

1. EINLEITUNG

Die Mammatumoren der Hündin spielen in der täglichen Praxis eine wichtige Rolle. Mit über 50% sind sie die häufigste neoplastische Erkrankung der Hündin (BRODEY et al. 1983). Dabei sind in den meisten Fällen nicht die Tumoren direkt lebensbedrohlich, sondern die Gefahr besteht in der Möglichkeit der Metastasierung dieser Tumoren in lebenswichtige Organe, insbesondere die Lunge (GUTBERLET et al. 1998).

In der Klinik dient das diagnostische Vorgehen (Befunderhebung am Primärtumor und die Untersuchung auf Nah- und Fernmetastasen) der Beurteilung des Stadiums der Tumorerkrankung, um einschätzen zu können, welche chirurgischen Maßnahmen eingeleitet werden sollen, bzw. ob sich eine Therapie noch als sinnvoll erweist. Dabei ist das Vorliegen von Metastasen, neben Alter, Allgemeinzustand und sonstigen Erkrankungen für die Auswahl der Therapie entscheidend. Aussagen über den Tumortyp oder gar seine Dignität können von der klinischen Untersuchung her nicht getroffen werden, sind aber für die Erstellung/Abschätzung einer Prognose für den betroffenen Patienten unabdingbar.

Es treten beim Hund eine Vielzahl von verschiedenen Tumortypen mit unterschiedlichsten biologischen Verhalten auf. Eine histopathologische Untersuchung der entnommenen Mammatumoren und -leisten ist die zuverlässigste Methode für die Diagnostik (MISDORP et al. 1999) und unerlässlich, um entscheidende Aussagen über den Tumortyp, seinen Differenzierungsgrad, seine Dignität sowie seine Beziehung zum umliegenden Gewebe und Einbrüche seiner Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße stellen zu können.

Die Diagnosestellung erfolgt am histologischen Schnitt nach der derzeit gültigen WHO-Klassifikation (MISDORP et al. 1999). Hierfür werden in der Routinediagnostik weitgehend herkömmliche HE-Färbungen der zu untersuchenden Gewebeproben angefertigt und ausgewertet.

Für eine Klassifizierung von Neoplasien ist neben der Erhebung der deskriptiven histologischen Kriterien die genaue Identifizierung des vorliegenden Tumorgewebes erforderlich. Mit Hilfe der Immunhistochemie ist die histogenetische Zusammensetzung der Tumoren darstellbar.

Den Hauptteil dieser Arbeit stellen die Untersuchungen an basaloiden Neoplasien und auch basaloiden Proliferationen des Mammaparenchyms der Hündin dar. Diese Veränderungen sind zum heutigen Zeitpunkt noch wenig untersucht (MISDORP 2002) und der Ursprung und die Möglichkeiten der malignen Transformation sind noch weitgehend unbekannt.

Untersucht werden zum einen die in der derzeit aktuellen WHO-Klassifikation aufgrund noch ausstehender Untersuchungen als betont vorläufig klassifizierten basaloiden Adenome, die anhand ihres speziellen Erscheinungsbildes in der HE-Färbung als dritte Rubrik neben den einfachen und komplexen Adenomen geführt werden. Zum anderen werden auch Tumore, die histologische Kriterien der Malignität, wie infiltratives Wachstum und in fokalen Arealen auch Zellpleomorphien aufweisen, untersucht. Sie weisen eine basaloide Zellmorphologie sowie die spezielle histologische Gewebetextur auf, die an die Charakteristika der basaloiden Adenome erinnert: Palisadenartig angeordnete periphere Zellen, mit teils drüsiger oder auch

squamöser Differenzierung der zugehörigen zentralen Zellen, sowie bandartige Strukturen, durch doppelreihige, ebenfalls palisadenartig aufgereihete Zellen. Zum Untersuchungsgut gehören des Weiteren multipel auftretende multifokale lobuläre und duktale Hyperplasien mit basaloider Zellmorphologie.

Ziel der Arbeit ist durch den Einsatz immunhistochemischer Untersuchungen mittels 5 verschiedener Antikörper und einer histochemischen Färbung, der PAS-Färbung, den Ursprung der basaloiden neoplastischen Zellen darzustellen, damit durch die Erkenntnis ihrer Histogenese diese mammären Gewebeveränderungen im Rahmen der Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) richtig klassifizierbar sind und folgend ihre prognostischen Aspekte abschätzbar sind. Eine Abgrenzung zu den im histologischen Bild ähnlich erscheinenden Tumoren der Haut und ihrer Adenexe ist außerdem von Bedeutung.

Nur eine sichere Klassifizierung der Tumoren ermöglicht weitere Untersuchungen dieser Tumortypen in Bezug auf ihr biologisches Verhalten und schafft dadurch die Möglichkeit, prognostische Aussagen treffen zu können.

Die Diagnostik dieser Neoplasien in der HE-Färbung wird mit jener nach Einbeziehung der immunhistochemischen Resultate vergleichend betrachtet und mögliche Fehldiagnosen bei alleiniger Anwendung der routinemäßigen HE-Färbung werden aufgezeigt.

Den Untersuchungen an den basaloiden mammären Gewebeveränderungen wird eine Testung des Antikörpers p63 (Anti-Human p63 Protein) in Hinblick auf seine Immunreaktivität im caninen Gewebe vorangestellt. Da die im Handel erhältlichen Antikörper weitgehend für humanmedizinische Zwecke bestimmt sind, muss vor ihrer Anwendung in der veterinärmedizinischen Diagnostik zunächst überprüft werden, ob die mittels dieses Antikörpers im humanen Gewebe immunologisch nachzuweisende Struktur im caninen Gewebe strukturelle Ähnlichkeiten aufweist und so vom gleichen Antikörper erkannt werden kann.

Das Anti-Human p63 Protein ist ein innovativer Marker und wird in der Humanmedizin bereits vielseitig in der Diagnostik tumoröser Veränderungen der Mamma, der Prostata, der Zervix und der Haut zur Erkennung von Basal- bzw. Myoepithelzellen eingesetzt. Sein Einsatz in der Veterinärmedizin ist jedoch noch nicht populär. Das Ergebnis der zurzeit eingesetzten myoepithelialen Marker zeigt sich als nicht zufrieden stellend, da sie entweder keine ausreichende Spezifität oder Sensitivität aufweisen. Es besteht der Bedarf eines verlässlichen, myoepitheliale Zellen nachweisenden Antikörpers, zur Erforschung der Rolle der Myoepithelzellen in der Tumorgenese der caninen Mammatumoren und zum Nachweis kontinuierlich ausgebildeter myoepithelialer Schichten an neoplastischen mammären Veränderungen, da sie Kennzeichen nicht invasiver Läsionen (also benignen und in situ Veränderungen) ist und somit Einfluss auf die Prognosestellung hat. Der Antikörper ist jedoch nicht nur aufgrund seiner humanmedizinisch postulierten hohen Spezifität und Sensitivität interessant, sondern auch im Hinblick auf das von ihm dargestellte p63 Protein,

dessen Expression in adulten Epithelien auf die Vorläuferzellen beschränkt ist. Dem p63 Protein scheint zudem, wie experimentelle und auch klinische Krankheitsbilder des Menschen zeigen, in der Embryogenese der Milchdrüse eine wichtige Schlüsselrolle zuzukommen und es scheint für die Aufrechterhaltung einer epithelialen Stammzellpopulation wichtig zu sein (REIS-FILHO und SCHMITT 2002).

Im dritten Teil der Arbeit soll die Immunreaktivität neoplastisch entarteter epidermaler Basalzellen überprüft werden. Hierzu ist zunächst eine Neubefundung der ehemals als Basalzelltumoren bezeichneten Neoplasien in der HE-Färbung notwendig, da diese Tumoren in der Novellierung der WHO-Klassifikation für Hauttumore von GOLDSCHMIDT et al. (1998) ausschließlich als Trichoblastome reklassifiziert, und die Termini des Basalzelltumors, des Basalzellkarzinoms und basosquamösen Karzinoms neu definiert wurden. Es erfolgt die Beurteilung der Auswirkungen dieser Novellierung für die Diagnostik dieser Neoplasien in der HE-Färbung und die der Reklassifizierung zugrunde liegenden immunhistochemischen Untersuchungen unter Einbeziehung der in dieser Studie ermittelten Resultate des Antikörpers AE1 an caniner Haut, da dieser Marker in der Beweisführung der Autoren genutzt wurde.