41,6 %) auf der rechten Patientenseite. Wie oben bereits beschrieben war unter den 173 Fällen kein männlicher Patient vertreten.

###### **3.1.1.1 Alter bei Diagnose und die zugehörige Verteilung**

Das mediane Alter der 173 untersuchten Patienten lag bei 58,00 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose 22 Jahre und die älteste Patientin 83 Jahre alt. Die Patientin, welche zum Diagnosezeitpunkt 22 Jahre alt war, ist in unserer Kohorte ein Ausreißer, was weiter unten im Boxplot zu erkennen ist. An dem Boxplot lässt sich herauslesen, dass 50 % der Patientinnen ein Alter zwischen 50 und 68 haben, was ziemlich genau dem Screeningalter entspricht. Da heute im Vergleich zu früher die Mehrzahl der DCIS Fälle über das Mammographie Screening und assoziierten Mikrokalk detektiert werden, war die unten gezeigte Verteilung (Pinder 2010) so zu erwarten.

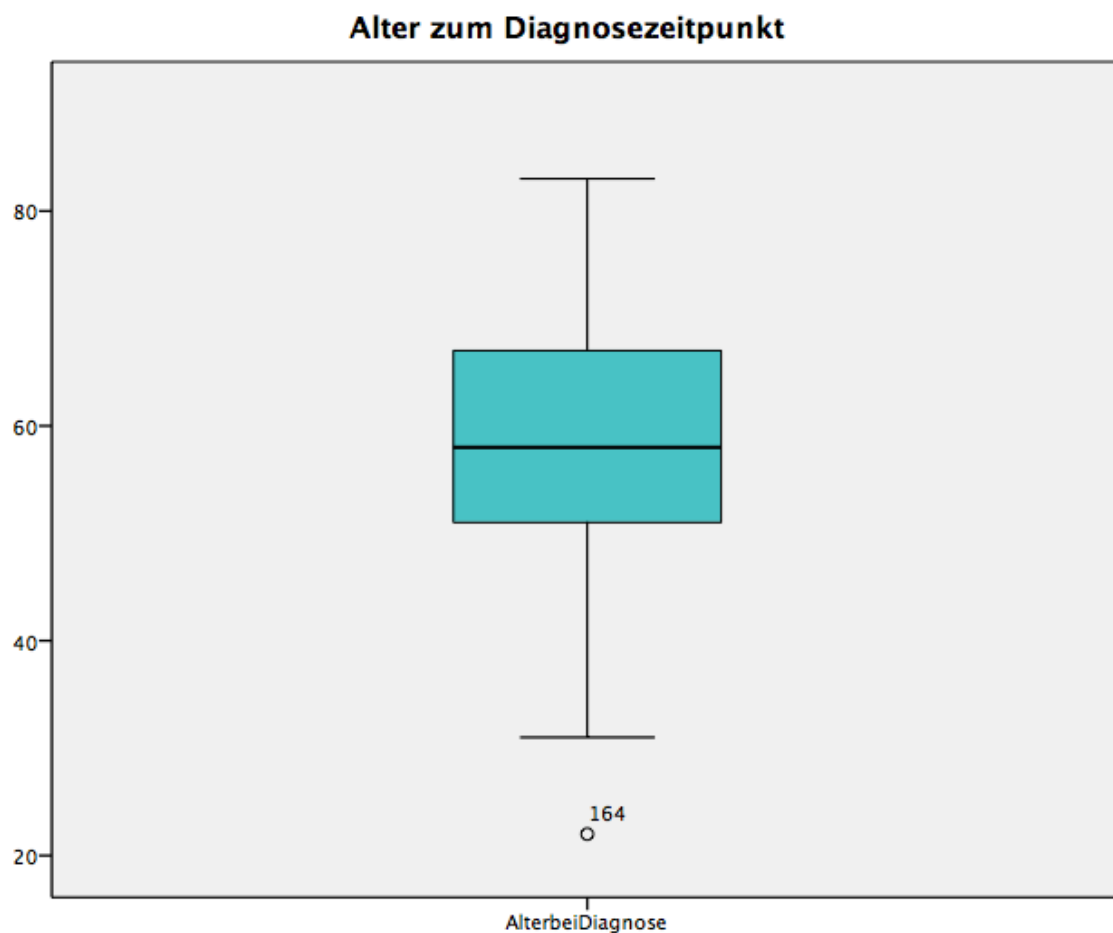


Abbildung 6: Alter zum Diagnosezeitpunkt.

### 3.1.1.2 Ausmaß der nicht invasiven Komponente

Das Ausmaß der nicht invasiven Komponente, also die Größenausdehnung des ductalen carcinoma in situ (DCIS), betrug bei unserer Kohorte im median 28,00 mm. Der Mittelwert lag bei 35,71 mm. 25 % der Fälle wiesen eine nicht invasive Komponente auf die kleiner als 14 mm war und 75 % ein DCIS bei dem die Ausdehnung weniger als 50 mm betrug. Das Minimum für die Größenausdehnung lag definitionsgemäß bei 2 mm und das Maximum bei 160 mm. Beim Vergleich von Mittelwert und Median wird ersichtlich, dass die Streuung bei den Werten unter 28,00 mm nicht so groß ist wie die Streuung der Werte über 28,00 mm.

Die Kurve der Normalverteilung ist natürlich in diesem Beispiel nur teilweise sinnvoll, da das DCIS nur bis 2mm definiert ist und schon gar nicht eine negative Größe aufweisen kann.

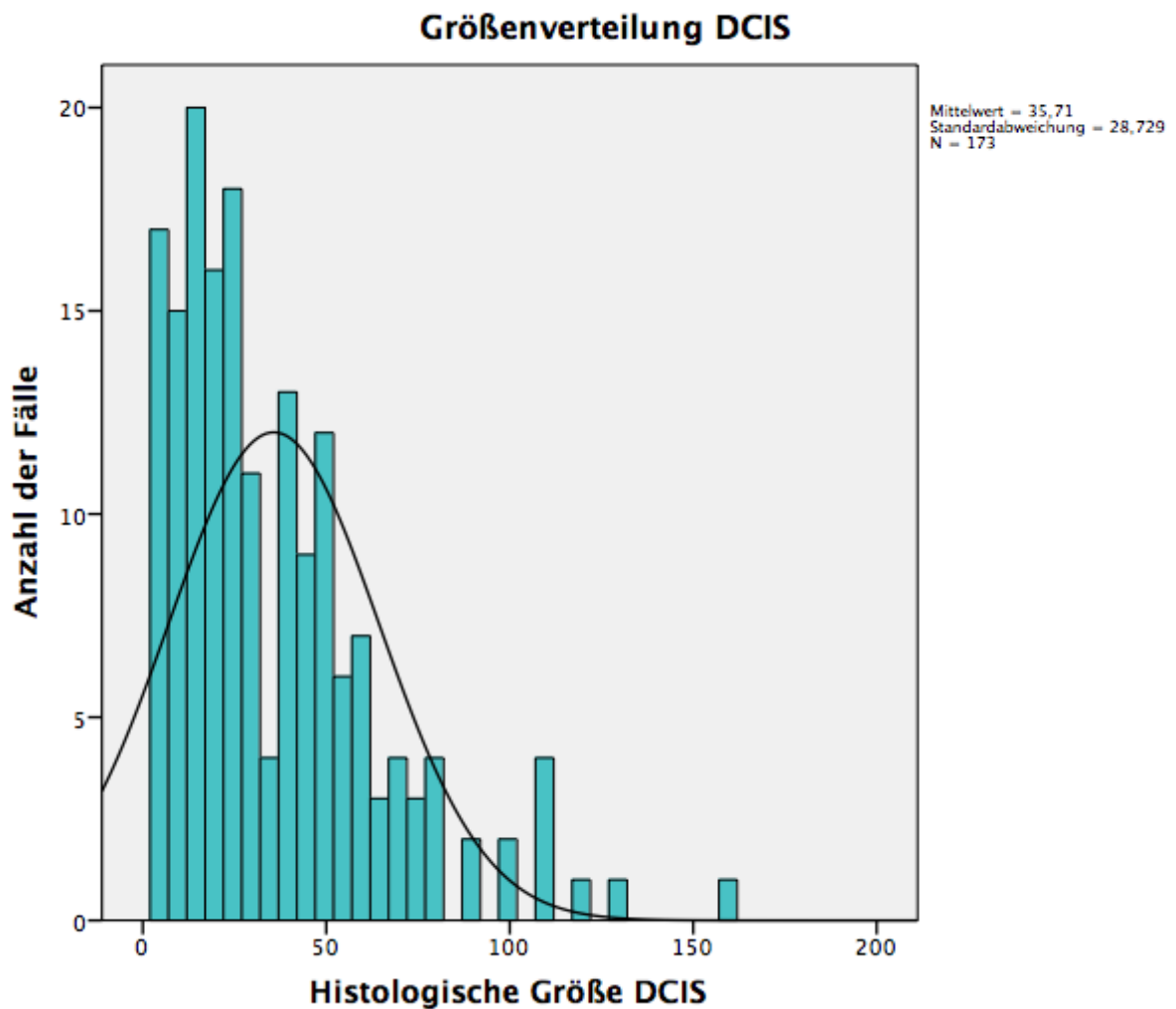


Abbildung 7: Größenausdehnung DCIS

### 3.1.2 Histologische Kriterien

Als histologischer Kriterien wurden wie unter Material und Methoden bereits beschrieben von allen 173 Fällen verschiedene Parameter evaluiert. Es wurden Ausbreitungsmuster, Architekturtyp, Zelltyp und Kernmalignitätsgrad erhoben. Weiterhin wurden vorhandene Komedonekrosen, DCIS assoziierte Mikroverkalkungen, Grad der Inflammation und eine vorhandene oder nicht vorhandene Lappchenkanzerisierung beurteilt.

#### 3.1.2.1 Ausbreitungsmuster und Architekturtyp

In der Betrachtung des Ausbreitungsmusters (pattern) waren 62 der 173 Fälle von einem duktalem Ausbreitungsmuster. Dies ist ein Muster, welches einem Ausführungsgang folgt und hauptsächlich in den Bindegewebssepten zwischen dem Parenchym verläuft. Diese

62 Fälle entsprechen 35,8 % der insgesamt betrachteten Fälle. Das duktales Muster war das zweithäufigste, der in dieser Arbeit gefundenen Ausbreitungsmuster.

Mit 37,6 % war das fokale Ausbreitungsmuster in unserer Kohorte das am häufigsten vorkommende Muster. Als fokal werden Fälle bezeichnet, bei denen das DCIS nur in einer Lokalisation vorkommt und nicht entlang eines Ganges verläuft. Absolut gesehen waren 65 von 173 Fällen von einem fokalen Ausbreitungstypus.

Ein fleckiges (patchy) Ausbreitungsmuster wiesen 46 Fälle auf, was 26,6 % entspricht. Dieses Ausbreitungsmuster war in unserer Kohorte am seltensten. Als patchy wurde ein Ausbreitungsmuster bezeichnet, wenn die betroffenen Gänge nicht wie ein „Cluster“ zusammenlagen, sondern mehrere disseminierte „Cluster“ gebildet wurden.

Für den Architekturtyp (subtype) wurden vier Typen unterschieden: Solide, cribriforme, mikropapilläre Typ und der „flattype“. Der am häufigsten vorkommende Architekturtyp war mit 78 von 173 Fällen, was 45,1 % entspricht, der solide Typ. Danach kamen in absteigender Reihenfolge der cribriforme -, der mikropapilläre Typ und der „flattype“. Der cribriforme - (48/173, 27,7 %) und der mikropapilläre Typ (45/173, 26,0 %) waren ähnlich häufig. Mit nur 1,2 % der Fälle war der „flattype“ der mit Abstand seltenste Typ in der Kohorte.

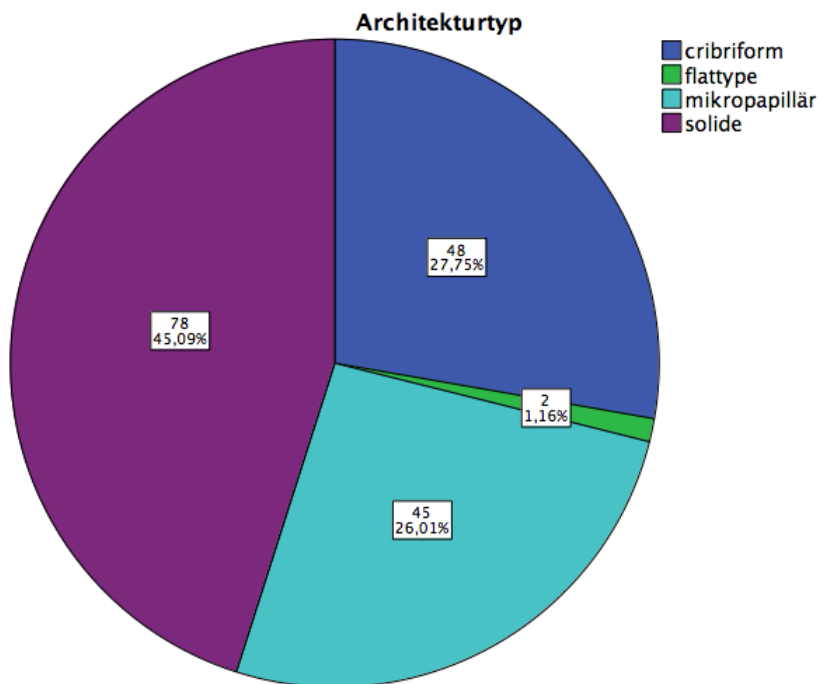


Abbildung 8: Häufigkeiten der einzelnen Architekturtypen

### 3.1.2.2 Kernmalignitätsgrad

Als weiteres histologische Merkmal wurde der Kernmalignitätsgrad erhoben. Dieser wurde, wie in der Einleitung beschrieben, in drei Kategorien eingeteilt. Kernmalignitätsgrad III (NG 3) und Kernmalignitätsgrad II (NG 2) kamen mit einer annähernd gleichen Häufigkeit vor. Mit 79 von 173, dies entspricht 45,7 %, war der höchste Kernmalignitätsgrad auch der am häufigsten Vorkommende. Insgesamt wiesen in der Kohorte nur 12,1 % einen Kernmalignitätsgrad der Stufe 1 (NG 1) auf.

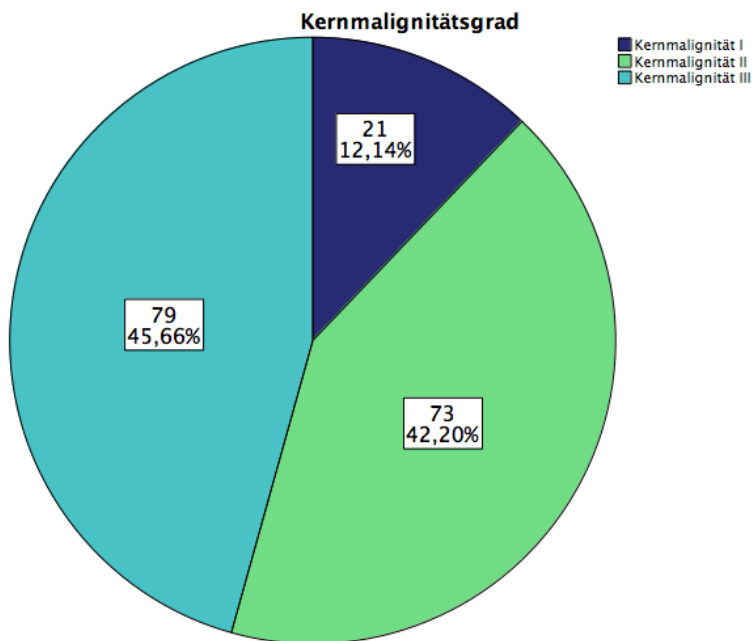


Abbildung 9: Häufigkeiten Kernmalignitätsgrad

### 3.1.2.3 Inflammatorische Komponente

Die 173 auf ihre inflammatorische Komponente untersuchten Fälle wiesen in 38 Fällen, entsprechend 22 %, einen Score von 0 auf. Der Score von 1 war der am häufigsten vorkommende Score mit 39,3 % (68 von 173). Mit einem Anteil von 16,2 % (28 von 173) war der Score 2 der mit der geringsten Häufigkeit. Der stärkste Inflammationsgrad also ein Score 3 kam mit 22,5 % (39 von 173) etwa genauso häufig vor wie der Grad 0. Insgesamt hatten also nur 38,7 % eine erhöhte inflammatorische Komponente, im Vergleich zum umliegenden Gewebe.

Zwischen dem Grad der Inflammation und DCIS Größe  $<40$  mm und  $\geq 40$  mm bestand ein signifikanter Zusammenhang. Bei den größeren DCIS Läsionen war die inflammatorische Komponente auch stärker ( $p=0,000248$ ). Weiterhin waren bei

Inflammationsscores von 2 und 3 Komedonekrosen deutlich häufiger vorhanden als bei den Scores 0 oder 1 ( $5,9 \times 10^{-7}$ ). Für ER und PR positive DCIS Läsionen konnte man einen niedrigeren Score bezüglich der inflammatorischen Komponente beobachten (ER  $p=0,000397$  und PR  $p=0,000070$ ). HER2 negative DCIS Läsionen wiesen einen niedrigeren Inflamationsgrad auf ( $p=0,00005$ ).

#### **3.1.2.4 Komedonekrose**

Von insgesamt 173 Fällen wiesen in unserer Kohorte 122 (70,5 %) eine Komedonekrose auf und 51 (29,5 %) wiesen keine Komedonekrose auf.

Hier konnten wir zeigen, dass vorhandene Mikroverkalkungen mit einer Komedonekrose assoziiert sind ( $p=8,3 \times 10^{-7}$ ). Da bekannt ist, dass sich die Mikroverkalkungen unter anderem aus den bestehenden Komedonekrosen entwickeln, ist dieser Zusammenhang logisch. HER2 positive DCIS Läsionen wiesen auch einen deutlich höheren Anteil von Läsionen mit Komedonekrose auf als HER2 negative Läsionen ( $p=0,000002$ ).

#### **3.1.2.5 Mikroverkalkung**

Mikroverkalkungen, die mit einem DCIS assoziiert waren, wurden in 126 (72,8 %) von 173 Fällen festgestellt. In 47 (27,2 %) Fällen wurden keine DCIS assoziierten Mikroverkalkungen gefunden.

Es konnte keine Korrelation zwischen Mikroverkalkungen und dem Hormonrezeptorstatus und dem HER2 Status gefunden werden.

#### **3.1.2.6 Lappchenkanzerisierung**

Eine positive Lappchenkanzerisierung wurde in 157 von 173 (90,8 %) der von uns untersuchten Fälle festgestellt. 16 Fälle wiesen keine Lappchenkanzerisierung auf.

#### **3.1.2.7 Zelltypus**

Mit 69,9 % (121/173) war der NST Zelltyp der mit Abstand am häufigsten vorkommende in den untersuchten Fällen. Am zweithäufigsten fand sich der apokrine Zelltyp mit 17,3 % (30/173). Der klarzellige Typ war mit 12,7 % in ähnlicher Häufigkeit wie der apokrine Zelltyp vertreten (22/173).

### 3.1.3 ER, PR, HER2 und die daraus resultierenden molekularen Typen

Bezüglich des Hormonrezeptorstatus wurden von uns 173 Fälle untersucht. Davon waren 42 (24,28%) Fälle negativ für den ER Rezeptor und 131 (75,72 %) Fälle waren positiv für den ER Rezeptor.

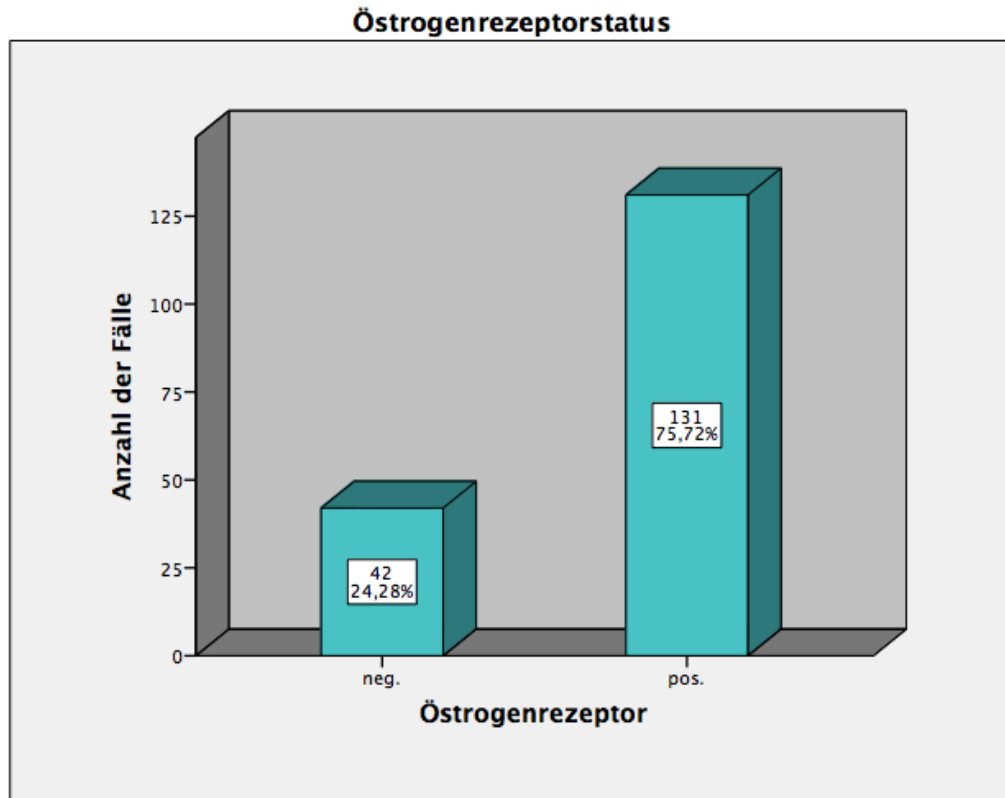


Abbildung 10: Östrogenrezeptorstatus

Für den Progesteronrezeptor waren 110 (63,58 %) positiv und 63 (36,42 %) der Fälle negativ. Zwischen dem Östrogen- und Progesteronrezeptor besteht in unserer Kohorte ein signifikanter Zusammenhang. 80,2 % der Fälle, welche positiv für den Östrogenrezeptor waren, waren auch positiv für den Progesteronrezeptor ( $p=1,2 \times 10^{-15}$ ). Außerdem bestand eine negative Beziehung zwischen den Hormonrezeptoren und dem HER2 Rezeptorstatus. So waren 73,2 % der ER positiven Fälle HER2 negativ ( $p=0,000077$ ). Für den Progesteronrezeptor zeigte sich ein ähnliches Bild. Hier waren 79,6 % der PR positiven Fälle HER2 negativ ( $p=1,8 \times 10^{-7}$ ).

Der HER2 Rezeptorstatus war nur für 162 Fälle evaluierbar. Deshalb wurden elf Fälle als nicht klassifizierbar eingestuft. Von den 162 Fällen waren 105 HER2 negativ (1+ und 2+) und 57 Fälle HER2 positiv (3+).



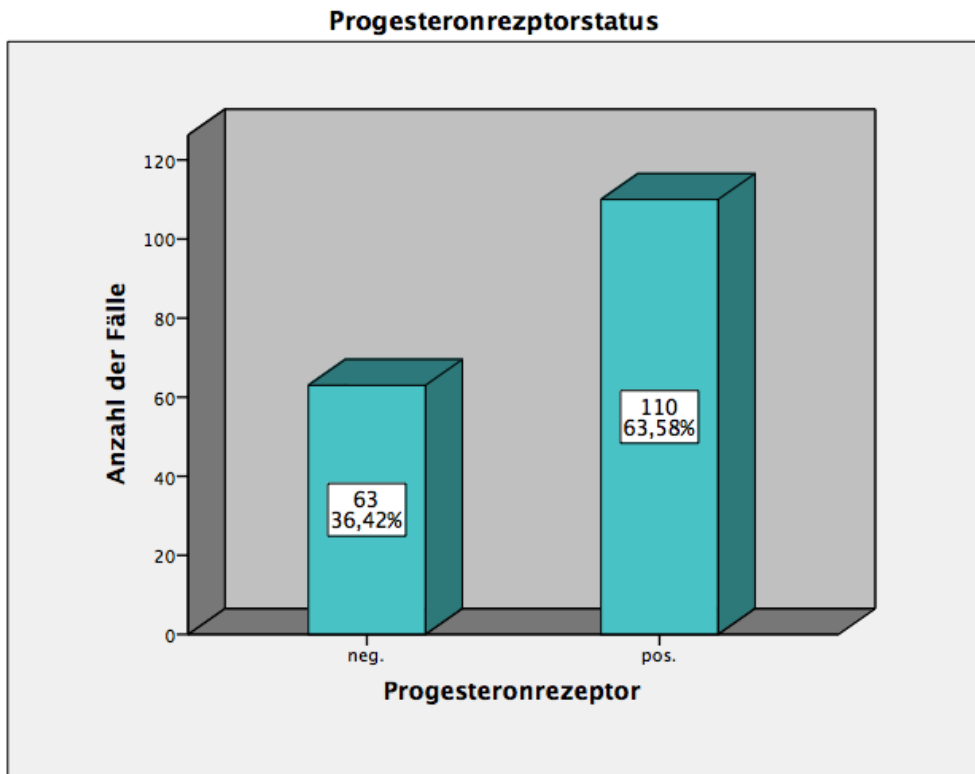


Abbildung 11: Progesteronrezeptorstatus

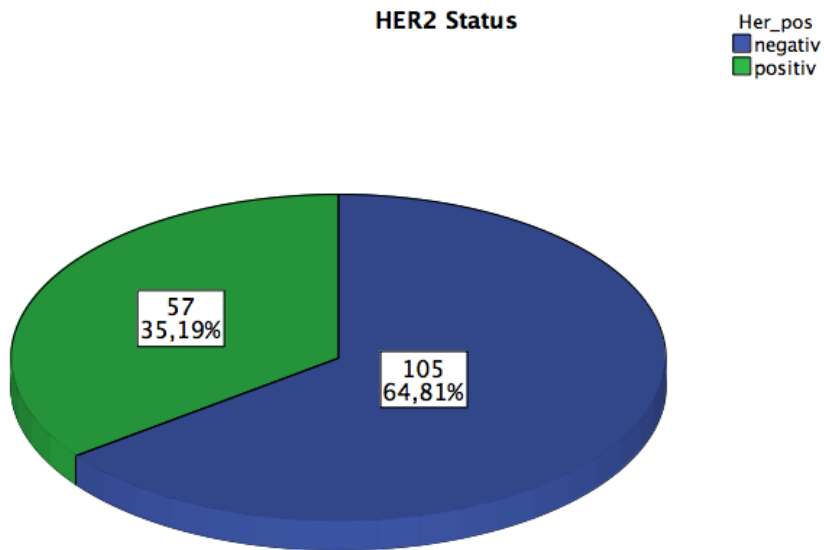


Abbildung 12: HER2 Status

Der häufigste Subtyp war mit 57,41 % (93 von 162) der Luminal HER2 negative Typ.  
 Der seltenste Typ war mit 7,41 % der Triple negative Typ.  
 Der Luminal HER2+ kam bei 21,6 % unserer Fälle und der HER2 Typ bei 13,58 % der 162 Fälle vor.

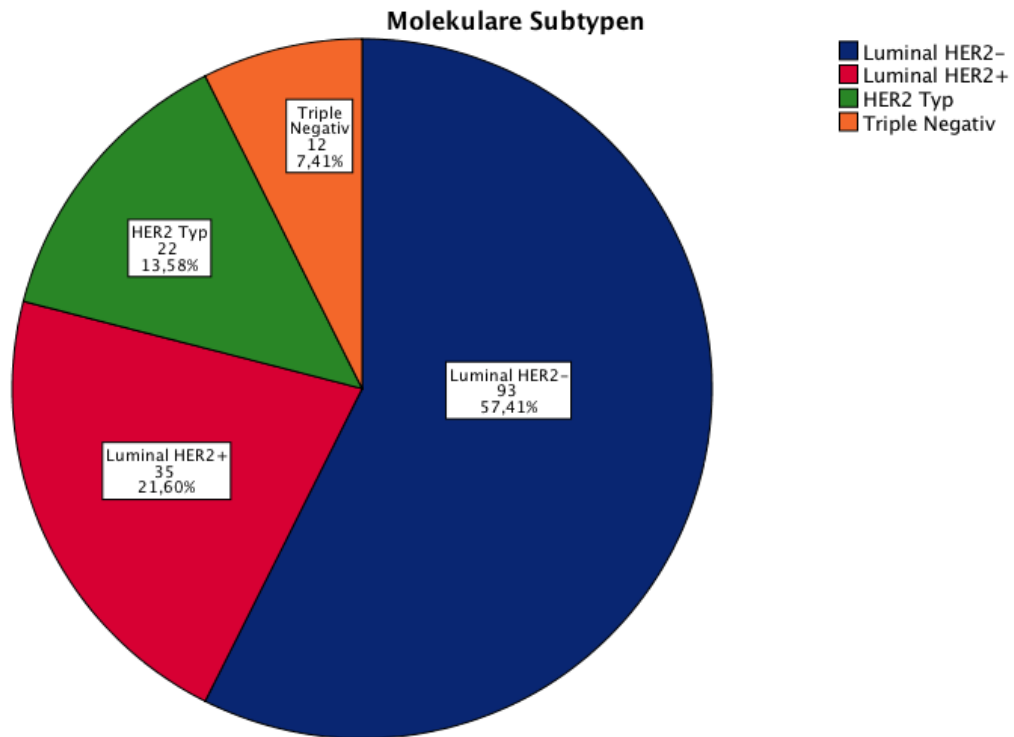


Abbildung 13: Molekulare Subtypen

### 3.1.4 Operationsspezifische Resektionsränder und Anzahl der durchgeführten Nachresektionen

Hier wurde die Anzahl der Ränder betrachtet, welche weniger als 10 mm, weniger als 5 mm und weniger als 1 mm vom Resektionsrand entfernt waren, in Abhängigkeit von der Operation. Außerdem wurde noch die Anzahl der Nachresektionen betrachtet.

In unserer Kohorte von DCIS Fällen wurde in 50,3 % (87 von 173) der Fälle eine Ablatio als letzte definitive operative Lösung durchgeführt. Als primäre Operation wurde in 103 von 173 Fällen (59,5 %) eine Segmentresektion durchgeführt. Die 70 primär durchgeführten Ablationes wurden nochmals weiter in eine klassische Ablatio, eine NSM und eine SSM unterteilt. Von den 70 Ablationes wurden in 18 Fällen eine NSM und in elf Fällen eine SSM durchgeführt. Eine sich der primären Segmentresektion anschließende Ablatio wurde in 17 Fällen durchgeführt.

### 3.1.4.1 Resektionsstatus in der primär durchgeführten Operation (OP)

In der primär durchgeführten Operation hatten 110 Fälle (63,6 %) bei allen Resektionsrändern einen Abstand zum Resektionsrand von mehr als 1 mm. 91 Fälle (52,6 %) hatten einen Abstand zu den Resektionsrändern von 5 mm oder mehr, und 77 Fälle (44,5 %) hatten bei allen Resektionsrändern einen Abstand von 10 mm oder mehr. Einen positiven Resektionsrand (<1 mm) hatten in unserer Kohorte bei der primären Resektion 36,4 %, wobei die Mehrzahl der Fälle (23,7 %) nur einen positiven Rand aufwies.

Primäre Operation	Anzahl der Ränder			
	0	1	2	≥3
Abstand zum RR <1 mm	110 63,6 %	41 23,7 %	10 5,8 %	12 6,9 %
Abstand zum RR <5 mm ≥1mm	91 52,6 %	49 28,3 %	22 12,7 %	11 6,4 %
Abstand zum RR <10 mm ≥5mm	77 44,5 %	58 33,5 %	24 13,9 %	14 8,1 %

Tabelle 2: Anzahl der Resektionsränder mit unterschiedlichen Abständen zum Resektionsrand in der primär durchgeführten Operation

### 3.1.4.2 Einfluss von verschiedenen Parametern auf die Notwendigkeit einer Nachresektion

Unter allen betrachteten Fällen wurde in 112 Fällen keine Nachresektion vorgenommen. Nachresektionen, welche in einer Sitzung mit zum Beispiel einer Segmentresektion durchgeführt wurden, wurden nicht als solche gewertet. Als Nachresektion galt nur eine in einer weiteren Operation durchgeführte Nachresektion, da diese mit einem erhöhten Risiko für den Patienten assoziiert ist. In 51 Fällen (29,5 %) wurde eine Nachresektion durchgeführt. Zwei Nachresektionen wurden in neun (5,2 %) Fällen durchgeführt und drei Nachresektionen gab es in einem Fall (0,6 %). Bei primär durchgeführten Ablationen war in fünf Fällen eine Nachresektion erforderlich.

Da eine Nachresektion bei Ablationen sehr selten vorkommt, haben wir vorhandene oder nicht vorhandene Nachresektionen nur für Segmente mit verschiedenen Parametern korreliert. Hier konnte gezeigt werden, dass bei DCIS Läsionen ≥40 mm eine Nachresektion im Vergleich zu DCIS Läsionen, die <40 mm waren ( $p=0,000251$ ), gehäuft vorkamen. Vermehrte Nachresektionen kamen auch bei einem duktalem Ausbreitungsmuster vor. Allerdings waren diese nach Bonferroni Korrektur nicht mehr signifikant. Klinisch lässt es sich trotzdem gut erklären, dass sich duktales Läsionen

schwerer erfassen lassen. Wie erwartet gab es einen Zusammenhang zwischen der primär durchgeführten OP und der Anzahl der Nachresektionen. So musste bei Ablationes in 91,4 % der Fälle keine NR durchgeführt werden, wohingegen bei einer Segmentresektion eine Nachresektion in mehr als 50 % der Fälle (53,4 %) nötig war ( $p=1,3 \times 10^{-9}$ ). Werden die Ablationes noch in die NSM und SSM aufgeschlüsselt, so war bei Skinsparing Mastektomien eine NR häufiger nötig als bei den anderen Methoden ( $p=4,1 \times 10^{-8}$ ). So musste bei der SSM eine NR in 18,2 % der Fälle durchgeführt werden, wohingegen bei der Ablatio und der NSM die nötige NR bei unter 10 % lag (Ablatio=7,3 %; NSM=5,6 %).

	Anzahl der Nachresektionen bei Segmenten			p-value
	Gesamt (n= 103)	Nicht durchgeführte NR (n = 48)	durchgeführte NR (n = 55)	
<b>Alter bei Diagnose</b>				
<50 Jahre	18	6 12,5 %	12 21,8 %	0,214
≥50 Jahre	85	42 87,5 %	43 78,2 %	
<b>Ausbreitungsmuster</b>				
Duktal	28	7 14,6 %	21 38,2 %	0,012
Fokal	50	30 62,5 %	20 36,4 %	
Patchy	25	11 22,9 %	14 25,5 %	
<b>Größe DCIS</b>				
<40 mm	80	45 93,8 %	35 63,6 %	<b>0,000251</b>
≥40 mm	23	3 6,3 %	20 36,4 %	
<b>Architekturtyp</b>				
Solide	50	26 54,2 %	24 43,6 %	0,155
Cribriform	28	9 18,8 %	19 34,5 %	
Mikropapillär	23	11 22,9 %	12 21,8 %	
flattyp	2	2 4,2 %	0 0,0 %	
<b>Komedonekrose</b>				
Vorhanden	67	26 54,2 %	41 74,5 %	0,03
Nicht vorhanden	36	22 45,8 %	14 25,5 %	

<b>Mikrokalk</b>				0,185
Vorhanden	69	29 60,4 %	40 72,7 %	
Nicht vorhanden	34	19 39,6 %	15 27,3 %	
<b>Inflammation</b>				0,136
0	25	16 33,3 %	9 16,4 %	
1	47	19 39,6 %	28 50,9 %	
2	15	8 16,7 %	7 12,7 %	
3	16	5 10,4 %	11 20,0 %	
<b>Kernmalignitätsgrad</b>				0,647
1	15	8 16,7 %	7 12,7 %	
2	49	24 50,0 %	25 45,5 %	
3	39	16 33,3 %	23 41,8 %	
<b>Östrogenrezeptor</b>				0,7
Negativ	21	9 18,8 %	12 21,8 %	
Positiv	82	39 81,3 %	43 78,2 %	
<b>Progesteronrezeptor</b>				0,56
Negativ	33	14 29,2 %	19 34,5 %	
Positiv	70	34 70,8 %	36 65,5 %	
<b>HER2-Status</b>				0,114
Negativ	71	35 83,3 %	36 69,2 %	
Positiv	23	7 16,7 %	16 30,8 %	
<b>Molekularer Typ</b>				0,284
Luminal HER2-	59	29 69,0 %	30 57,7 %	
Luminal HER2+	20	7 16,7 %	13 25,0 %	
HER2-Typ	3	0 0,0 %	3 5,8 %	
Triple Negativ	12	6 14,3 %	6 11,5 %	

*Tabelle 3 Anzahl der Nachresektionen nur auf die Segmente bezogen und die Korrelation der verschiedenen erhobenen Parameter*

### **3.1.4.3 Resektionsstatus im abschließenden Befund**

Als abschließender Befund ist der Befund der zuletzt durchgeführten Operation gemeint. Für den Resektionsstatus im abschließenden Befund wurden, wie schon für die erste Operation, die Anzahl der Ränder die kleiner als 10 mm, kleiner als 5 mm und kleiner als 1 mm waren herangezogen.

In 147 Fällen also 85,0 % hatte keiner der Ränder einen Abstand von <1 mm zum Resektionsrand, und somit einen positiven Rand. In 19 Fällen war es ein Rand der kleiner als 1 mm war und in sieben Fällen waren es zwei oder mehr Ränder, die kleiner als 1 mm und somit als positiv galten. 103 Fälle hatten keinen Rand der kleiner als 5 mm war. 70 Fälle hatten zumindest einen oder mehr Ränder die kleiner als 5 mm waren. Insgesamt 57 Fälle (32,9 %) hatten einen Resektionsstatus von 10 mm oder mehr im abschließenden Befund.

### **3.1.4.4 Anzahl der Nachresektionen und Kernmalignitätsgrad**

Bezüglich der Häufigkeit von Nachresektionen und dem Kernmalignitätsgrades der DCIS Läsion konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Bei den nötigen Nachresektionen der Kohorte waren ca. jeweils 40 % (47,5 für NG 2 und 41 % für NG 3) von einem Kerngrad 2 oder 3. Lediglich der Kerngrad 1 kam mit einer geringeren Häufigkeit von 11,5 % vor.

## **3.2 Sind Zusammenhänge zwischen dem Architekturmuster und den erhobenen Parametern erkennbar?**

Um zu erkennen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Architekturmuster der DCIS Läsion und den von uns erhobenen Parametern gibt, wurde, wie in Material und Methoden bereits beschrieben, der Architekturtyp in vier Unterkategorien eingeteilt. Diese waren solide -, cribriform -, mikropapilläre Typ und flattyp. Wir haben dann den Architekturtyp mit einigen von uns erhobenen Parametern auf einen Zusammenhang hin untersucht.

Es konnte nachgewiesen werden, dass zwischen dem Architekturmuster und dem Kernmalignitätsgrad ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,000446$ ) besteht. In der Kohorte wurde deutlich, dass DCIS Läsionen mit einem Kernmalignitätsgrad von 3 am häufigsten den soliden Typ aufweisen. Solide waren 58,2 % der Fälle mit einem Kernmalignitätsgrad von 3. DCIS Fälle mit einem niedrigen Kernmalignitätsgrad wiesen

hingegen häufig einen cribriformen - oder mikropapillären Architekturtyp auf. Von den Fällen mit einem Kernmalignitätsgrad von 1 waren 42,9 % der Fälle vom cribriform und 47,6 % der Fälle vom mikropapillär.

Es zeigte sich bezüglich des Alters bei Diagnose kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlichen Architekturtypen. Auch bei der Anzahl der Nachresektionen, wobei die Segmente isoliert betrachtet wurden, war keine Verbindung der beiden Variablen zu erkennen. Komedonekrosen und Mikrokalk zeigten bezüglich ihres Vorkommens bei den unterschiedlichen Architekturtypen keinen signifikanten Unterschied. Wir konnten ebenfalls nicht zeigen, dass ein Architekturtyp gehäuft mit einem bestimmten HER2 Status oder einem bestimmten Molekularen Typ vorkommt.

	Architekturtyp					p-value
	Gesamt (n=173)	Solide (n=78)	Cribriform (n=48)	Mikropapillär (n=45)	Flattyp (n=2)	
<b>Alter bei Diagnose</b>						
<50 Jahre	36	17 21,8 %	11 22,9 %	8 17,8 %	0 0,0 %	0,813
≥50 Jahre	137	61 78,2 %	37 77,1 %	37 82,2 %	2 100 %	
<b>Ausbreitungsmuster</b>						
Ductal	62	25 32,1 %	13 27,1 %	23 51,1 %	1 50 %	0,206
focal	65	32 41 %	18 37,5 %	14 31,1 %	1 50 %	
patchy	46	21 26,9 %	17 35,4 %	8 17,8 %	0 0,0 %	
<b>Größe DCIS</b>						
<40 mm	103	54 69,2 %	27 56,3 %	21 46,7 %	1 50 %	0,093
≥40 mm	70	24 30,8 %	21 43,8 %	24 53,3 %	1 50 %	
<b>Komedonekrose</b>						
Nicht vorhanden	51	17 21,8 %	15 31,3 %	18 40,0 %	1 50,0 %	0,165
Vorhanden	122	61 78,2 %	33 68,8 %	27 60 %	1 50 %	
<b>Mikrokalk</b>						
Nicht vorhanden	47	22 28,2 %	10 20,8 %	15 33,3 %	0 0,0 %	0,453
Vorhanden	126	56 71,8 %	38 79,2 %	30 66,7 %	2 100 %	
<b>Inflammation</b>						
0	38	16 20,5 %	15 31,3 %	6 13,3 %	1 50 %	0,450
1	68	30 38,5 %	17 35,4 %	21 46,7 %	0 0,0 %	
2	28	12 15,4 %	8 16,7 %	7 15,6 %	1 50 %	
3	39	20 25,6 %	8 16,7 %	11 24,4 %	0 0,0 %	
<b>Kernmalignitätsgrad</b>						
1	21	2 2,6 %	9 18,8 %	10 22,2 %	0 0,0 %	0,000446
2	73	30 38,5 %	27 56,3 %	16 35,6 %	0 0,0 %	
3	79	46 59,0 %	12 25,0 %	19 42,2 %	2 100 %	
<b>Östrogenrezeptor</b>						
ER-	42	24 30,8 %	5 10,4 %	13 28,9 %	0 0,0 %	0,047
ER+	131	54 69,2 %	43 89,6 %	32 71,1 %	2 100 %	



<b>Progesteronrezeptor</b>						0,001
PR-	63	36 46,2 %	7 14,6 %	20 44,4 %	0 0,0 %	
PR+	110	42 53,8 %	41 85,4 %	25 55,6 %	2 100 %	
<b>HER2 Status</b>						0,545
HER2-	105	44 61,1 %	33 73,3 %	27 62,8 %	1 50,0 %	
HER2+	57	28 38,9 %	12 26,7 %	16 37,2 %	1 50,0 %	
<b>Molekularer Typ</b>						0,409
Luminal HER2-	93	36 50,0 %	31 68,9 %	25 58,1 %	1 50,0 %	
Luminal HER2+	35	15 20,8 %	10 22,2 %	9 20,9 %	1 50,0 %	
HER2-Typ	22	13 18,1 %	2 4,4 %	7 16,3 %	0 0,0 %	
Triple Negativ	12	8 11,1 %	2 4,4 %	2 4,7 %	0 0,0 %	
<b>Zelltyp</b>						0,023
NST	121	49 62,8 %	38 79,2 %	33 73,3 %	1 50,0 %	
Klarzellig	22	17 21,8 %	4 8,3 %	1 2,2 %	0 0,0 %	
apokrin	30	12 15,4 %	6 12,5 %	11 24,4 %	1 50,0 %	

Tabelle 4: Architekturtyp und seine Zusammenhänge

### 3.3 Zusammenhänge zwischen dem Kernmalignitätsgrad und den erhobenen Parametern.

Wie für den Architekturtypus haben wir auch für den Kernmalignitätsgrad verschiedene Parameter bezüglich eines Zusammenhangs getestet.

Die Verbindung zwischen dem Architekturtypus und dem Kernmalignitätsgrad wurde unter vorherigem Punkt besprochen. Einen hoch signifikanten Zusammenhang gab es zwischen dem Kernmalignitätsgrad und der Komedonekrose ( $p=1,7 \times 10^{-12}$ ). DCIS Läsionen mit hohem Kernmalignitätsgrad haben, wie allgemein bekannt ist, auch vermehrt Komedonekrosen. Dies konnte auch im Rahmen unserer Fälle bestätigt werden. So hatten 94,9 % der Fälle mit einem Kernmalignitätsgrad III eine vorhandene Komedonekrose. Im Vergleich dazu hatten die Fälle mit einem Kernmalignitätsgrad I in 81,0 % keine Komedonekrose und nur in 19 % war eine Komedonekrose vorhanden. Für den Kernmalignitätsgrad II war das Verhältnis relativ ausgeglichen, wobei es mehr Fälle mit vorhandener Komedonekrose gab als ohne (58,9 % vs. 41,1 %).

In unseren 173 untersuchten Fällen gab es in 126 Fällen eine Mikroverkalkung und in 47 keine Mikroverkalkung. Hier zeigte sich, dass Fälle, welche keine Mikroverkalkung aufwiesen, zu einem höheren Prozentsatz einen niedrigen oder intermediären Kernmalignitätsgrad hatten. Für die Fälle mit einem hohen NG hatten 89,9 % auch eine Mikroverkalkung. Insgesamt ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kernmalignitätsgrad und einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Mikroverkalkung ( $p=0,000015$ ).

Interessanterweise zeigte sich zwischen dem Grad der Inflammation und dem Kernmalignitätsgrad ebenfalls ein hoch signifikanter Zusammenhang ( $p=3,8 \times 10^{-8}$ ). Für diesen Zusammenhang konnten wir zeigen, dass bei einem höheren NG auch der Grad der Inflammation zunahm. So hatten von den Fällen mit einem NG von 3 nur 39,9 % einen Inflamationsgrad, der dem umliegenden Gewebe entsprach oder keinerlei inflammatorische Komponente aufwies. Im Vergleich hierzu wiesen bei einem NG von 1 nur 4,8 % eine erhöhte inflammatorische Komponente im Vergleich zur Umgebung auf. Für den Östrogen- sowie Progesteronrezeptor zeigten sich ebenfalls deutlich signifikante Zusammenhänge (ER  $p=8,1 \times 10^{-7}$ , PR  $p=0,000004$ ). Wie zu erwarten waren die Fälle mit einem hohen NG zu einem erhöhten Anteil Hormonrezeptor negativ im Vergleich zu den Fällen mit niedrigem Kernmalignitätsgrad. So waren bei Fällen mit negativem Östrogenrezeptor (ER) 81 % von einem NG 3, wobei es bei Fällen mit positivem ER nur 34,4 % waren. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch für den Progesteronrezeptor (PR). Hier waren von den PR negativen Fällen 69,8 % von einem NG 3 im Vergleich zu 31,8 %, für Fälle mit einem positiven Progesteronrezeptorstatus.

Ein ebenfalls zu erwartendes Ergebnis war der Zusammenhang zwischen dem HER2 Status und dem Kernmalignitätsgrad, wie bereits in der Literatur beschrieben. (Claus, Chu et al. 2001, Noh, Lee et al. 2013, Wang, Zhang et al. 2015) HER2 positive Fälle waren im Vergleich zu den HER2 negativen Fällen häufiger mit einem höheren Kernmalignitätsgrad assoziiert. So waren 77,2 % der Fälle mit einem positiven HER2 Status von einem NG  $>2$ ; wohingegen es bei den HER2 negativen Fällen nur 29,5 % waren. Auffällig war allerdings, dass in der Gruppe der DCIS Fälle mit einem NG  $>2$  die Anteile an HER2 positiven und HER2 negativen Fällen relativ ausgeglichen waren (58,7 % vs. 41,3 %). HER2 negative NG 3 Fälle kommen wohl im Rahmen von den TN Läsionen gehäuft vor. In den anderen Gruppen konnte dieses Phänomen nicht beobachtet

werden. So waren für den NG 2 82,6 % HER2 negativ und für den NG 1 sogar 94,4 % HER2 negativ. Bezüglich des Alters bei Diagnose und dem Kernmalignitätsgrad konnten in der Kohorte kein Zusammenhang festgestellt werden. Außerdem zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Kernmalignität und der Fokalität, der Größe der Läsion und der primär durchgeführten Operation.

	Kernmalignitätsgrad				p-value
	Gesamt (n=173)	1 (n=21)	2 (n=73)	3 (n=79)	
<b>Alter bei Diagnose</b>					0,394
<50 Jahre	36	2 9,5 %	16 21,9 %	18 22,8 %	
≥50 Jahre	137	19 90,5 %	57 78,1 %	61 77,2 %	
<b>Fokalität</b>					0,014
Bifokal	3	2 9,5 %	0 0,0 %	1 1,3 %	
Bizentrisch	2	0 0,0 %	2 2,7 %	0 0,0 %	
Multifokal	6	2 9,5 %	1 1,4 %	3 3,8 %	
Multizentrisch	20	0 0,0 %	7 9,6 %	13 16,5 %	
Unifokal	142	17 81,0 %	63 86,3 %	62 78,5 %	
<b>Größe DCIS</b>					0,001
<40 mm	103	15 71,4 %	53 72,6 %	35 44,3 %	
≥40 mm	70	6 28,6 %	20 27,4 %	44 55,7 %	
<b>Komedonekrose</b>					$1,7 \times 10^{-12}$
Nicht vorhanden	51	17 81,0 %	30 41,1 %	4 5,1 %	
vorhanden	122	4 19,0 %	43 58,9 %	75 94,9 %	
<b>Mikrokalk</b>					<b>0,000015</b>
Nicht vorhanden	47	7 33,3 %	32 43,8 %	8 10,1 %	
Vorhanden	126	14 66,7 %	41 56,2 %	71 89,9 %	

<b>Inflammation</b>					<b>3,8 x 10<sup>-8</sup></b>
0	38	11 52,4 %	20 27,4 %	7 8,9 %	
1	68	9 42,9 %	35 47,9 %	24 30,4 %	
2	28	1 4,8 %	12 16,4 %	15 19,0 %	
3	39	0 0,0 %	6 8,2 %	33 41,8 %	
<b>Östrogenrezeptor</b>					<b>8,1 x 10<sup>-7</sup></b>
Negativ	42	1 4,8 %	7 9,6 %	34 43,0 %	
Positiv	131	20 95,2 %	66 90,4 %	45 57,0 %	
<b>Progesteronrezeptor</b>					<b>0,000004</b>
Negativ	63	2 9,5 %	17 23,3 %	44 55,7 %	
Positiv	110	19 90,5 %	56 76,7 %	35 44,3 %	
<b>HER2 Status</b>					<b>3,0 x 10<sup>-8</sup></b>
Negativ	105	17 94,4 %	57 82,6 %	31 41,3 %	
Positiv	57	1 5,6 %	12 17,4 %	44 58,7 %	
<b>Zelltyp</b>					<b>0,000067</b>
Apokrin	30	0 0,0 %	5 6,8 %	25 31,6 %	
Klarzellig	22	1 4,8 %	10 13,7 %	11 13,9 %	
NST	121	20 95,2 %	58 79,5 %	43 54,4 %	
<b>Primär durchgeführte OP</b>					0,041
Ablatio	70	6 28,6 %	24 32,9 %	40 50,6 %	
Segmentresektion	103	15 71,4 %	49 67,1 %	39 49,4 %	
<b>Durchgeführte Nachresektionen</b>					0,57
Keine Nachresektion	1123	14 66,7 %	44 60,3 %	54 68,4 %	
Vorhandene Nachresektion	61	7 33,3 %	29 39,7 %	25 31,6 %	

Tabelle 5: Synopsis für Zusammenhänge zwischen Kernmalignitätsgrad und den anderen erhobenen Parametern

### 3.4 Besteht eine signifikante Verbindung zwischen dem Ausbreitungsmuster und den anderen erhobenen Parametern?

Nach der Bonferroni Korrektur konnte ein Zusammenhang zwischen der Größe der nicht invasiven Komponente und dem Ausbreitungsmuster festgestellt werden. Wie zu

erwarten waren fokale Läsionen eher kleiner als 40 mm und Läsionen welche sich duktal ausbreiten eher größer gleich 40 mm. Alle anderen getesteten Parameter ergaben nach der Korrektur kein signifikantes Ergebnis mehr.

	Ausbreitungsmuster				p-value
	Gesamt (n=173)	Duktal (n=62)	Fokal (n=65)	Patchy (n=46)	
<b>Alter bei Diagnose</b>					0,835
<50 Jahre	36	14 22,6 %	12 18,5 %	10 21,7 %	
≥50 Jahre	137	48 77,4 %	53 81,5 %	36 78,3 %	
<b>Größe DCIS</b>					1,1 x 10 <sup>-7</sup>
<40 mm	103	24 38,7 %	56 86,2 %	23 50,0 %	
≥40 mm	70	38 61,3 %	9 13,8 %	23 50,0 %	
<b>Komedonekrose</b>					0,001
Nicht vorhanden	51	13 21,0 %	30 46,2 %	8 17,4 %	
Vorhanden	122	49 79,0 %	35 53,8 %	38 82,6 %	
<b>Mikrokalk</b>					0,627
Nicht vorhanden	47	18 29,0 %	19 29,2 %	10 21,7 %	
Vorhanden	126	44 71,0 %	46 70,8 %	36 78,3 %	
<b>Inflammation</b>					0,001
0	38	11 17,7 %	23 35,4 %	4 8,7 %	
1	68	23 37,1 %	29 44,6 %	16 34,8 %	
2	28	13 21,0 %	6 9,2 %	9 19,6 %	
3	39	15 24,2 %	7 10,8 %	17 37,0 %	
<b>Kernmalignitätsgrad</b>					0,037
1	21	5 8,1 %	14 21,5 %	2 4,3 %	
2	73	25 40,3 %	24 36,9 %	24 52,2 %	
3	79	32 51,6 %	27 41,5 %	20 43,5 %	
<b>Östrogenrezeptor</b>					0,289
ER-	42	14 22,6 %	13 20,0 %	15 32,6 %	
ER+	131	48 77,4 %	52 80,0 %	31 67,4 %	

<b>Progesteronrezeptor</b>					0,275
PR-	63	24 38,7 %	19 29,2 %	20 43,5 %	
PR+	110	38 61,3 %	46 70,8 %	26 56,5 %	
<b>HER2 Status</b>					0,138
HER2-	105	32 55,2 %	42 72,4 %	31 67,4 %	
HER2+	57	26 44,8 %	16 27,6 %	15 32,6 %	
<b>Molekularen Typ</b>					0,243
Luminal HER2-	93	28 48,3 %	37 63,8 %	28 60,9 %	
Luminal HER2+	35	18 31,0 %	11 19,0 %	6 13,0 %	
HER2-Typ	22	8 13,8 %	5 8,6 %	9 19,6 %	
Triple Negativ	12	4 76,9 %	5 8,6 %	3 6,5 %	
<b>Zelltyp</b>					0,406
NST	121	40 64,5 %	49 75,4 %	32 69,6 %	
Klarzellig	22	7 11,3 %	9 13,8 %	6 13,0 %	
apokrin	30	15 24,2 %	7 10,8 %	8 17,4 %	
<b>Fokalität</b>					0,017
Bifokal	3	0 0,0 %	3 4,6 %	0 0,0 %	
Bizentrisch	2	1 1,6 %	0 0,0 %	1 2,2 %	
Multifokal	6	2 3,2 %	1 1,5 %	3 6,5 %	
Multizentrisch	20	11 17,7 %	1 1,5 %	8 17,4 %	
unifokal	142	48 77,4 %	60 92,3 %	34 73,9 %	
<b>Anzahl der Nachresektionen bei Segmenten</b>					0,012
Keine NR	48	7 25,0 %	30 60,0 %	11 44,0 %	
Vorhanden NR	55	21 75,0 %	20 40,0 %	14 56,0 %	
<b>Primär durchgeführte OP</b>					0,01
Ablatio	70	34 55 %	15 23 %	21 46 %	
Segmentresektion	103	28 45 %	50 77 %	25 54 %	

Tabelle 6: Synopsis Beziehungen und Ausbreitungsmuster

### **3.5 Auswirkungen des molekularen Subtyps auf die Resektionsstrategie und andere erhobene Parameter.**

Wir konnten mit den von uns untersuchten Fällen zeigen, dass zwischen der primär durchgeführten Operation und dem molekularen Subtypus ein signifikanter Zusammenhang besteht ( $p=0,000004$ ). So wurden in der von uns betrachteten Fallauswahl 100 % der TN Fälle primär mit einem Segment versorgt. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass uns für die Analyse nur 12 TN Fälle zur Verfügung standen. Hingegen wurden 86,4 % der Fälle mit einem HER2 Typ mittels einer primären Ablatio therapiert. Für die Luminalen Subtypen wurden primär häufiger Segmentresektionen durchgeführt.

Weiterhin waren die HER2 positiven Läsionen in jeweils mehr als 50 % größer als 40 mm wohingegen die HER2 negativen Läsionen häufiger kleiner als 40 mm waren. So waren die Läsionen vom HER2 Typ zu 72,7 % größer als 40 mm und die Luminal HER2 positiven zu 57,1 % größer als 40 mm. Im Gegensatz dazu waren die Triple negativen Läsionen zu 83,3 % kleiner als 40 mm.

Des Weiteren wurde die Beziehung zwischen dem Inflammationsgrad und dem Molekularen Subtypen ermittelt. Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,000004$ ). Auffällig war hier besonders, dass für den HER2 Typ in 68,2 % der Fälle ein hoher Inflammationsgrad (Grad 3) angegeben wurde. Für den Luminal HER2 negativen Typ war der am häufigsten vorherrschende Inflammationsgrad der Grad 1 (47,3 %). Für diesen molekularen Typ kam auch in 26,9 % der Grad 0 vor. Somit hatte diese Gruppe in über 70 % einen Inflammationsgrad, welcher der Umgebung entsprach oder sich unter dem Inflammationsgrad der Umgebung befand.

Den stärksten Zusammenhang konnten wir zwischen dem Kernmalignitätsgrad und dem Molekularen Subtypus ( $p=8,99 \times 10^{-10}$ ) ermitteln. Hier zeigte sich, dass sowohl der HER2 Typ als auch der Triple negative Typ überproportional häufig einen Kernmalignitätsgrad der Stufe 3 aufwiesen. So waren 90,9 % der HER2 Typ Fälle von einem NG 3. Für die Triple negativen Fälle waren immerhin 83,3 % von einem NG 3. Im Vergleich dazu hatten nur 22,6 % der Luminal HER2- Fälle einen Kernmalignitätsgrad der Stufe 3.

Für folgende Parameter konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge finden:

Die molekularen Typen kamen bei Frauen über und unter 50 in relativ ähnlichen Verteilungen vor. Es gab ebenfalls keinen Unterschied zwischen den einzelnen molekularen Typen und einer nötigen oder nicht nötigen Nachresektion.

Interessanter Weise zeigte sich keine signifikante Beziehung zwischen dem molekularen Typus und einer vorhandenen oder nicht vorhandenen Mikrokalzifizierung, obwohl es für eine vorhandene oder nicht vorhandene Komedonekrose durchaus einen hoch signifikanten Zusammenhang gab ( $p=0,000028$ ).

	Molekulare Subtypen					p-value
	Gesamt (n=162)	Luminal HER2- (n=93)	Luminal HER2+ (n=35)	HER2- Typ (n=22)	Triple Negativ (n=12)	
<b>Alter bei Diagnose</b>						
<50 Jahre	34	16 17,2 %	10 28,6 %	7 31,8 %	1 8,3 %	0,193
≥50 Jahre	128	77 82,8 %	25 71,4 %	15 68,2 %	11 91,7 %	
<b>Größe DCIS</b>						
<40	93	62 66,7 %	15 42,9 %	6 27,3 %	10 83,3 %	<b>0,000493</b>
≥40	69	31 33,3 %	20 57,1 %	16 72,7 %	2 16,7 %	
<b>Komedonekrose</b>						
Nicht vorhanden	45	39 41,9 %	2 5,7 %	1 4,5 %	3 25,0 %	<b>0,000028</b>
Vorhanden	117	54 58,1 %	33 94,3 %	21 95,5 %	9 75,0 %	
<b>Mikrokalk</b>						
Nicht vorhanden	42	27 29,0 %	8 22,9 %	3 13,6 %	4 33,3 %	0,438
Vorhanden	120	66 71,0 %	27 77,1 %	19 86,4 %	8 66,7 %	
<b>Inflammation</b>						
0	30	25 26,9 %	2 5,7 %	1 4,5 %	2 16,7 %	<b>0,000004</b>
1	65	44 47,3 %	15 42,9 %	3 13,6 %	3 25,0 %	
2	28	13 14,0 %	9 25,7 %	3 13,6 %	3 25,0 %	
3	39	11 11,8 %	7 25,7 %	15 68,2 %	4 33,3 %	



<b>Kernmalignitätsgrad</b>						<b>8,99 x 10<sup>-10</sup></b>
1	18	17 18,3 %	1 2,9 %	0 0,0 %	0 0,0 %	
2	69	55 59,1 %	10 28,6 %	2 9,1 %	2 16,7 %	
3	75	21 22,6 %	24 68,6 %	20 90,9 %	10 83,3 %	
<b>Zelltyp</b>						0,001
Apokrin	29	7 7,5 %	8 22,9 %	8 36,4 %	6 50,0 %	
Klarzellig	22	15 16,1 %	2 5,7 %	4 18,2 %	1 8,3 %	
NST	111	71 76,3 %	25 71,4 %	10 45,5 %	5 41,7 %	
<b>Anzahl der Nachresektionen bei Segmenten</b>						0,284
Keine NR	42	29 49,2 %	7 35,0 %	0 0,0 %	6 50%	
Vorhandene NR	52	30 50,8 %	13 65,0 %	3 100 %	6 50 %	
<b>Primär durchgeführte OP</b>						<b>0,000004</b>
Ablatio	68	34 36,6 %	15 42,9 %	19 86,4 %	0 0,0%	
Segmentresektion	94	59 63,4 %	20 57,1 %	3 13,6%	12 100 %	

Tabelle 7: Synopsis der Beziehungen zwischen dem molekularen Typus und verschiedenen Parametern

#### 4 Diskussion

Die erfolgreiche Therapie der DCIS Läsion ist in besonderem Maße davon abhängig, die Läsion komplett zu resektieren. Hieraus ergibt sich der bereits in der Einleitung erwähnte Konflikt zwischen der Invasivität und Sicherheit auf der einen Seite und den möglichen gesundheitlichen Folgen für den Patienten aufgrund der größeren Resektion auf der anderen Seite. Bezüglich der kompletten Resektion spielt die nicht abschließend geklärte Frage des ausreichenden Abstands zum Resektionsrand eine zentrale Rolle. So bezeichnen 2006 MacDonald und Silverstein in einer Studie den Abstand zum Resektionsrand, neben dem Alter und dem Kernmalignitätsgrad, als einen der wichtigsten Prädiktoren um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs abschätzen zu können. (Macdonald, Silverstein et al. 2006)

Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein positiver Resektionsrand die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv erhöht. (Solin, Fourquet et al. 2005, Kerlikowske,

Molinaro et al. 2010, Wang, Shamliyan et al. 2011) Der optimale Resektionsabstand wird weiterhin kontrovers diskutiert. Manche Autoren postulieren einen 2 mm Abstand als ausreichend, andere sehen 5 mm als ausreichend an, und bei wieder anderen sind es 10 mm die benötigt werden um ein Rezidivrisiko zu reduzieren.(Pinder, Duggan et al. 2010, Wang, Chu et al. 2012, Morrow, Van Zee et al. 2016)

Ziel dieser Studie ist es mit den aufgearbeiteten Fällen, Therapieentscheidungen in Zukunft gegebenenfalls zu verfeinern und damit die Invasivität so gering wie möglich zu halten. Hierfür haben wir untersucht, ob das Ausbreitungsmuster, der Kernmalignitätsgrad und der Molekulare Typ der Läsion einen Einfluss auf die Resektionsstrategie und den folgenden Resektionsstatus hat. Um den Einfluss der einzelnen Parameter abschätzen zu können, wurde auch die Korrelation der Parameter untereinander untersucht.

Eine Stärke dieser Doktorarbeit ist die relative hohe Anzahl der Fälle mit Läsionen, die ausschließlich aus einem DCIS bestehen, und keine assoziierte invasive Komponente enthalten. In der Literatur sind viele Studien mit höheren Fallzahlen von invasiven Karzinomen zu finden, besonders wenn es um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs geht.(Fisher, Land et al. 2001, Houghton, George et al. 2003, Bijker, Meijnen et al. 2006, Emdin, Granstrand et al. 2006) Arbeiten mit einer ähnlich hohen Fallzahl für reine DCIS Fälle sind allerdings längst nicht so häufig vertreten. Ein weiteres potentiell Problem dieser Arbeiten ist der Zeitraum, der benötigt wird, um die große Anzahl von Fällen zusammenzustellen.

In einer Studie von zum Beispiel Claus et al. aus dem Jahre 2001 wurden 219 reine DCIS Fälle untersucht. Der Erhebungszeitraum betrug allerdings 12 Jahre (Claus, Chu et al. 2001).

Durch einen langen Erhebungszeitraum und Multicenter Studien ist die Gefahr einer nicht einheitlichen Bearbeitung im Vergleich zu unserer Studie deutlich erhöht.

Durch eine nicht einheitliche Aufarbeitung kann die Aussagekraft der Arbeit reduziert werden. Hier liegt eine weitere Stärke unserer Arbeit. Die ausgewählten Fälle erstrecken sich über einen Zeitraum von 2 Jahren und wurden alle nach einem standardisierten Protokoll aufgearbeitet und befundet. Durch diese einheitliche Aufarbeitung lassen sich die einzelnen Befunde besser vergleichen und die Aussagekraft wird erhöht.

#### **4.1 Allgemeine Betrachtung der Kohorte**

In unserer Kohorte lag das mediane Alter bei Diagnose bei 58,00 Jahren. Damit liegt das mediane Alter etwas höher als in anderen Studien.

In den folgenden Arbeiten liegt das Mediane Alter meist deutlich unter 56 Jahren.(Clark, Warwick et al. 2011, Perez, Rocha et al. 2013, Perez, Balabram et al. 2014, Khan, Epstein et al. 2017)

Im Gegensatz hierzu hat die Gruppe um Borgquist in ihrer 2015 veröffentlichten Studie im Median ein Alter von 58,6 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose gefunden und lagen somit über dem von uns beobachtetem medianen Alter.(Borgquist, Zhou et al. 2015)

Das mediane Alter liegt wie weiter oben bereits erwähnt innerhalb des Mammographie Screening Zeitraums, der sich von 50-69 Jahren erstreckt. Dies erklärt sich aufgrund der hohen Anzahl an diagnostizierten DCIS Fällen mittels Mammographie. Warum die von uns betrachteten Fälle allerdings ein erhöhtes medianes Alter im Vergleich zu anderen Studien aufweisen, ist nicht abzugrenzen. Hier könnte es zu einer Verschiebung durch die Zentrumsgröße gekommen sein. An einem Zentrum werden vermehrt komplizierte und größere Fälle behandelt, die eine Altersverschiebung erklären könnten.

Die durchschnittliche Größe der DCIS Läsionen aus unserer Kohorte betrug 35,71 mm im Mittelwert und 28 mm im Median. Somit liegt die durchschnittliche Läsionsgröße im Vergleich deutlich über der aus anderen gefundenen Studien.(Clark, Warwick et al. 2011, Perez, Rocha et al. 2013, Perez, Balabram et al. 2014, Rauch, Hobbs et al. 2016, Khan, Epstein et al. 2017) Allerdings muss erwähnt werden, dass die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist, da alle Studien in einem oder mehreren Parametern von der untersuchten Kohorte abweichen und keine ein reines DCIS Kollektiv abbildet. Wurden zum Beispiel auch invasive Karzinome mit betrachtet, so kann die DCIS Komponente als Zufallsbefund diagnostiziert worden sein und deshalb in ihrer Ausdehnung noch geringer ausgeprägt sein als es bei uns in der Kohorte der Fall ist.

Mit der Zeit und weiteren Studien werden sich die von uns gefunden Ergebnissen mit anderen reinen DCIS Kollektiven besser vergleichen und einordnen lassen.

#### **4.2 Diskussion von morphologischen Parametern.**

In den von uns betrachteten Fällen wiesen 21 Fälle (12,1 %) einen Kernmalignitätsgrad von I, 73 Fälle (42,2 %) einen Kernmalignitätsgrad von II und 79 Fälle (45,7 %) einen

Kernmalignitätsgrad von III auf. Damit entsprechen die von uns gefundenen Werte ungefähr den Ergebnissen anderer Studien, die in der Literatur zu finden sind. Die Vergleichbarkeit ist jedoch, wie weiter oben bereits erwähnt, eingeschränkt, da sich die Kollektive nicht unwesentlich unterscheiden.

So wurde in einer Studie von Scripcaru und Zardawi aus dem Jahr 2012 45 % der DCIS Fälle als high grade (NG 3), 41 % als intermediate grade (NG 2) und 14 % als low grade (NG 1) beschrieben. In dieser Arbeit wurde der Architekturtyp von DCIS Läsionen genauer untersucht. Es wurden allerdings, anders als in unserer Arbeit, nicht nur reine DCIS Fälle eingeschlossen, sondern auch DCIS Fälle mit einer zusätzlichen invasiven Komponente. So machten die reinen DCIS Fälle nur 6 % der betrachteten Fälle aus. (Scripcaru and Zardawi 2012)

Ebenfalls invasive Komponenten wurden in der in China durchgeführten Studie von Liao et al. mitberücksichtigt. Die Invasion durfte hier aber nicht mehr als 1cm betragen. Der Kernmalignitätsgrad III war hier ähnlich wie bei unserer Kohorte bei 49,7 % der Fälle anzutreffen. Für die Kernmalignitätsgrade I und II zeigte sich aber eine ausgewogenere Verteilung. So waren 23 % von einem NG 1 und 27,3 % von einem NG 2. (Liao, Zhang et al. 2011)

Bei der Studie von VandenBussche und Elwood et al. aus dem Jahre 2013 in denen DCIS Läsionen bei jungen Menschen betrachtet wurden, gab es keine DCIS Läsionen mit einem Kernmalignitätsgrad der Stufe I, sondern nur Fälle mit Kernmalignitätsgrad II (26,8 %) oder Kernmalignitätsgrad III (73,2 %). Die Fallzahl war hier allerdings mit 41 Fällen relativ gering. (VandenBussche, Elwood et al. 2013)

Die Gruppe um Clark et al. konnte in ihrer Arbeit über die Heterogenität von noch nicht invasiven Brustläsionen aus dem Jahr 2011 zeigen, dass die Mehrzahl der von ihnen untersuchten Läsionen einen hohen Kernmalignitätsgrad aufwiesen. 79 % der Läsionen hatten einen hohen Kernmalignitätsgrad (NG 3). 11,2 % zeigten einen NG der Stufe 2 und 10,6 % den niedrigsten Kernmalignitätsgrad (NG 1). (Clark, Warwick et al. 2011) Dieses Kollektiv beinhaltet aber LCIS Läsionen, welche wir in unserer Studie ausgeschlossen haben

Ähnliche Anteile für einen hohen Kernmalignitätsgrad konnten Pinder et al. im Jahr 2010 in einer ihrer Studien zeigen. So lag hier der Anteil für einen hohen Kernmalignitätsgrad bei 74,6 %. (Pinder, Duggan et al. 2010)

Eine andere Arbeit zeigte eine konträre Verteilung des Kernmalignitätsgrades. So machten bei Wong et al. der Kernmalignitätsgrad der Stufe III nur 6 % der Fälle aus. In 47 % der Fälle fand man einen NG 1 und in 45 % der Fälle einen NG 2. Diese Verteilung verwundert allerdings aufgrund des Studiendesigns nicht. So wurde untersucht, ob eine alleinige Resektion ohne anschließende Strahlentherapie für bestimmte DCIS Läsionen ausreichend sei. Es wurden hier also hauptsächlich DCIS Läsionen mit einem niedrigen Kernmalignitätsgrad herausgesucht. (Wong, Kaelin et al. 2006)

In einer anderen Arbeit von Aguiar et al. wurden die Fälle mit einem NG 1 und 2 zusammengefasst und als low grade Läsion bezeichnet. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob es eine Verbindung zwischen der DCIS Läsion und der nachfolgenden invasiven Läsion gibt. Hierfür wurden nur DCIS Läsionen verwendet, von denen bereits bekannt war, dass ein invasives Karzinom auf sie folgen würde. Es wurden weiterhin nur Läsionen mit dem Zelltyp NST in die Studie eingeschlossen. In dieser Arbeit gab es 34,9 % der Fälle mit einem NG von 3. Somit hatten 65,1 % der Fälle eine NG von 1 oder 2. (Aguiar, Mendes et al. 2013)

Tunon-de-Lara et al. fanden 2011 in ihrer Arbeit einen NG 3 in 36,1 % der Fälle. In 16,4 % lag ein NG 2 vor und in 47,5 % ein NG 1. In dieser Studie wurden alle DCIS Fälle von 1971 bis 2001 eingeschlossen. Es ist leider nicht genau ausgewiesen, ob es reine DCIS Fälle waren oder ob noch eine invasive Komponente vorhanden war. (Tunon-de-Lara, Andre et al. 2011)

2015 führte Wang et al. eine Studie durch, in der microinvasive Karzinome mit DCIS Läsionen bezüglich verschiedener Parameter wie zum Beispiel Überleben verglichen wurden. Hier beschreibt er im DCIS Kollektiv folgende Häufigkeiten bezüglich des Kernmalignitätsgrades: 38,6 % der Fälle zeigten einen NG 1, 43,2 % wiesen einen NG 2 auf und 18,2 % zeigten einen NG 3. Bezüglich der genauen Zusammensetzung der DCIS Kohorte, welche hier als Kontrollgruppe fungierte, wird in dieser Arbeit leider ebenfalls keine Aussage getroffen. (Wang, Zhang et al. 2015)

Bezüglich des Kernmalignitätsgrades kann die Aussage getroffen werden, dass es wenige Daten zum direkten Vergleich der von uns gefundenen Ergebnisse gibt, da wenige Studien nur reine DCIS Läsionen betrachten. Bezüglich aller DCIS Läsionen zeigten einige Studien deutlich niedrigere Häufigkeiten bezüglich des hohen Kernmalignitätsgrades und andere wiederum einen deutlich höheren Anteil der Fälle mit

hohem Kernmalignitätsgrad. Hier wird sich in weiteren Arbeiten mit reinem DCIS Kollektiv zeigen, ob die von uns gefundenen Daten repräsentativ sind.

Neben der Verteilung der Kernmalignitätsgrade konnten wir durch unsere Daten zeigen, dass die Fälle mit einem soliden Architekturtypus gehäuft einen höheren Kernmalignitätsgrad haben. Im Gegensatz hierzu waren bei den cribriformen und den mikropapillären Architekturtypen die Kerngrade niedrig.

Die Arbeitsgruppe um Perez et al. haben 2014 ähnliche Entdeckungen gemacht. So konnten sie in ihrer Studie zeigen, dass 89,9 % der DCIS Fälle mit solidem Wuchstyp einen hohen Kernmalignitätsgrad aufwiesen.(Perez, Balabram et al. 2014) Weiterhin waren nur 32 % der Fälle mit einem cribriformen oder mikropapillären architektonischen Muster von einem hohen Kernmalignitätsgrad.(Perez, Balabram et al. 2014)

Eine weitere Studie, die ähnliche Sachverhalte herausgefunden hat, ist eine Studie von Pinder et al. aus dem Jahre 2010. Hier waren 74 % der Fälle von einem hohen Kernmalignitätsgrad. Es wurde in der Studie allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Kernmalignitätsgrad und dem architektonischem Typ untersucht. Die Vermutung liegt aber trotzdem nahe, da auch in dieser Studie der solide Typ der am häufigsten vorkommende Typus war.(Pinder, Duggan et al. 2010)

Weiterhin veröffentlichten Scripcaru et al. 2012 eine Arbeit, in der sie einen möglichen Pathway für DCIS Läsionen postulierten. Hier waren 51 % der Fälle mit einem soliden Architekturtyp von einem hohen Kernmalignitätsgrad und 42 % von einem intermediären Kernmalignitätsgrad. Allerdings waren in der hier beschriebenen Studie auch 50 % der Fälle mit einem mikropapillären Architekturmuster von einem hohen Kernmalignitätsgrad und 45 % wiesen einen intermediären Kernmalignitätsgrad auf. Es wurde die These aufgestellt, dass eine Progression des DCIS über die unterschiedlichen architektonischen Typen hinweg vorhanden sein könnte. Diese solle über den mikropapillären, cribriformen hin zum soliden Typ stattfinden.(Scripcaru and Zardawi 2012)

Anhand der in dieser Arbeit gefundenen Daten und den Daten aus der Literatur könnte sich ein solcher Pathway vermuten lassen. Es würde auch der klassischen Vorstellung entsprechen, dass sich das DCIS innerhalb eines Ganges vergrößert und ihn dann irgendwann komplett ausfüllt. Die Aussagekraft der Daten reicht allerdings nicht aus, um

diesen Pathway zu beweisen. Hierfür könnte man sich in weiterführenden Arbeiten die Zellen genauer anschauen und überprüfen, ob es bei unterschiedlichen Architekturen auch unterschiedliche Mutationen gibt, die sich im Laufe der Zeit anhäufen oder verändern und ob für die verschiedenen „Mutationsstufen“ eigene Mutationen vorhanden sind. Solche Studien gibt es bereits für den Vergleich von DCIS und assoziiertem invasiven Brustkrebs, aber unseres Wissens nicht für reine DCIS Kohorten.

Der von uns gefundene Zusammenhang zwischen Komedonekrose und dem Kernmalignitätsgrad war hochsignifikant. So hatte, wie bereits in dem Ergebnisteil beschrieben, ein höherer Kerngrad auch häufiger eine Komedonekrose. Dies beschrieb unter anderem die Arbeitsgruppe um Pinder et al. im Jahre 2010. Hier hatten bei den high grade DCIS Fällen (NG 3) mehr als 50 % eine Komedonekrose, wohingegen die Kerngrade 1 und 2 kumuliert weniger als 50 % ausmachten. (Pinder, Duggan et al. 2010) Ein Erklärungsversuch wäre die Überlegung, dass Läsionen mit einem höheren Kerngrad auch einen erhöhten Zellumsatz und Nährstoffbedarf haben und somit die absterbenden Zellen in der Mitte des Gangs eine Komedonekrose bilden.

Neben der Komedonekrose war auch der Mikrokalk mit dem Kerngrad assoziiert. Hier könnte man davon ausgehen, dass die abgestorbenen Zellen eine Komedonekrose bilden, die dann im Laufe der Zeit verkalkt. Dies ist allerdings nur ein Teil der Wahrheit, wenn man sich überlegt, dass die Mehrzahl der DCIS Läsionen mittels der Mammographie und somit assoziiertem Mikrokalk gestellt werden und längst nicht alle Läsionen einen hohen Kernmalignitätsgrad haben. Hier müssten multivariate Analysen durchgeführt werden, um Abhängigkeiten von Variablen auszuschließen.

Da sowohl unsere Arbeit als auch die aktuelle Literatur klar zeigen konnten, dass der solide Architekturtyp gehäuft mit einem höheren Kernmalignitätsgrad einhergeht, könnte überlegt werden, ob es sinnvoll ist den Architekturtyp anders zu berücksichtigen. Da es für den soliden DCIS Typ allerdings nicht vermehrt die Notwendigkeit für eine Nachresektion gab und in unserer Kohorte auch Fälle mit hohem Kernmalignitätsgrad nicht vermehrt eine Nachresektion bedurften, müsste in weiteren Studien untersucht werden, ob die Berücksichtigung neben dem Kernmalignitätsgrad bei der Therapieentscheidung eine relevante Rolle spielt. Allerdings konnten wir zeigen, dass Läsionen welche größer als 40 mm sind, häufiger eine Nachresektion benötigten als

Läsionen, welche kleiner als 40 mm sind. Hier stellt sich die Frage, ob bezüglich der Operationstechnik bei größeren Läsionen ein erhöhter Sicherheitsabstand gewählt werden sollte, oder aber eine perioperative Bildgebung zur Hilfe genommen wird, um das Resektionsergebnis zu verbessern. Eine weitere Möglichkeit die Läsion präoperativ besser in Ihrer Ausbreitung zu diagnostizieren und damit die Resektion zu erleichtern, wäre eine präoperative MRT Untersuchung. Hier gibt es Arbeiten, die zeigen, dass sich die Ausdehnung der DCIS Läsion im MRT besser abschätzen lässt als in der Mammographie. (Böck, L (2018) Evaluation der präoperativen Ausdehnungsbestimmung ductaler Carcinomata in situ mittels hochauflösender 3-Tesla MR-Mammographie Medizinische Dissertationsschrift, Universität Würzburg )

Der in dieser Studie gefundene Zusammenhang zwischen der inflammatorischen Komponente und dem Kernmalignitätsgrad wurde in der Literatur bisher relativ selten beschrieben. So beschrieb Van Bockstal et al. 2014 eine Assoziation zwischen dem HER2 Status und der inflammatorischen Komponente. (Van Bockstal, Lambein et al. 2014)

Es wurde hier allerdings nicht der Kernmalignitätsgrad betrachtet. Da der HER2 Status und der Kernmalignitätsgrad ebenfalls zusammenhängen, müsste man hier eine multivariate Analyse durchführen, um festzustellen ob beide Faktoren die inflammatorische Komponente unabhängig beeinflussen. Von Van Bockstal et al. als auch von Pinder et al. wurde der Vorschlag gemacht, den Einfluss der Inflammation für das DCIS weiter zu untersuchen. Eine These, um die erhöhte inflammatorische Komponente zu erklären, wäre die Überlegung, dass durch die höhere Malignität der Zellen Stoffe gebildet werden, welche die Basalmembran perforieren. Dadurch können Zellbestandteile in das Stroma gelangen und dort präsentiert werden und somit eine Immunreaktion auslösen.

#### **4.3 Hat der Molekulare Typ und der Kernmalignitätsgrad einen Einfluss auf die Resektionsstrategie?**

Als Orientierung für die Klassifikation der molekularen Subtypen werden die bereits beschriebenen molekularen Typen für das invasive Mammakarzinom verwendet. (Carey, Perou et al. 2006) Die gefundene Verteilung der Molekularen Subtypen mit 58,8 % Luminal HER2-, 19,0 % Luminal HER2+, 14 % HER2-Typ und 7,8 % Triple negativ korrelieren gut mit der aktuellen Literatur.



In einer Studie von Perez et al. aus dem Jahr 2013 waren 57,1 % der Fälle als Luminal A klassifiziert; dies entspricht unserem Luminal HER2-. 11,9 % der Fälle waren bei Perez Luminal B also Luminal HER2+ und 16,7 % waren vom HER2 Typ.(Perez, Rocha et al. 2013) In dieser Studie wurden sowohl reine DCIS Fälle als auch DCIS Fälle mit einer invasiven Komponente betrachtet. Die hier verwendeten Zahlen beziehen sich allerdings nur auf die reine DCIS Gruppe. Die Fallzahl für die reine DCIS Kohorte ist in dieser Studie relativ klein, sodass die Aussagekraft begrenzt ist. Allerdings differieren die Anteile für die DCIS Läsionen mit invasiver Komponente nicht wesentlich; mit Ausnahme des HER2 Typs. Dieser kommt bei den DCIS Läsionen deutlich häufiger vor als bei den DCIS Läsionen mit invasiver Komponente. Dieses Phänomen ist bereits in der Literatur beschrieben.(Tamimi, Baer et al. 2008)

Über eine ähnliche Verteilung der molekularen Typen berichtete auch VandenBussche et al. im Jahr 2013. In dieser Arbeit waren 61,3 % Luminal A, 22,6 % Luminal B und 13 % vom HER2-Typ.(VandenBussche, Elwood et al. 2013)

Wir können die bisher in der Literatur gefundenen Ergebnisse bestätigen. Unsere Kohorte ist somit im Vergleich zu anderen Kohorten repräsentativ zumindest in Bezug auf den Hormonrezeptorstatus.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass bei dem HER2-Typ primär häufiger eine Ablatio durchgeführt wurde als bei anderen molekularen Typen. Da der HER2 Typ mit einem erhöhtem Kernmalignitätsgrad einhergeht und meist größere Ausdehnungen aufweist, erscheint die primäre Ablatio naheliegend. Weiterhin bedurften 100 % der durchgeführten Segmentresektionen (n=3) beim HER2 Typ einer Nachresektion. Hieraus lässt sich bei der geringen Fallzahl natürlich keine valide Aussage treffen. Dennoch zeigt sich eine deutliche Tendenz hin zur Nachresektion. Um festzustellen, ob für HER2 positive Segmentresektionen häufiger eine Nachresektion benötigt wird, müssten noch einmal zwei getrennte Gruppen betrachtet und mittels multivariater Analysen verglichen bzw. analysiert werden.

Ein ebenfalls sehr interessantes Ergebnis war die Beobachtung, dass Läsionen vom HER2-Typ überproportional häufig ein höheren Inflammationsgrad aufwiesen. So wiesen 68,2 % der Läsionen vom HER2 Typ einen hohen Inflammationsgrad auf. Dies deckt sich mit den Entdeckungen von Van Bockstal aus dem Jahre 2014, der ebenfalls eine

niedrigere inflammatorische Komponente für den Typus Luminal A und eine erhöhte inflammatorische Komponente für den HER2-Typ entdeckt hat. (Van Bockstal, Lambein et al. 2014) Hier können wir die Aussage von Pinder et al. bestätigen, dass es bezüglich des Inflammationsgrades weitere Untersuchungen geben muss. Besonders wird es von Bedeutung sein, die Beziehung, der von uns gefundenen Parameter in Relation zu setzen. Durch die enormen Fortschritte der immunologischen Tumorthherapie in den letzten Jahren, besteht hier gerade in Bezug auf den Inflammationsgrad eine riesige Chance, die DCIS Läsionen selektiver und damit effektiver zu therapieren. Es wird spannend zu sehen, in welche Richtung sich die Therapien und Einteilungen von DCIS Läsionen eventuell verschieben werden. Der HER2 Typ und der Triple Negative Typ sind bekanntermaßen besonders aggressive Unterformen des DCIS. Somit ist es nicht verwunderlich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Kernmalignitätsgrad und dem molekularen Subtyp besteht.

#### **4.4 Hat das Ausbreitungsmuster einen Einfluss auf die Resektionsstrategie?**

Es gibt bisher wenige Arbeiten, die das Ausbreitungsmuster der DCIS Läsionen als Parameter untersuchen. In Arbeiten zu Mammographien wurde schon häufiger das radiologische Muster betrachtet, allerdings ist unseres Wissens nach selten bis nie der histologische bestimmte Ausbreitungstyp untersucht worden.

In dieser Arbeit konnten wir lediglich einen Hinweis bezüglich des Ausbreitungsmusters und der Wahl der Resektionsstrategie herausarbeiten. Bei den DCIS Läsionen mit duktalem Ausbreitungsmuster war in 21 Fällen eine NR nötig und nur in sieben Fällen konnte auf eine NR verzichtet werden. Aufgrund der vielen durchgeführten Tests in unserer Arbeit und der anschließenden Bonferroni Korrektur sind unsere Ergebnisse nicht signifikant. Es ist naheliegend, dass die Läsionen, welche sich entlang der Septen ausbreiten und somit relativ groß werden, schwieriger komplett zu resektieren sind. Für diese Fälle bleibt zu evaluieren, ob durch eine verbesserte präoperative oder intraoperative Bildgebung die Rate an vollständigen Resektionen (R0) erhöht werden kann. Auch hier könnte die präoperative Bildgebung mittels MRT eine gute Möglichkeit sein, um die komplette Resektion zu erleichtern. Für die intraoperative Beurteilung gäbe es die Möglichkeit der Sonografie, um so die Resektionsgrenzen intraoperativ bildmorphologisch festzulegen. Da der Ultraschall (US) aber eine sehr

anwenderabhängige Untersuchungsmethode ist, wird hierfür ein gut geschultes Personal und die flächendeckende Verfügbarkeit eines Ultraschallgerätes Voraussetzung sein.

Bezüglich des Ausbreitungsmusters und der Resektionsstrategie haben wir allerdings noch eine interessante Entdeckung, wenn auch aufgrund der Bonferroni-Korrektur nicht signifikant, gemacht, welche in Zukunft in die Entscheidungsfindung mit integriert werden könnte: Fokale DCIS Läsionen waren der vorherrschende Typus, wenn keine erhöhte inflammatorische Komponente vorlag. Dies könnte vermuten lassen, dass die Läsionen entweder im Rahmen einer Ausdehnung auch mehr Inflammation hervorrufen oder aber, dass die DCIS Läsionen, welche eine andere Ausbreitungsform haben, eine andere Untergruppe von DCIS Läsionen darstellen und somit zu einer anderen eventuell erhöhten immunologischen Antwort führen.

Eine weitere Möglichkeit wäre, dass mit der Zunahme der Läsionsgröße auch eine Veränderung des Kernmalignitätsgrades auftritt und es über diesen Mechanismus zu einer erhöhten inflammatorischen Antwort kommen könnte. Wie unsere Daten suggerieren, waren es besonders die höheren Kernmalignitätsgrade, die zu einer Zunahme der inflammatorischen Komponente geführt haben. Es werden auf jeden Fall weitere Studien benötigt, um diesen interessanten Zusammenhang weiter zu erforschen.

Es gibt wenige Arbeiten, die sich mit alleinigen DCIS Kollektiven beschäftigen. In den Arbeiten mit reinen DCIS Kollektiven geht es meist um die Frage, ob eine Bestrahlung sinnvoll ist oder nicht und um die Rezidivwahrscheinlichkeit. Wir haben mit unserer Arbeit ein großes reines DCIS Kollektiv aufgebaut und morphologische Parameter sowie klinische Parameter korreliert.

Langfristiges Ziel ist es, dass DCIS in feinere Subgruppen zu untergliedern und eventuell so, wie bereits beschrieben, eine bessere individualisierte Therapie zu ermöglichen.

Mit den Zusammenhängen zwischen dem Inflammationsgrad und zum Beispiel dem NG oder dem Molekularen Typus haben wir einen bisher seltenen beschriebenen aber in Zukunft wahrscheinlich wichtige Parameter erhoben. Wir konnten durch unsere vielen Testungen die Verbindung von vielen Parametern aufzeigen. In weiteren Arbeiten könnten diese nun weiter und gegebenenfalls auch multivariat analysiert werden. Mit unserer Arbeit haben wir 173 reine konsekutive DCIS Fälle aus zwei Jahren nach einem festen Schema aufgearbeitet und die Fälle wurden alle von ein und derselben erfahrenen Pathologin reviewed. Durch dieses Design konnten wir diagnostische Abweichungen und

auch Abweichungen, was die Bearbeitung des Präparates angeht, auf ein Minimum reduzieren. In der Anzahl an reinen DCIS Fällen und in der Art der Aufarbeitung, durch die wir eine genaue Größenbestimmung vornehmen können, liegt eine der Stärken dieser Dissertation.

#### **4.5 Limitationen der Arbeit**

Da in dieser Arbeit nur univariate Tests der Variablen vorgenommen wurden, kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Variablen untereinander verbunden sind. Weiterhin haben wir viele Variablen getestet, und somit war eine starke Korrektur nach Bonferroni vorzunehmen. Wir konnten trotzdem einige Zusammenhänge aufzeigen, viele blieben aber durch die Korrektur oberhalb des Signifikanzniveaus. Mit diesen fraglichen Zusammenhängen können neue Hypothesen generiert und diese in weiteren Arbeiten evaluiert werden.

Durch die unterschiedlichen Operateure und die unterschiedlichen Operationstechniken besteht die Gefahr, dass es zu einer Verzerrung der Ergebnisse kommen könnte. Manche Operateure nutzen zum Beispiel intraoperativ den US; andere verlassen sich auf die präoperative Bildgebung und Markierung. Einheitlich wird bei assoziiertem Mikrokalk eine Präparateradiographie durchgeführt.

#### **4.6 Ausblick**

Für weiterführende Arbeiten wären, wie bereits beschrieben, multivariate Analysen wichtig, um Abhängigkeiten darzustellen. Weiterhin gäbe es die Möglichkeit, ein Followup bezüglich der Rezidivquote unserer Kohorte durchzuführen. Hier könnten der klinische Benefit der pathologischen Aufarbeitung und der chirurgischen Präzision dargestellt werden. Außerdem könnte in diesen Arbeiten untersucht werden, ob zum Beispiel die Rezidivwahrscheinlichkeit bei den Fällen mit einer hohen Inflammation oder einem speziellen molekularen Typ erhöht war. Aus diesen Informationen kann dann überlegt werden, ob es sinnvoll ist, den klinischen Behandlungspfad zu verändern.

Eine weitere immer noch nicht abschließend geklärte Frage ist der optimale Abstand zum Resektionsrand. Hier könnten auch noch weitere Studien anschließen.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Insgesamt gibt es in der Literatur wenige Studien mit größeren Kollektiven von reinem duktalem Carcinom in situ der Mamma (DCIS, ohne invasive Karzinome), die sich systematisch mit molekularen und morphologischen Parametern und ihrem möglichen Einfluss auf den Erfolg einer operativen Maßnahme beschäftigen. Wir wollten mit unserer Arbeit versuchen, eine größere Gruppe von DCIS morphopathologisch und molekular retrospektiv zu untersuchen und im Rahmen einer pathologischen Qualitätssicherungsstudie zu charakterisieren. Für die operative Planung möglicherweise hilfreiche histologische und molekulare Parameter sowie ihre Auswirkungen auf den Erfolg einer Resektionsstrategie werden dabei herausgearbeitet.

**Methoden:** Dafür haben wir uns 173 konsekutive reine DCIS Fälle untersucht und in Bezug auf Morphologie und den molekularen Status reviewed. Wir haben dann die Parameter untereinander auf Korrelationen getestet. Die Ergebnisse wurden dann mit der Notwendigkeit einer Nachresektion im Rahmen einer Re-Operation korreliert. Aufgrund der Anzahl an Tests wurde eine Bonferroni Korrektur durchgeführt.

**Ergebnisse:** Wir konnten zeigen, dass bei großen Läsionen, also Läsionen größer 40mm, häufiger eine Nachresektion nötig war. Die Rate an Nachresektionen war in unserem Kollektiv ebenfalls bei einer Skin sparing Mastektomie erhöht. Der bisher relativ wenig untersuchte Inflamationsgrad korrelierte mit dem verschiedenen Parametern wie zum Beispiel dem Kerngrad, der Größe der Läsion oder dem molekularen Subtyp. Solide Läsionen, Läsionen vom HER2-Typ oder Triple negative Läsionen tendieren dazu, einen höheren Kernmalignitätsgrad zu haben. Das duktales Ausbreitungsmuster scheint mit einer erhöhten Nachresektionsrate verbunden zu sein, auch wenn es, statistisch aufgrund der Bonferroni Korrektur, nicht mehr signifikant war. HER2 positive Läsionen zeigten in unseren Daten eine signifikante Korrelation mit der Tumorgroße. Die Frage der Nachresektionsrate konnten wir für HER2 nur eingeschränkt untersuchen, da diese Patienten fast immer mit einer primären Ablatio behandelt wurden. Wenn in seltenen Fällen (n=3) primär eine Segmentresektion bei HER2 positiven Fällen durchgeführt wurde, so bedurften am Ende alle Fälle einer Nachresektion. HER2 wird derzeit nicht routinemäßig bei DCIS bestimmt, könnte aber gemäß unserer Daten auch hier klinisch relevant sein.

**Schlussfolgerungen:** Aufgrund unserer Daten sehen wir das höchste Risiko für Re-Operationen bei Patienten, die besonders große Läsionen haben. Weiterhin scheint ein duktales Ausbreitungsmuster, wenn auch nicht statistisch signifikant zu vermehrten Nachresektionen zu führen. Eine Tumorausdehnung von mehr als 40 mm und ein positiver HER2 -Status sollten eine erhöhte Vigilanz induzieren. Hier sollte also weiterhin kritisch geprüft werden, welches operative Verfahren man diesen Patientinnen anbietet. Zum anderen könnte versucht werden, die Rate an R0 Resektionen durch optimierten Einsatz von präoperativer Bildgebung (z.B. MRT) zu erhöhen. Letztendlich müssen weitere prospektive Studien den Nutzen einer präoperativen molekularen Charakterisierung des DCIS evaluieren.

## 6 Literaturverzeichnis

Aguiar, F. N., H. N. Mendes, C. E. Bacchi and F. M. Carvalho (2013). "Comparison of nuclear grade and immunohistochemical features in situ and invasive components of ductal carcinoma of breast." Rev Bras Ginecol Obstet **35**(3): 97-102.

Benson, J. R. and G. C. Wishart (2013). "Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery." Lancet Oncol **14**(9): e348-357.

Bijker, N., P. Meijnen, J. L. Peterse, J. Bogaerts, I. Van Hoorebeeck, J. P. Julien, M. Gennaro, P. Rouanet, A. Avril, I. S. Fentiman, H. Bartelink and E. J. Rutgers (2006). "Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group." J Clin Oncol **24**(21): 3381-3387.

Bijker, N., J. L. Peterse, L. Duchateau, J. P. Julien, I. S. Fentiman, C. Duval, S. Di Palma, J. Simony-Lafontaine, I. de Mascarel and M. J. van de Vijver (2001). "Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853." J Clin Oncol **19**(8): 2263-2271.

Bleicher, R. J. (2013). "Ductal carcinoma in situ." Surg Clin North Am **93**(2): 393-410.

Boeck, L (2018) Evaluation der präoperativen Ausdehnungsbestimmung ductaler Carcinomata in situ mittels hochauflösender 3-Tesla MR-Mammographie Medizinische Dissertationsschrift, Universität Würzburg

Boghaert, E., D. C. Radisky and C. M. Nelson (2014). "Lattice-based model of ductal carcinoma in situ suggests rules for breast cancer progression to an invasive state." PLoS Comput Biol **10**(12): e1003997.

Borgquist, S., W. Zhou, K. Jirstrom, R. M. Amini, T. Sollie, T. Sorlie, C. Blomqvist, S. Butt and F. Warnberg (2015). "The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study." BMC Cancer **15**: 468.

Carey, L. A., C. M. Perou, C. A. Livasy, L. G. Dressler, D. Cowan, K. Conway, G. Karaca, M. A. Troester, C. K. Tse, S. Edmiston, S. L. Deming, J. Geradts, M. C. Cheang, T. O. Nielsen, P. G. Moorman, H. S. Earp and R. C. Millikan (2006). "Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study." Jama **295**(21): 2492-2502.

Castro, N. P., C. A. Osorio, C. Torres, E. P. Bastos, M. Mourao-Neto, F. A. Soares, H. P. Brentani and D. M. Carraro (2008). "Evidence that molecular changes in cells occur before morphological alterations during the progression of breast ductal carcinoma." Breast Cancer Res **10**(5): R87.

Clark, S. E., J. Warwick, R. Carpenter, R. L. Bowen, S. W. Duffy and J. L. Jones (2011). "Molecular subtyping of DCIS: heterogeneity of breast cancer reflected in pre-invasive disease." Br J Cancer **104**(1): 120-127.

Claus, E. B., P. Chu, C. L. Howe, T. L. Davison, D. F. Stern, D. Carter and M. P. DiGiovanna (2001). "Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER-2/neu and hormone receptors." Exp Mol Pathol **70**(3): 303-316.

Claus, E. B., M. Stowe and D. Carter (2001). "Breast carcinoma in situ: risk factors and screening patterns." J Natl Cancer Inst **93**(23): 1811-1817.

Cuzick, J., I. Sestak, S. E. Pinder, I. O. Ellis, S. Forsyth, N. J. Bundred, J. F. Forbes, H. Bishop, I. S. Fentiman and W. D. George (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**(1): 21-29.

Emdin, S. O., B. Granstrand, A. Ringberg, K. Sandelin, L. G. Arnesson, H. Nordgren, H. Anderson, H. Garmo, L. Holmberg and A. Wallgren (2006). "SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening." Acta Oncol **45**(5): 536-543.

Fisher, B., J. Costantino, C. Redmond, E. Fisher, R. Margolese, N. Dimitrov, N. Wolmark, D. L. Wickerham, M. Deutsch, L. Ore and et al. (1993). "Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer." N Engl J Med **328**(22): 1581-1586.

Fisher, B., S. Land, E. Mamounas, J. Dignam, E. R. Fisher and N. Wolmark (2001). "Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience." Semin Oncol **28**(4): 400-418.

Gonzalez, E. G. and A. O. Rancati (2015). "Skin-sparing mastectomy." Gland Surg **4**(6): 541-553.

Guerra, L. E., R. M. Smith, A. Kaminski, M. D. Lagios and M. J. Silverstein (2008). "Invasive local recurrence increased after radiation therapy for ductal carcinoma in situ." Am J Surg **196**(4): 552-555.

Han, K., S. Nofech-Mozes, S. Narod, W. Hanna, D. Vesprini, R. Saskin, C. Taylor, I. Kong, L. Paszat and E. Rakovitch (2012). "Expression of HER2neu in ductal carcinoma in situ is associated with local recurrence." Clin Oncol (R Coll Radiol) **24**(3): 183-189.

Holmes, P., J. Lloyd, I. Chervoneva, E. Pequinot, D. B. Cornfield, G. F. Schwartz, K. G. Allen and J. P. Palazzo (2011). "Prognostic markers and long-term outcomes in ductal carcinoma in situ of the breast treated with excision alone." Cancer **117**(16): 3650-3657.

Houghton, J., W. D. George, J. Cuzick, C. Duggan, I. S. Fentiman and M. Spittle (2003). "Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial." Lancet **362**(9378): 95-102.



Julien, J. P., N. Bijker, I. S. Fentiman, J. L. Peterse, V. Delledonne, P. Rouanet, A. Avril, R. Sylvester, F. Mignolet, H. Bartelink and J. A. Van Dongen (2000). "Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group." Lancet **355**(9203): 528-533.

Kerlikowske, K. (2010). "Epidemiology of ductal carcinoma in situ." J Natl Cancer Inst Monogr **2010**(41): 139-141.

Kerlikowske, K., J. Barclay, D. Grady, E. A. Sickles and V. Ernster (1997). "Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer." J Natl Cancer Inst **89**(1): 76-82.

Kerlikowske, K., A. M. Molinaro, M. L. Gauthier, H. K. Berman, F. Waldman, J. Bennington, H. Sanchez, C. Jimenez, K. Stewart, K. Chew, B. M. Ljung and T. D. Tlsty (2010). "Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis." J Natl Cancer Inst **102**(9): 627-637.

Khan, S., M. Epstein, M. D. Lagios and M. J. Silverstein (2017). "Are We Overtreating Ductal Carcinoma in Situ (DCIS)?" Ann Surg Oncol **24**(1): 59-63.

Lee, L. A., M. J. Silverstein, C. T. Chung, H. Macdonald, P. Sanghavi, M. Epstein, D. R. Holmes, H. Silberman, W. Ye and M. D. Lagios (2006). "Breast cancer-specific mortality after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma-in-situ of the breast." Am J Surg **192**(4): 416-419.

Li, C. I., J. R. Daling and K. E. Malone (2005). "Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **14**(4): 1008-1011.

Liao, N., G. C. Zhang, Y. H. Liu, X. R. Li, M. Yao, F. P. Xu, L. Li and Y. L. Wu (2011). "HER2-positive status is an independent predictor for coexisting invasion of ductal carcinoma in situ of the breast presenting extensive DCIS component." Pathol Res Pract **207**(1): 1-7.

Ma, X. J., S. Dahiya, E. Richardson, M. Erlander and D. C. Sgroi (2009). "Gene expression profiling of the tumor microenvironment during breast cancer progression." Breast Cancer Res **11**(1): R7.

Macdonald, H. R., M. J. Silverstein, L. A. Lee, W. Ye, P. Sanghavi, D. R. Holmes, H. Silberman and M. Lagios (2006). "Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast." Am J Surg **192**(4): 420-422.

MacDonald, H. R., M. J. Silverstein, H. Mabry, B. Moorthy, W. Ye, M. S. Epstein, D. Holmes, H. Silberman and M. Lagios (2005). "Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins." Am J Surg **190**(4): 521-525.

Mack, L., N. Kerkvliet, G. Doig and F. P. O'Malley (1997). "Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erb B2, bcl-2, and ki-67." Hum Pathol **28**(8): 974-979.

Morrow, M., K. J. Van Zee, L. J. Solin, N. Houssami, M. Chavez-MacGregor, J. R. Harris, J. Horton, S. Hwang, P. L. Johnson, M. L. Marinovich, S. J. Schnitt, I. Wapnir and M. S. Moran (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.

Noh, J. M., J. Lee, D. H. Choi, E. Y. Cho, S. J. Huh, W. Park, S. J. Nam, J. E. Lee and W. H. Kil (2013). "HER-2 overexpression is not associated with increased ipsilateral breast tumor recurrence in DCIS treated with breast-conserving surgery followed by radiotherapy." Breast **22**(5): 894-897.

Pandey, P. R., J. Saidou and K. Watabe (2010). "Role of myoepithelial cells in breast tumor progression." Front Biosci (Landmark Ed) **15**: 226-236.

Perez, A. A., D. Balabram, A. Salles Mde and H. Gobbi (2014). "Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between histopathological features and age of patients." Diagn Pathol **9**: 227.

Perez, A. A., R. M. Rocha, D. Balabram, S. Souza Ada and H. Gobbi (2013). "Immunohistochemical profile of high-grade ductal carcinoma in situ of the breast." Clinics (Sao Paulo) **68**(5): 674-678.

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.

Pinder, S. E., C. Duggan, I. O. Ellis, J. Cuzick, J. F. Forbes, H. Bishop, I. S. Fentiman and W. D. George (2010). "A new pathological system for grading DCIS with improved prediction of local recurrence: results from the UKCCCR/ANZ DCIS trial." Br J Cancer **103**(1): 94-100.

Provenzano, E., J. L. Hopper, G. G. Giles, G. Marr, D. J. Venter and J. E. Armes (2004). "Histological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast: an Australian population-based study." Pathology **36**(3): 221-229.

Rakovitch, E., S. Nofech-Mozes, W. Hanna, S. Narod, D. Thiruchelvam, R. Saskin, J. Spayne, C. Taylor and L. Paszat (2012). "HER2/neu and Ki-67 expression predict non-invasive recurrence following breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ." Br J Cancer **106**(6): 1160-1165.

Rauch, G. M., B. P. Hobbs, H. M. Kuerer, M. E. Scoggins, A. P. Benveniste, Y. M. Park, A. S. Caudle, P. S. Fox, B. D. Smith, B. E. Adrada, S. Krishnamurthy and W. T. Yang (2016). "Microcalcifications in 1657 Patients with Pure Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: Correlation with Clinical, Histopathologic, Biologic Features, and Local Recurrence." Ann Surg Oncol **23**(2): 482-489.

Recht, A., B. S. Danoff, L. J. Solin, S. Schnitt, J. Connolly, L. Botnick, I. Goldberg, R. L. Goodman and J. R. Harris (1985). "Intraductal carcinoma of the breast: results of treatment with excisional biopsy and irradiation." J Clin Oncol **3**(10): 1339-1343.

Remmele, W. and H. E. Stegner (1987). "[Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]." Pathologe **8**(3): 138-140.

Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt [online] URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage> Letzte Aktualisierung 17.12.2019

DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001

Abfragedatum 11.06.2020

Ross, D. S., Y. H. Wen and E. Brogi (2013). "Ductal carcinoma in situ: morphology-based knowledge and molecular advances." Adv Anat Pathol **20**(4): 205-216.

Rossi, C., M. Mingozzi, A. Curcio, F. Buggi and S. Folli (2015). "Nipple areola complex sparing mastectomy." Gland Surg **4**(6): 528-540.

Scripcaru, G. and I. M. Zardawi (2012). "Mammary ductal carcinoma in situ: a fresh look at architectural patterns." Int J Surg Oncol **2012**: 979521.

Sigal-Zafrani, B., J. S. Lewis, K. B. Clough, A. Vincent-Salomon, A. Fourquet, M. Meunier, M. C. Falcou and X. Sastre-Garau (2004). "Histological margin assessment for breast ductal carcinoma in situ: precision and implications." Mod Pathol **17**(1): 81-88.

Silverstein, M. J. (2003). "The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast." Am J Surg **186**(4): 337-343.

Silverstein, M. J., A. Barth, D. N. Poller, E. D. Gierson, W. J. Colburn, J. R. Waisman and P. Gamagami (1995). "Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast." Eur J Cancer **31a**(9): 1425-1427.

Silverstein, M. J. and M. D. Lagios (2010). "Choosing treatment for patients with ductal carcinoma in situ: fine tuning the University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index." J Natl Cancer Inst Monogr **2010**(41): 193-196.

Silverstein, M. J. and M. D. Lagios (2015). "Treatment selection for patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast using the University of Southern California/Van Nuys (USC/VNPI) prognostic index." Breast J **21**(2): 127-132.

Silverstein, M. J., M. D. Lagios, P. H. Craig, J. R. Waisman, B. S. Lewinsky, W. J. Colburn and D. N. Poller (1996). "A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast." Cancer **77**.

Siziopikou, K. P. (2013). "Ductal carcinoma in situ of the breast: current concepts and future directions." Arch Pathol Lab Med **137**(4): 462-466.

Skandarajah, A. R. and G. Bruce Mann (2013). "Selective use of whole breast radiotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer and DCIS." Surgeon **11**(5): 278-285.

Solin, L. J., A. Fourquet, F. A. Vicini, M. Taylor, I. A. Olivotto, B. Haffty, E. A. Strom, L. J. Pierce, L. B. Marks, H. Bartelink, M. D. McNeese, A. Jhingran, E. Wai, N. Bijker, F. Campana and W. T. Hwang (2005). "Long-term outcome after breast-conservation treatment with radiation for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast." Cancer **103**(6): 1137-1146.

Solin, L. J., R. Gray, L. L. Hughes, W. C. Wood, M. A. Lowen, S. S. Badve, F. L. Baehner, J. N. Ingle, E. A. Perez, A. Recht, J. A. Sparano and N. E. Davidson (2015). "Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study." J Clin Oncol **33**(33): 3938-3944.

Staley, H., I. McCallum and J. Bruce (2012). "Postoperative tamoxifen for ductal carcinoma in situ." Cochrane Database Syst Rev **10**: CD007847.

Tamimi, R. M., H. J. Baer, J. Marotti, M. Galan, L. Galaburda, Y. Fu, A. C. Deitz, J. L. Connolly, S. J. Schnitt, G. A. Colditz and L. C. Collins (2008). "Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer." Breast Cancer Res **10**(4): R67.

Trentham-Dietz, A., P. A. Newcomb, B. E. Storer and P. L. Remington (2000). "Risk factors for carcinoma in situ of the breast." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **9**(7): 697-703.

Tunon-de-Lara, C., G. Andre, G. Macgrogan, J. M. Dilhuydy, J. E. Bussieres, M. Debled, L. Mauriac, V. Brouste, I. de Mascarel and A. Avril (2011). "Ductal carcinoma in situ of the breast: influence of age on diagnostic, therapeutic, and prognostic features. Retrospective study of 812 patients." Ann Surg Oncol **18**(5): 1372-1379.

Van Bockstal, M., K. Lambein, H. Denys, G. Braems, A. Nuyts, R. Van den Broecke, V. Cocquyt, O. De Wever and L. Libbrecht (2014). "Histopathological characterization of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast according to HER2 amplification status and molecular subtype." Virchows Arch **465**(3): 275-289.

Van Zee, K. J., P. Subhedar, C. Olcese, S. Patil and M. Morrow (2015). "Relationship Between Margin Width and Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Analysis of 2996 Women Treated With Breast-conserving Surgery for 30 Years." Ann Surg **262**(4): 623-631.

VandenBussche, C. J., H. Elwood, A. Cimino-Mathews, Z. Bittar, P. B. Illei and H. N. Warzecha (2013). "Clinicopathologic features of ductal carcinoma in situ in young women with an emphasis on molecular subtype." Hum Pathol **44**(11): 2487-2493.

Vargas, C., L. Kestin, N. Go, D. Krauss, P. Chen, N. Goldstein, A. Martinez and F. A. Vicini (2005). "Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **63**(5): 1514-1521.

Virnig, B. A., T. M. Tuttle, T. Shamliyan and R. L. Kane (2010). "Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes." J Natl Cancer Inst **102**(3): 170-178.

Wai, E. S., M. L. Lesperance, C. S. Alexander, P. T. Truong, P. Moccia, M. Culp, J. Lindquist and I. A. Olivetto (2011). "Predictors of local recurrence in a population-based cohort of women with ductal carcinoma in situ treated with breast conserving surgery alone." Ann Surg Oncol **18**(1): 119-124.

Wang, L., W. Zhang, S. Lyu, X. Liu, T. Zhang, S. Liu, Y. Qin, X. Tian and Y. Niu (2015). "Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of microinvasive carcinoma of the breast." Tumour Biol **36**(4): 2241-2248.

Wang, S. Y., H. Chu, T. Shamliyan, H. Jalal, K. M. Kuntz, R. L. Kane and B. A. Virnig (2012). "Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ." J Natl Cancer Inst **104**(7): 507-516.

Wang, S. Y., T. Shamliyan, B. A. Virnig and R. Kane (2011). "Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis." Breast Cancer Res Treat **127**(1): 1-14.

Wapnir, I. L., J. J. Dignam, B. Fisher, E. P. Mamounas, S. J. Anderson, T. B. Julian, S. R. Land, R. G. Margolese, S. M. Swain, J. P. Costantino and N. Wolmark (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**(6): 478-488.

White, J. (2013). "Do we need to irradiate all small invasive breast cancers and DCIS?" Am Soc Clin Oncol Educ Book: 40-44.

Wong, J. S., C. M. Kaelin, S. L. Troyan, M. A. Gadd, R. Gelman, S. C. Lester, S. J. Schnitt, D. C. Sgroi, B. J. Silver, J. R. Harris and B. L. Smith (2006). "Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast." J Clin Oncol **24**(7): 1031-1036.

Yarden, Y. and M. X. Sliwkowski (2001). "Untangling the ErbB signalling network." Nat Rev Mol Cell Biol **2**(2): 127-137.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde von Frau Privatdozent Dr. A. Staebler und mir am Institut für Pathologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Professor Dr. F. Fend durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Privatdozent. Dr. A. Staebler (Oberärztin der Pathologie Tübingen).

Sämtliche Schnitte wurden durch mich aus den Archiven gesucht, und nach vorherigem Teaching durch Frau Privatdozent Dr. A. Staebler mikroskopiert. Anschließend wurden die von mir als auffällig klassifizierten Schnitte von Frau. Privatdozent Dr. A. Staebler und mir reviewd und die Parameter festgelegt. Neue Immunhistochemischen- oder Standardfärbungen wurden durch Karen Greif (Medizinisch-technische Assistentin) am Institut für Pathologie durchgeführt und von mir unter Anleitung von Frau Privatdozent Dr. A. Staebler ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach vorheriger Beratung mit Frau Privatdozent Dr. A. Staebler durch Frau Privatdozent Dr. A. Staebler und mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Rücksprache mit Frau Privatdozent Dr. A. Staebler verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Kiedrich , den 30.6.2021

Tobias Wolf

## **8 Danksagung**

Zuerst möchte ich meiner Doktormutter Frau Privatdozent Dr. A. Staebler für die Konzeption und Betreuung der Arbeit sowie für die histologische Schulung danken.

Ich danke Professor Dr. F. Fend für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an seinem Institut durchführen zu können.

Weiterhin gilt mein Dank Karen Greif für die Einführung in die Techniken der Immunhistochemie und den Laborablauf; sowie für ein immer offenes Ohr bei organisatorischen Fragen.

Ich möchte auch meinen Kommilitonen danken, für den ein oder anderen Motivationsschub.

Ein weiteres großes Danke geht an meine Eltern und an meinen Bruder, für die dauerhafte Unterstützung und aufmunternden Worte in Phasen der Stagnation. Außerdem möchte ich mich dafür bedanken, dass mir ein unbeschwertes Studium ermöglicht wurde.

Zuletzt möchte ich noch meiner Frau Nina danken. Danke für alles! Für deine unterstützende Art, die Motivation in turbulenten Zeiten, Erinnerungen und das „Rückenfreihalten“.