

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Das Neuroendokrine Karzinom der Mamma, eine
seltene Entität – Differenzierung zwischen Primarius
oder Metastase, eine diagnostische Herausforderung*

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Arndt

aus Jena

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abstract	4
1. Einleitung.....	7
1.1 Klinische und diagnostische Aspekte des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma.....	7
1.2 Histologisches Erscheinungsbild des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma	10
1.3 Neuroendokrine Tumore mit Metastasierung in die Brust: Unterscheidung zwischen Primarius und Metastase	13
1.4 Therapie und Prognose des Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma im Vergleich zur extramammär metastasierten neuroendokrinen Neoplasie.....	15
2. Zielstellung der Arbeit.....	17
3. Material und Methodik	18
3.1 Patientenkollektiv des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma	18
3.1.1 Erhebung der retrospektiven Analyse	18
3.1.2 Ausschlusskriterien und studienlimitierende Faktoren	19
3.2 Histopathologische Aufarbeitung der Präparate	20
3.3 Das Vergleichskollektiv	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Ergebnisse der primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma	24

4.2 Ergebnisse der extramammären neuroendokrinen Karzinome mit Metastasierung in die Brust	36
4.3 Ergebnisse des Vergleichskollektivs	39
5. Diskussion	41
6. Zusammenfassung.....	50
7. Literaturverzeichnis	52
8. Anhang	58
8.1 Eidesstattliche Versicherung	58
8.2 Lebenslauf	59
8.3 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	60
8.4 Danksagung	61

Abstract

Einleitung

Neuroendokrine Karzinome (NET) der Mamma stellen in ihrer Gesamtheit eine seltene Tumorentität innerhalb der malignen Tumore der Brust dar. Mit Einführung definierter Kriterien durch die WHO 2003 wurde diese Entität klar umschrieben und wird als eigenständiges Malignom mit festgelegten histopathologischen und immunhistochemischen Merkmalen gelistet [1]. Trotz der Seltenheit dieser malignen Neoplasien gibt es, neben dem primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma die Möglichkeit einer neuroendokrinen Metastasierung in die Brust durch ein extramammäres Malignom. Beide Läsionen präsentieren sich in der initialen Betrachtung durch anamnestische, klinische, bildmorphologische sowie histopathologische Aspekte ähnlich, so dass eine Differenzierung zwischen beiden malignen Prozessen ohne Zuhilfenahme spezifischer immunhistochemischer Marker unmöglich erscheint. Für die Wahl eines anschließenden therapeutischen Ansatzes ist diese Differenzierung jedoch von entscheidender Relevanz. In Folge dessen beschäftigt sich diese Arbeit mit dem Vergleich zwischen Primarius und Metastase und der Herleitung eines diagnostischen Pfades, unter Einschluss spezifischer immunhistochemischer Marker zur Differenzierung dieser beiden malignen Prozesse.

Methode

Neben Einschluss eines Patientenkollektives mit primärer neuroendokriner Läsion der Mamma (n=11) und Erhebung aller retrospektiven krankheitsrelevanten Daten, erfolgte die Betrachtung zweier Patientinnen mit neuroendokriner Metastase in der Brust. Ebenso wurde ein Vergleichskollektiv (n=99) mit neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems eingeschlossen. Innerhalb dieser drei Gruppen wurden im Anschluss an die herkömmlichen histopathologischen Begutachtungen, zwei mammaspezifische immunhistochemische Marker (GCDFP-15 und Mammaglobin) sowie TTF-1 nachgefärbt und ausgewertet.

Ergebnisse

In der Auswertung der immunhistochemischen Zusatzuntersuchung innerhalb des Patientenkollektivs mit einem primären Neuroendokrinen Karzinom der Mamma konnte in sechs Fällen eine Positivität für GCDFP-15 und Mammaglobin nachgewiesen werden. Zudem zeigten sich in zwei weiteren Proben ein ausschließlicher Nachweis von GCDFP-15 sowie in 20% der

Präparate ein negatives Ergebnis für beide dieser mammaspezifischen Marker. Innerhalb der Betrachtung der Patientinnen mit mammär metastasiertem neuroendokrinen Karzinom anderer Lokalisation sowie des Vergleichskollektivs konnte in keinem der Präparate ein positiver Nachweis für GCDFP-15 oder Mammaglobin geführt werden. TTF-1 zeigte sich in jedem Patientenkollektiv negativ.

Schlussfolgerung

Eine Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase einer neuroendokrinen Läsion der Mamma ist anhand von herkömmlichen klinischen, radiologischen oder histopathologischen Aspekten nicht möglich und bedarf einer weiterführenden immunhistochemischen Nachweismethodik unter Einbeziehung spezifischer Marker. Mit positivem Nachweis von GCDFP-15 und/oder Mammaglobin ist die eindeutige Zuordnung zur primären Läsion in der Brust möglich. In Folge dessen sollte dieser spezifische Markernachweis in der Diagnostik des neuroendokrinen Karzinoms der Mamma aufgenommen werden und ermöglicht so ein tumorspezifisches therapeutisches Management.

Introduction

Neuroendocrine breast carcinomas (NET) are a rare tumor entity within the group of malignant tumors in the breast in total. In 2003 the WHO introduced defined criterias for this entity. Therefore this malignancy is listed as an independent tumor with specified histopathological and immunohistochemical characteristics [1]. In spite of the rarity of this malignant neoplasm, it is possible that the tumor could represent as a primary lesion for the breast or a neuroendocrine metastasis in the breast by a malignancy from other origin. The first impressions of the tumors, both lesion present with the same aspects for clinical, radiological and histopathological characteristics. Therefore it needs additionally specific immunohistochemical markers for a differentiation between primary lesion und metastasis. It is very important to differentiate this malignancy to choose the therapeutic regime exactly. Consequently this study deals with the comparison between primary neuroendocrine tumor of the breast and neuroendocrine metastasis in the breast and derivation of a diagnostic way, including specific immunohistochemical markers to differentiate these two malignant processes.

Methods

This study includes a cohort of patients with primary NET of the breast (n=11) and analyses all retrospective tumors relevant data as well as a group of two patients with a metastasis in the breast

and a cohort of 99 patients with a neuroendocrine tumor in the gastroenteropancreatic system. Within these three cohorts it was examined after the normal immunohistochemical assessment two mamma specific immunohistochemical markers (GCDFP-15 and mammaglobin) as well as TTF-1.

Results

In its evaluation of immunohistochemical additional investigation within the group of patients with a primary neuroendocrine carcinoma of the breast, a positivity for GCDFP - 15 and mammaglobin carried out in six cases. In addition in two more samples there is an exclusive detection of GCDFP - 15 and in 20% of the primary NET turned out negative result for both of these specific markers. Within the observation of patients with metastatic neuroendocrine carcinoma as well as the comparative group a positive proof of GCDFP - 15 or mammaglobin could be performed in any of the preparations. Also TTF-1 showed negative in all samples.

Conclusion

A differentiation between the primarius and the metastasis of a neuroendocrine lesion in the breast is not workable based on conventional clinical, radiological and histopathological facts. Therefore it needs supplementary specific immunohistochemical methods. With a positive result for GCDFP-15 and/or mammaglobin is it possible to assign the tumor to a primary origin of the breast. Therefore these specific markers should be proofed in the conventional immunohistochemical setting. Afterwards it is possible to differentiate these two types of neuroendocrine malignancy in the breast and to decide which therapeutic regime is necessary.

1. Einleitung

1.1 Klinische und diagnostische Aspekte des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma

Invasive Karzinome der Mamma stellen die häufigsten malignen Erkrankungen der Frau weltweit dar [2]. Im Jahr 2012 erkrankten 69 550 deutsche Frauen an Brustkrebs, somit ist etwa jede 8. Frau von dieser malignen Erkrankung im Laufe ihres Lebens betroffen. Im Vergleich zu den Daten von 2012 zeigt sich in der Projektion für das Jahr 2016 eine weitere Regredienz der Anzahl an Neuerkrankungen und es werden schätzungsweise 4 050 weniger neu aufgetretene Mammakarzinome pro Jahr angenommen. Mit Einführung des Mammographiescreenings 2005, als flächendeckendes Früherkennungsprogramm ab dem 50. Lebensjahr, stieg die Inzidenz für das Mammakarzinom wie erwartet sprunghaft an [3]. Der Tod durch eine maligne Erkrankung der Brust steht in der amtlichen Todesursachenstatistik bei der Frau an zweiter Stelle der Todesursachen mit 17 670 Frauen (16,7%) pro Jahr [4]. Umso wichtiger erscheint es, diagnostische und therapeutische Aspekte des Mammakarzinoms ständig weiter zu entwickeln und zudem seltene Tumorentitäten der Brust in die Betrachtungen einzuschließen, um zukunftsorientierende Strategien für solch seltene Tumorarten bereit stellen zu können.

Zu diesen seltenen malignen Neoplasien der Brust wird das Neuroendokrine Karzinom der Mamma subsumiert. So hat die Welt Gesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2003 durch Aufstellung einer Klassifikation und Festlegung bestimmter Kriterien diese Entität in den Katalog der Mammatumore aufgenommen [1]. Neuroendokrine Tumore (NET) zeigen in ihrer Gesamtheit ein ubiquitäres Vorkommen und präsentieren sich nicht nur in der Brust. Mit circa zwei Drittel liegt die hauptsächliche Lokalisation der neuroendokrinen Neoplasien im gastroenteropankreatischen System (GEP) und machen circa 2% aller Malignome des Magen-Darm-Trakt aus [5]. Nachfolgend lässt sich die zweithäufigste Lokalisation mit etwa einem Viertel aller NET im bronchoalveolären Trakt darstellen [6]. Entsprechend der Literaturlauswertung finden sich weitere Lokalisationen im Urogenitaltrakt, hepatobiliären System, der Haut, oropharyngeal oder dem Thymus [7, 8]. In weniger als 1% der NET tritt diese Tumorentität in der Mamma auf und machen zudem weniger als 1% der malignen Neoplasien der Brust aus [9, 10]. Daten aus Publikationen vor Einführung der WHO Klassifikation nehmen ein deutliches höheres Vorkommen der Neuroendokrinen Karzinome der Brust an [11, 12]. In der Klassifikation der

WHO über das Neuroendokrine Karzinom der Mamma werden ausschließlich Karzinome der Mamma eingeschlossen, die ähnliche morphologische Eigenschaften wie neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes oder der Lunge aufweisen und eine neuroendokrine Markerexpression in über 50% der Zellpopulation nachweisbar ist. Neoplasien der Mamma mit immunhistochemischem Nachweis neuroendokriner Marker in weniger als der Hälfte der Tumorzellen werden nicht zu der Gruppe der NET subsumiert, sondern erhalten die Tumorbezeichnung des hauptsächlich vorliegenden Tumortypus mit Zusatz der neuroendokrinen Differenzierung [1]. Eine solche neuroendokrine Differenzierung findet sich in verschiedenen histologischen Subtypen des Mammakarzinoms, wie zum Beispiel invasiv ductal, invasiv lobulär, muzinös, tubulär oder auch papillär [10, 13]. Hierfür lassen sich Werte mit bis zu 30% der mammären Neoplasien darstellen [10]. Entsprechend der oben genannten Kriterien liegt es nahe, dass in früheren Aufzeichnungen Inzidenzangaben deutlich höhere Werte aufzeigten, da zu diesem Zeitpunkt jeglicher neuroendokriner Nachweis als NET der Mamma gewertet wurde. Es gibt insgesamt nur wenige Veröffentlichungen, die sich auf die Einteilung der WHO stützen. Folglich finden sich wenige einheitliche Daten zu dem Auftreten dieser Erkrankung. Untermuert werden jedoch die Angaben der WHO zum Vorkommen dieser Tumorentität durch eine Auswertung von Alkaied et al., welche von einer Inzidenz von 0,3 - 0,5% ausgehen [14]. Neuroendokrine Karzinome der Mamma zeigen sich vor allem in der weiblichen Bevölkerung, jedoch ist ein Vorkommen beim Mann ebenso möglich. Das vorherrschende Erkrankungsalter liegt zwischen der sechsten und siebten Dekade [10]. Betrachtungen der veröffentlichten Fallberichte zeigen jedoch eine erhebliche Schwankungsbreite innerhalb der Altersverteilung mit Daten zwischen 35 und 88 Jahren [15]. In der klinischen Präsentation unterscheidet sich diese Tumorentität nicht von herkömmlichen Karzinomen der Brust [10]. Entsprechend wird unter anderem das Auftreten eines palpablen Herdes in der Brust, Veränderungen der Kutis, Retraktion der Mamille oder der Haut über dem Tumor, Schwellungen oder auch schmerzhafte Zustände beschrieben [16]. Klinische Syndrome, welche durch eine Hormonproduktion ausgelöst werden, sind sehr selten [10]. In Einzelbeschreibungen kann eine Hormonproduktion mit zum Beispiel Nachweis von ACTH, HCG, Calcitonin, Gastrin, Pankreas-Polypeptide, Prolaktin oder VIP aufgezeigt werden [12, 17]. Diagnostisch unterliegen die Neuroendokrinen Karzinome der Mamma dem gleichen diagnostischen Vorgehen wie herkömmliche Neoplasien der Mamma. Nach ausführlicher Anamnese unter Einschluss des hormonellen Status der Patienten, Vor- und Nebenerkrankungen sollte zudem die Familienanamnese sowie die aktuell bestehenden Beschwerden erfasst werden. Anschließend erfolgt nach gynäkologischer Untersuchung des Patienten sowie Erhebung des

mammären Tastbefundes die bildgebende Diagnostik mit Durchführung einer Mammographie und Sonographie der Brust.

Literaturgestützte Auswertungen bezüglich bildmorphologischer Eigenschaften neuroendokriner Tumore der Brust sind nur in wenigen publizierten Berichten zu finden. Allen voran ist es die Arbeitsgruppe um Günhan-Bilgen, die mammographische und sonographische Charakteristiken aufzeigen [18]. Hierbei zeigt sich mammographisch ein heterogenes dichtes Parenchymmuster ohne Mikrokalzifikationen. Der Rundherd präsentiert sich in der Mehrheit als runde hyperdense Masse mit lobulierten und teils mikrolobulierten Rändern. In der sonographischen Darstellung imponieren die Tumore als echoarme, runde beziehungsweise teils irreguläre Raumforderungen. Die Ränder zeigen sich ebenfalls irregulär sowie mikrolobuliert, jedoch mit scharfer Abgrenzung zum umliegenden Gewebe [18]. Ähnliche Beschreibungen der radiologischen Präsentation dieser Tumorentität finden sich in einer Publikation von Park et al., mit Auswertung einer größeren Fallzahl. Mammographisch präsentiert sich hier der NET der Brust als hyperdense runde, teils ovaläre oder lobulierte Masse. In der Mammasonographie finden sich Beschreibungen von soliden, irregulären, hypoechogenen Raumforderungen mit unscharfen Rändern sowie ohne Nachweis eines posterioren Enhancement. Zudem wurden in dieser Veröffentlichung Aspekte des Neuroendokrinen Mammakarzinoms in der Darstellung durch eine Magnetresonanztomographie (MRT) aufgezeigt. Im MRT lassen sich ähnlich den anderen diagnostischen Interventionen irreguläre Raumforderungen mit irregulärer Berandung aufzeigen. Zusammenfassend geht diese Arbeitsgruppe um Park et al. von einem typischen radiologischen Erscheinungsbild für das Neuroendokrine Karzinom der Mamma aus, welches ähnliche radiologische Eigenschaften wie neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems oder der Lunge aufweist. So spricht das Fehlen von spikulierten Rändern sowie die fehlende sonographische Darstellung eines posterioren Enhancement für das Vorhandensein einer neuroendokrinen Neoplasie [16]. Einschränkend muss jedoch festgehalten werden, dass entsprechend der radiologischen Merkmale eine Fehldeutung als Zyste oder Fibroadenom möglich erscheint [19]. Anschließend an die bildmorphologische Darstellung der Befunde in der Mamma sollte die histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie erfolgen.

Die histopathologische Aufarbeitung der stanzbiopsisch gewonnenen Gewebeproben sollte nicht nur für die Deklaration des Tumortypus sondern bei Nachweis einer neuroendokrinen Neoplasie auch für die dringliche Zuordnung zur primären Lokalisation des neuroendokrinen Tumors erfolgen. So ist eine Metastasierung eines extramammären neuroendokrinen Karzinoms keine Seltenheit [20] (siehe unten). Ebenso muss bedacht werden, dass eine histologische

Fehlinterpretation, das durch die Stanzbiopsie gewonnenen Materials möglich erscheint [21]. Berücksichtigen sollte man bei Durchführung aller diagnostischen Untersuchungen, vor allem mit Augenmerk auf eine Mammographie sowie die Stanzbiopsie, die Möglichkeit einer Provokation einer karzinoiden Krise. Einschränkend muss jedoch vermerkt werden, dass bei Auslösung dieser akut lebensbedrohlichen Situation im Vorfeld zumeist ein Karzinoidsyndrom mit der Trias Durchfall, abdominale Beschwerden sowie fazialer Flush bestand [22].

1.2 Histologisches Erscheinungsbild des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma

Erste histologische Fallberichte über eine ‚carcinoide Wuchsform‘, mit Darstellung von argyrophilen Tumorzellen innerhalb maligner Prozesse im Brustgewebe finden sich 1963 in einer Arbeit von Feyrter und Hartmann [23]. 1977 führten Cubilla und Woodruff erstmalig den Terminus primärer karzinoider Tumor der Brust ein [24]. Im Laufe der Zeit hat das histopathologische Erscheinungsbild des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma einen Wandel durchlaufen. Mit Festlegung der Kriterien durch die WHO im Jahr 2003 hat diese Entität ein einheitlich definiertes histopathologisches Erkennungsmuster erhalten. Basierend auf dieser Klassifikation rückt die neuroendokrine Markerexpression, in über 50% der Zellpopulation, in den Fokus der histologischen Betrachtung und stellt somit, gegenüber früheren Beschreibungen, einen anderen Anspruch an die histologische Untersuchung und Aufarbeitung der Gewebeproben dar. Ebenso wurde mit der Definition von drei Subtypen innerhalb der mammären neuroendokrinen Tumore eine Vereinheitlichung sowie Vereinfachung in der histologischen Charakteristik dieser Entität geschaffen [1]. In Publikationen vor Einführung der Kriterien finden sich verschiedene histologische Subtypen. So unterscheidet die Arbeitsgruppe um Papotti et al. zum Beispiel sieben (A - G) verschiedene histologische Tumorsubtypen. Wobei die meisten neuroendokrinen Malignome Eigenschaften der Gruppen G (kleinzellig undifferenziertes Karzinom), B (zellulär muzinöses Karzinom), F (lobuläres Karzinom, alveolärer Typ) und A (low-grad insuläres duktales Karzinom) aufwiesen [25]. In der Arbeitsgruppe um Sapino et al. wurden hingegen sechs verschiedene Subtypen differenziert. Sie beschrieb solide kohäsive, alveoläre, undifferenzierte/kleinzellige, solide papilläre und zellulär muzinöse sowie schlecht differenzierte Karzinome [26].

In Anlehnung an die früheren histologischen Beschreibungen wird in der Klassifikation der WHO von 2003 zwischen dem soliden, dem kleinzelligen /oat-zelligen sowie dem großzelligen neuroendokrinen Karzinom unterschieden [1]. In der überarbeiteten Version von 2012 reduziert sich die histologische Untergliederung auf zwei Subtypen. Gemeinsam ist den Neuroendokrinen Karzinomen der Mamma eine alveoläre oder in soliden Nestern vorkommende Wachstumsstruktur sowie das Vorkommen von uniformen Zellen mit „Salz und Pfeffer“ Chromatin [1, 27, 28]. Es wird das gut differenzierte Neuroendokrine Karzinom der Mamma vom schlecht differenzierten/kleinzelligem Neuroendokrinen Karzinom der Brust unterschieden [10]. Das gut differenzierte Neuroendokrine Karzinom der Mamma, früher solide NE Karzinom, besteht aus dichten, zellreichen, soliden Nestern sowie teils trabekulärer Anordnung der Tumorzellen. Die Zellen imponieren teils spindelförmig, plasmazytoid oder als große helle Zellen und werden durch zartes fibrovasculäres Stroma separiert. Die typischen Eigenschaften der karzinoiden Tumoren des Gastrointestinaltraktes oder der Lunge mit Darstellung von Rosetten oder Tumorsträngen finden sich nicht in dieser Ausprägung in gut differenzierten Neuroendokrinen Tumoren der Mamma [1, 10]. Analog dem kleinzelligen Bronchialkarzinom finden sich strukturell identische Eigenschaften im kleinzelligen Neuroendokrinen Karzinom der Brust. Der Tumor besteht aus dicht gepackten hyperchromatischen Zellen mit wenig Zytoplasma. Es werden lymphatische Tumorembolien beschrieben, zugleich können sich Nekrosen mit pyknotischen hyperchromatischen Zellerkernen präsentieren. Ebenso kann eine hohe mitotische Aktivität nachgewiesen werden [10]. Das noch in der WHO Klassifikation von 2003 beschriebene großzellige Neuroendokrine Karzinom der Brust findet in der aktuellen Version von 2012 keine Darstellung mehr. In der vorherigen Ausarbeitung wird dieser schlecht differenzierte Tumor durch große in Gruppen liegenden Tumorzellen mit reichlich Zytoplasma sowie teils fein granuliertem Chromatin beschrieben [1]. In aktuellen Studien wird dieser histologische Subtyp des NET der Mamma dennoch weiterhin berücksichtigt und beschrieben [29]. Zusätzlich wird in den aktuellen WHO Kriterien das invasive Mammakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung aufgezeigt, stellt jedoch im Rahmen dieser Arbeit keinen Betrachtungsschwerpunkt dar [10]. Nebenbefundlich kann zusätzlich in der mikroskopischen Betrachtung des Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma eine teilweise vorliegende muzinöse Komponente vorkommen, welche jedoch keinen alleinigen neuroendokrinen Subtypen darstellt [1].

Wie bereits weiter oben beschrieben wird der Fokus in der Betrachtung dieser Tumorentität vor allem auf die neuroendokrine Markerexpression gelegt. Bezugnehmend auf die Literatur sowie den Daten der WHO lassen sich drei verschiedene, stets wiederkehrende neuroendokrine Marker

ausfindig machen, die für die Klassifikation eines neuroendokrinen Brusttumors betitelt werden. Zu Beginn dieser spezifischen Nachweismethodik rückt vor allem die Neuronen spezifische Enolase (NSE) in den Mittelpunkt der Betrachtung. Dieses glycolysierte Enzym wird zu der Gruppe der Enolasen gezählt und kommt vor allem in Neuronen, neuroendokrinen Zellen sowie neuroendokrin differenzierten Tumoren vor. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Nestland zeigen einen hohen prozentualen Anteil NSE positiver Brusttumore. Wobei davon auszugehen ist, dass es sich hierbei nicht ausschließlich um neuroendokrine Tumore handelte. Vielmehr konnte ebenfalls eine Positivität in myoepithelialen mammären Zellen sowie in nicht neuroendokrinen Tumoren nachgewiesen werden. Somit stellt der Nachweis von NSE keinen zuverlässigen Marker zum Nachweis eines Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma dar [30, 31]. Neuronen spezifische Enolase zeigt speziell in schlecht differenzierten/kleinzelligen Neuroendokrinen Karzinomen eine Positivität [10].

In der heutigen immunhistochemischen Betrachtung dieser Entität werden vor allem Chromogranin A und Synaptophysin als neuroendokrine Marker eingeschlossen. Chromogranin A ist ein saures Polypeptid und wurde erstmals in chromaffinen Granula des Nebennierenmarkes nachgewiesen. Später konnte ebenfalls ein Nachweis in endokrinen Geweben sowie im Gehirn geführt werden. Des Weiteren zeigte sich eine Positivität in einer Mehrzahl an endokrinen Tumoren, so auch in Neuroendokrinen Karzinomen der Mamma. Zu dieser Proteingruppe wird ebenfalls das Chromogranin B sowie das Sekretogranin II (Chromogranin C) subsumiert. Ein Vorkommen von Sekretogranin II in neuroendokrinen Malignomen der Brust findet sich nicht. Eine Koexpression von Chromogranin A und B konnte ebenso nicht nachgewiesen werden, jedoch wurde Chromogranin A in allen endokrinen Neoplasien dargestellt und wird entsprechend als neuroendokriner Marker dieser Entität in die standardisierte immunhistochemische Färbung eingefügt [32, 33]. Synaptophysin, der dritte neuroendokrine Marker, ist ein glykolisiertes transmembranäres Protein und kann in Neuronen sowie neuroendokrinen Zellen nachgewiesen werden [13]. Chromogranin A und Synaptophysin sind in der Gesamtheit die sensitivsten und spezifischsten Marker zum Nachweis dieser Entität und werden beide in der immunhistochemischen Nachweismethodik eingefügt [34].

Weiterführend stellt die Expression des Östrogen- und Progesteronrezeptors (ER und PR), der Nachweis von HER2/neu und die Darstellung der Wachstumsfraktion in der histologischen Aufarbeitung der entnommenen Gewebeproben ebenso einen wichtigen Aspekt in der Betrachtung dieser Tumorentität dar [2].

1.3 Neuroendokrine Tumore mit Metastasierung in die Brust: Unterscheidung zwischen Primarius und Metastase

0,2 – 1,3% alle malignen Tumore der Mamma sind Metastasen aus extramammären Lokalisationen. Zu den typischen malignen Neoplasien mit Metastasierung in die Brust zählen neben Metastasen aus der kontralateralen Brust, hämatologische Neoplasien, Melanome, Karzinome der Lunge, des Ovars, der Prostata, Niere und Magen sowie neuroendokrine Tumore [2, 35, 36]. In 30% stellt die Läsion in der Brust das erste Zeichen für einen malignen Prozess außerhalb der Mamma dar [2, 36]. Drei Prozent der Metastasen in der Mamma stammen von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Entsprechend zeigt diese Tumorentität eine höhere Metastasierungsrate in die Brust als herkömmliche Karzinome, wie zum Beispiel das kolorektale Adenokarzinom [20]. Metastasen der Brust von extramammären neuroendokrinen Tumoren imponieren klinisch ähnlich den primären neuroendokrinen Läsionen der Mamma [37]. Patienten mit einem mammär metastasierten neuroendokrinen Karzinom anderer Lokalisation erkranken in der Regel 10 Jahre früher als Patienten mit einem primären NET der Brust. Ähnlich dem primären Neuroendokrinen Malignom der Mamma kann sich eine Metastase ebenso als palpable Masse mit Veränderungen des Erscheinungsbildes der Brust präsentieren [19]. In 5 – 7% werden biochemisch aktive Substanzen und Hormone durch extramammäre neuroendokrine Karzinome produziert. Vor allem das bereits weiter oben beschriebene Karzinoidsyndrom kann bei hepato gener Metastasierung eines gastrointestinalen neuroendokrinen Tumors zum Ausbruch kommen und gibt bei Vorhandensein entsprechend Hinweise auf ein metastasiertes neuroendokrines Malignom. Mammographisch präsentieren sich Metastasen zumeist als gut umschriebene runde bis ovale Läsionen ohne den Nachweis von Mikrokalzifikationen. Spikulierte Ränder stellen eine Seltenheit in der mammographischen Präsentation dieses neoplastischen Prozesses dar. In der Sonographie der Brust können vorzugsweise gut umschriebene, solide, hypoechogene Befunde mit verstärkter Vaskularisation dargestellt werden [37]. Wie bereits weiter oben beschrieben ist eine Unterscheidung zwischen einer primären neuroendokrinen Läsion der Mamma und einem neuroendokrinen metastatischem Prozess in der Brust klinisch sowie radiologisch auf Grund der ähnlichen Darstellung innerhalb der Mammographie und Sonographie erschwert und ist in den meisten Fällen unmöglich [19, 28]. Zur weiterführenden Diagnostik sollte nach einer histologischen Sicherung die Durchführung einer Computertomografie oder eines PET-CT unter Verwendung eines speziellen Tracers durchgeführt werden. Hierbei kommt heute vor allem ⁶⁸Gallium (⁶⁸Gallium-DO TA-TOC-PET)

zum Einsatz. Des Weiteren kann durch den Einsatz einer Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie ebenso die primäre Lokalisation zur Darstellung kommen [28, 38-40].

In der histologischen Aufarbeitung der Gewebeproben kann in der ausschließlichen mikroskopischen Betrachtung nur eingeschränkt eine Aussage über den primären Ursprung getroffen werden. So zeigen sich mikroskopisch ähnliche Wachstumsstrukturen und –muster zwischen einer primären neuroendokrinen Läsion der Brust und der neuroendokrinen Metastase. In Folge dessen kann allein durch das morphologische Bild keine Aussage über Primarius oder Metastase getroffen werden [28, 35]. Jedes aus der Brust entnommene Gewebe, unabhängig des primären Ursprungs, wird neben der mikroskopischen Betrachtungen auch herkömmlichen Färbemethoden mit Darstellung der Wachstumsfraktion, Expression von ER und PR sowie dem Nachweis von HER2/neu zugeführt. Die Expression von Östrogen- und Progesteronrezeptor zeigt jedoch in vielen Studien sowohl in primären Neuroendokrinen Karzinomen der Mamma, als auch in neuroendokrinen metastatischen Absiedlungen der Brust eine Positivität [28]. Der eindeutige Nachweis des primären Ursprungs eines Neuroendokrinen Karzinoms innerhalb der Mamma erfolgt über die Darstellung einer in situ Komponente und stellt unabhängig von immunhistochemischen Nachweismethoden die einfachste Möglichkeit der Lokalisationszuordnung dar [38]. Bei Fehlen einer in situ Komponente sollten bei Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie in die Immunhistochemie gewebspezifische Marker eingefügt werden. Marker zum Nachweis eines epithelialen Ursprungs im Mammagewebe sind unter anderem gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15) und Mammaglobin.

GCDFP-15 ist ein Glycoprotein und zeigt sich vor allem in apokrinen Zellen. Für den Nachweis einer primären mammären malignen Neoplasie wird für diesen Marker in einer großen Studie eine Spezifität von 96% und Sensitivität von 74% angegeben. Mammaglobin ist ein sekretorisches, glycolisiertes Protein und gehört zur Familie der Uteroglobine. In der gleichen Studie konnte in 80% der primären Malignome der Mamma eine Expression dieses Markers dargestellt werden. So zeigt sich in lediglich 8% aller primären Mammakarzinome eine Negativität für beide dieser Marker [41]. Auf der anderen Seite können auch Gewebemarkers mit Fokus auf den Nachweis eines metastasierten Geschehens gewählt werden. So stellt zum Beispiel der Thyroideale Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) ein Nachweis für einen pulmonalen Ursprung dar [2, 36, 42].

1.4 Therapie und Prognose des Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma im Vergleich zur extramammär metastasierten neuroendokrinen Neoplasie

Neuroendokrine Karzinome der Mamma zeigen in der Betrachtung des therapeutischen Vorgehens ein gleiches Regime wie herkömmliche invasive Malignome der Mamma [20]. An erster Stelle sollte ein operatives Vorgehen gewählt werden. Entsprechend der Tumorgröße und des Staging sowie zusätzlicher Aspekte, wie zum Beispiel Alter des Patienten oder Multimorbidität sollte individuell das operative Management festgelegt werden [28, 38]. Zu Beginn der Betrachtung dieser Tumorentität war vor allem die Mastektomie operativer Goldstandard. In neueren Ausarbeitungen finden sich zunehmend operative brusterhaltende Therapien, entsprechend dem gleichen operativen Zugangsweg wie bei herkömmlichen Mammakarzinomen. Wohin gegen bei herkömmlichen invasiven Neoplasien der Mamma Evidenz basierte Standards bezüglich der brusterhaltenden Therapie vorliegen, gibt es für die primäre Neuroendokrine Neoplasie der Brust keine allgemeingültigen Leitlinien und das operative Vorgehen lehnt sich in den meisten Fällen an die Vorgaben für das herkömmliche Mammakarzinom an [38].

In der Betrachtung weiterer Therapieoptionen, wie die Behandlung mittels Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) zeigt sich ebenso kein einheitliches Regime und deren Stellenwert ist bis dato unbekannt. So weist eine Studie von Wie et al. keinen positiven Benefit unter Behandlung mit Chemotherapie auf. Es wird vielmehr entsprechend den neuroendokrinen Tumoren aus dem Gastrointestinaltrakt oder der Lunge eine Resistenz gegenüber chemotherapeutischen Substanzen postuliert [43]. Jedoch zeigen sich andere Ergebnisse mit Ansprechbarkeit für Platin gestützte Protokolle [38]. Allgemeingültige Daten bezüglich einer Radiatio können ebenfalls in der Literatur nicht dargestellt werden. Es konnte ein positiver Einfluss auf das Langzeitüberleben unter adjuvanter Bestrahlung aufgezeigt werden. Jedoch zeigte sich diese Auswertung statistisch nicht signifikant [43]. In einer weiteren Arbeit wird von einem ineffektiven Nutzen für die Radiatio ausgegangen und sollte demzufolge für eine palliative Situation aufgespart werden [18].

Abhängig vom Rezeptorstatus für Östrogen und Progesteron sowie einer Positivität oder Negativität für HER2/neu sollte entsprechend den herkömmlichen Karzinomen der Mamma, eine weiterführende endokrine Therapie erfolgen [43]. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein einheitliches Behandlungskonzept für das Neuroendokrine Karzinom der Mamma zum aktuellen Zeitpunkt nicht vorliegt und die derzeitigen Therapien sich an den Richtlinien der herkömmlichen invasiven Karzinome der Mamma anlehnen. Patienten mit einem in die Brust

metastasiertem neuroendokrinen Malignom sollten ausschließlich ein Tumordebulking mittels Lumpektomie ohne axilläre Lymphonodektomie erhalten. Weiterführende therapeutische Ansätze sollten den Behandlungskonzepten der Primärläsion entsprechen [19, 28]. Ein aggressiver Therapieansatz, gekennzeichnet durch Mastektomie, Axilladisektion oder systemische Therapie entsprechend den Leitlinien eines Mammakarzinoms sollten durch eine vorherige ausführliche Diagnostik im Falle eines metastasierten extramammären neuroendokrinen Karzinoms in jedem Fall vermieden werden [35].

Prognostisch spielen für den NET der Mamma der histologischer Grad, Positivität für ER und/oder PR, Tumorgröße sowie der Lymphknotenstatus eine wichtige Rolle [10, 38]. Zudem konnte ein Einfluss von Ki-67 (Wachstumsfraktion) auf das Langzeitüberleben aufgezeigt werden [44]. Die Daten von Adams et al. postulieren eine gutes Outcome bei kleiner Tumorgröße sowie ohne Anhalt für eine lymphogene Metastasierung [38]. In der Arbeitsgruppe um Wie et al. konnte jedoch ein aggressiveres Verhalten mit einer höheren Rate eines lokoregionärem Rezidives oder Metastasierung der NET der Brust gegenüber dem duktalem invasiven Karzinomen der Mamma gezeigt werden [43]. Ebenso wird dies durch eine weitere Publikation mit Darstellung eines höheren Ersterkrankungsalter, größerer Tumorgröße, höherem histologischen Grading sowie höherem klinischem Stadium und entsprechend schlechteren prognostischem Outcomes, gestützt [45].

2. Zielstellung der Arbeit

Diese Arbeit soll einen Überblick über das primäre Neuroendokrine Karzinom der Mamma als eine seltene Tumorentität geben. Anhand eines retrospektiv ermittelten Patientenkollektivs sollen alle tumorrelevanten Daten und Information unter Ergänzung von Literaturangaben dargestellt werden. Es gilt einen Gesamteindruck über diese Neoplasie der Mamma zu vermitteln und neben diagnostischen Aspekten ebenso therapeutische und prognostische Informationen zusammen zustellen. Des Weiteren soll gegenüberstellend ein Einblick in die Thematik der in die Mamma metastasierten neuroendokrinen Karzinome anderer Lokalisation gegeben werden sowie anhand eines Vergleichskollektivs mögliche Unterschiede gegenüber einer primären mammären Neuroendokrinen Neoplasie herausgearbeitet werden. Als oberstes Ziel dieser Arbeit soll die Fragen einer Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase geklärt werden. Durch eine vergleichende Auswertung an diagnostischen Aspekten innerhalb dieser malignen Neoplasien, soll ein Konzept erarbeitet werden, welches eine sichere Unterscheidung zwischen metastatischer Absiedlung oder primärer Neoplasie der Mamma zulässt. Neben herkömmlichen diagnostischen Vorgehensweisen, unter Betrachtung histopathologischer sowie immunhistochemischer Nachweismethoden innerhalb dieser malignen Prozesse, soll mit zusätzlicher Darstellung gewebsspezifischer Marker eine Möglichkeit der sicheren Differenzierung zwischen einem primären Neuroendokrinen Karzinom der Mamma sowie einer neuroendokrinen Metastase in der Brust anderer Lokalisation betrachtet werden. Ausgewählt wurde für diese Unterscheidung die zwei mammaspezifischen Marker GCDFP-15 und Mammaglobin sowie TTF-1 ein im pulmonalen Gewebe nachweisbarer Marker. Anhand dieser drei ausgewählten immunhistochemisch nachweisbaren Marker soll so eine Methode der sicheren Unterscheidung zwischen Primarius und Metastase aufgezeigt werden und so eine radikale operative Intervention im Falle einer metastatischen Absiedlung eines neuroendokrinen mammär metastasiertem Karzinoms anderer Lokalisation vermieden werden.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma

3.1.1 Erhebung der retrospektiven Analyse

Das Patientenkollektiv wurde retrospektiv anhand von vorliegenden Patientendaten aus dem Brustzentrum der Charité Berlin, Campus Mitte innerhalb eines Zeitraumes von 2003 bis 2010 ermittelt. Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen innerhalb des Betrachtungszeitraumes bei maligner Neoplasie der Brust in der histopathologischen Aufarbeitung der entnommenen Präparate eine Expression neuroendokriner Marker (Chromogranin A und/oder Synaptophysin) darstellbar waren und somit die Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms gestellt wurde. Entsprechend dieser ersten Einschlusskriterien konnte ein Patientenkollektiv von insgesamt 18 Patienten erhoben werden. Über das Archiv der Charité Berlin, Campus Mitte erfolgte die Anforderung der bestehenden Patientenakten. Die papiergeführten Daten wurden hinsichtlich aller krankheitsrelevanten anamnestischen Angaben durchsucht und ausgewertet. Zu den erhobenen relevanten Befunden gehörten neben demographischen und anamnestischen Eigenschaften der Patienten wie Geschlecht und Alter, ebenfalls Nebenerkrankungen sowie gynäkologische Vorerkrankungen und vorausgegangene Operationen. Des Weiteren konnten hormonelle Einflüsse wie Menarche, Menopause sowie erfolgter Hormonersatztherapie, Gravidität und Parität den Akten entnommen werden. Eine weitere wesentliche Erhebung aus den Patientendaten war die Darstellung aller diagnostischer und therapeutischer Aspekte innerhalb der Betreuung durch das Brustzentrum der Charité Berlin, Campus Mitte. Neben radiologischen Erscheinungsbildern und präoperativem Staging spielten vor allem histologische Aspekte sowie therapeutische Ansätze mit weiterführender Therapie eine wesentliche Rolle in der Auswertung der Datensätze. Fehlende Informationen oder im Verlauf der Zeit hinzugekommene Befunde, vor allem im Hinblick auf die postoperative Weiterbetreuung durch die Sprechstunde des Brustzentrums in der Poliklinik der Charité Berlin, Campus Mitte, konnten mittels der digitalen Patientenakte über SAP sowie Schriftstücke der Poliklinik, ergänzt werden. Informationen hinsichtlich des Outcomes der Patienten wurde neben Aufzeichnungen der Poliklinik ebenso durch telefonische Kontaktaufnahme mit weiter betreuenden Hausärzten sowie ambulant gynäkologischen Fachärzten zusammen getragen und ausgewertet.

3.1.2 Ausschlusskriterien und studienlimitierende Faktoren

Nach Erhebung aller Daten erfolgte die weiterführende Selektion des Patientenkollektivs und Reduktion des Fallbestandes. Bezugnehmend auf die Klassifikation der WHO von 2012, definieren sich Neuroendokrine Karzinome der Mamma über die Expression neuroendokriner Marker (Chromogranin A und/oder Synaptophysin) in über 50% der Tumorzellen [10]. Karzinome mit einer geringeren Anfärbbarkeit dieser immunhistochemischen Marker werden unter der Gruppe herkömmlicher invasiven Karzinome der Brust mit partieller neuroendokriner Differenzierung subsumiert. Entsprechend entfallen sie in der Betrachtung und Analyse der seltenen Entität des Neuroendokrinen Mammakarzinoms. Innerhalb des bis zu diesem Zeitpunkt der Betrachtung aufgezeigten Patientenkollektivs von insgesamt 18 Patienten mussten auf Grund der ausschließlich partiellen neuroendokrinen Differenzierung insgesamt fünf Fälle ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine weitere Übernahme der Fälle und erhobenen Informationen in die Arbeit. Zudem wurden aus dem verbliebenen Kollektiv von 13 Patienten zwei weitere Fälle gesondert betrachtet, da es sich hierbei jeweils um eine mammäre Metastasierung eines neuroendokrinen Karzinoms aus dem Gastrointestinaltrakt handelte. Dennoch wurden bei diesen beiden Fällen alle notwendigen Informationen sowie zusätzliche Untersuchungen entsprechend den Fällen eines primären Neuroendokrinen Mammakarzinoms erhoben und ausgewertet. Limitierend in der gesamten Betrachtung der Datensätze des eingeschlossenen Patientenkollektivs ist das Fehlen von Teildatensätzen und Informationen innerhalb Anamnese sowie von diagnostische Aspekten und postoperativen Verläufen. Trotz zu Hilfenahme aller entsprechenden Patientendaten verwaltender Programme, konnten im Verlauf keine vollständigen Daten erhoben werden. Des Weiteren konnten über das pathologische Institut der Charité Berlin, Campus Mitte nicht alle Präparate nachgefärbt werden, da durch innerbetriebliche Störungen sowie externe Anforderung eines Präparates, entsprechend fixierte Tumorblöcke im Institut zum Untersuchungszeitpunkt nicht zu gegen waren oder nicht angefordert werden konnten.

3.2 Histopathologische Aufarbeitung der Präparate

Die histopathologische Aufarbeitung der teils stanziobioptisch gesicherten oder operativ entfernten Neoplasien der Mamma erfolgte durch die Pathologie der Charité Berlin, Campus Mitte. Für die Erstellung eines histologischen Befundes wurden alle entnommenen Präparate einer routinemäßigen Aufarbeitung zugeführt. Diese Bearbeitung erfolgte direkt nach Entnahme der Gewebeproben und wurde retrospektiv ausgewertet. Alle erhobenen Daten, bezüglich Tumorklassifikation, Grading und Hormonrezeptorstatus konnten dabei den archivierten histopathologischen Befunden entnommen werden. Der histologische Bericht ergab sich aus makroskopischen, mikroskopischen sowie immunhistochemischen Darstellungen innerhalb des Gewebes. Nach Zuschnitt und Formalinfixierung der Präparate erfolgten die Paraffineinbettung sowie die Anfertigung der Schnitte. Nach Bestimmung der Tumorentität, sowie Untersuchung hinsichtlich dem Vorhandensein einer in situ Komponente, wurde das Tumorstadium anhand der UICC Leitlinie ermittelt, sowie die Graduierung nach den Kriterien von Elston und Ellis vorgenommen [46, 47]. Das Grading des Tumors wurde anhand verschiedener Punkte innerhalb des histologischen Berichtes bestimmt. In die Betrachtung eingeschlossen wurden die tubuläre Differenzierung, Zellkernpolymorphie sowie die Mitoseanzahl. Die Summe der vergebenen Punkte ergab den Tumorgrad. Hierunter zählen das gut differenzierte Karzinom (G1), das mäßig differenzierte Karzinom (G2) sowie das gering differenzierte Karzinom (G3) [45]. Bei vorliegender maligner Neoplasie der Mamma erfolgten im Anschluss die standardisierten immunhistochemischen Färbungen zur Darstellung des Östrogenrezeptors (ER), des Progesteronrezeptors (PR) sowie des HER2/neu Rezeptors, unter Verwendung unten angeführter Antikörper nach standardisiertem Protokoll der Pathologie sowie anschließender mikroskopischer Auswertung (Tabelle 1).

Tabelle 1 Nachweismethode Östrogen - und Progesteronrezeptor sowie HER2/neu

Rezeptor	Antikörper	Auswertung
Östrogenrezeptor	clone SP1 (RM-9101/-S Thermo, 1:50 Kaninchen Antikörper)	Remmele-Score (immunreaktiver Score, IRS)
Progesteronrezeptor	clone PgR 636 (M3569 DAKO, 1:100 monokloner Maus Antikörper)	Remmele-Score (immunreaktiver Score, IRS)
HER2/neu	A0485 DAKO (polyklonaler Kaninchen Antikörper, 1:25)	vierstufiger Score von 0 bis +3

HER2/neu: human epidermal growth receptor 2, Remmele-Score: [48], HER2/neu Score: [49]

Weitere Bestimmung in der routinemäßigen Betrachtung der Neoplasie der Brust fand die Darstellung von Ki-67 als Proliferationsmarker und somit Demonstration der Wachstumstendenz des neoplastischen Gewebes. Hierfür diente der monoklonale Mausantikörper MIB-1 (M7240, DAKO, 1:100) zum Nachweis des Ki-67 Antigens, welches sich während der Zellteilung in Zellkernen darstellen lässt [50]. Nach Erhebung aller notwendigen Untersuchungen, erfolgte die mikroskopische Befunderhebung durch die Pathologen.

Bei sich ergebendem Anhalt für eine neuroendokrine Neoplasie der Mamma wurden die Schnittpräparate weiterführenden immunhistochemischen Färbetechniken, zur Darstellung einer solchen neuroendokrinen Entität, zugeführt. Hierfür diente die Darstellung der neuroendokrinen Marker Chromogranin A und Synaptophysin als diagnostisches Merkmal dieses Tumortypus. Der immunhistochemische Nachweis dieser beiden Marker erfolgte über die Verwendung von monoklonen Antikörpern. Der Kaninchenantikörper EP 38 (AC - 0037, Epitomics, 1:100) kam für die Bestätigung von Chromogranin A zum Einsatz. Zur Quantifizierung von Synaptophysin wurde NCL - SYNAP - 299 (Novocastra, 1:50) verwendet. Im Anschluss wurde durch

mikroskopische Betrachtung die Positivität der Gewebe für Chromogranin A und/oder Synaptophysin festgelegt. Entsprechend der vorliegenden WHO Kriterien und ausschließlichen Betrachtung primärer Neuroendokriner Karzinome wurde die Expression der Marker in weniger als der Hälfte der Tumorzellen als negatives Befundergebnis gewertet [10]. Alle bis dato durchgeführten immunhistochemischen Färbungen wurde im Rahmen der allgemeinen Diagnostik bei entsprechend vorliegender Entität durch die Pathologie der Charité Berlin, Campus Mitte unter Verwendung des Discovery XT Autostainer (Ventana, Tuscon, AZ, USA) sowie Benutzung der oben aufgeführten jeweiligen Antikörper standardisiert wiederholt.

Entsprechend der Fragestellung wurden zur weiteren Differenzierung des Neuroendokrinen Mammakarzinoms gegenüber eines mammär metastasierten neuroendokrinen Tumors anderer Lokalisation, die bereits archivierten Paraffin eingebetteten Tumorblöcke anhand der Präparatenummern wieder beschafft und anschließend zusätzliche immunhistochemische Färbungen nachbestimmt. Das angewandte färberische Prozedere wurde unter weiteren Einsatz des Discovery XT Autostainer (Ventana, Tuscon, AZ, USA) durchgeführt. Unter Verwendung verschiedener Antikörper konnten weiterführende Eigenschaften dieser Entität herausgearbeitet werden. Für die Betrachtung einer primären Neoplasie der Mamma wurde nach vorheriger Rücksprache mit den Pathologen und Festlegung der Effektivität entsprechender mammaspezifischer Marker, GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein - 15) und Mammaglobin gefärbt. Für die Darstellung von GCDFP-15 (Synonym: Prolaktin-bindendes Protein PIP) kam ein monokloner Mausantikörper D6 (SIG - 3611 Covance, 1:100) zum Einsatz. Mammaglobin konnte mit dem Antikörper clone 304 - 1A5 (MAM001 - 0.5, BioPrime, 1.50), ebenfalls ein monokloner Antikörper der Maus, nachgewiesen werden. Zur weiteren Differenzierung wurde zudem TTF-1 (Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1) in die immunhistochemische Betrachtung unter Verwendung des monoklonalen Antikörpers 8G7G3/1 (Zytomed, 1:100) eingeschlossen. Die mikroskopische Betrachtung sowie Auswertung erfolgte durch zwei unabhängige Pathologen des pathologischen Institutes der Charité Berlin, Campus Mitte. Betrachtet wurde neben der prozentualen Anfärbbarkeit der Tumorzellen für den jeweiligen Marker auch die zytoplasmatische Färbeintensität. In der Nachbetrachtung wurden alle gefärbten Tumorblöcke nochmals in gemeinschaftlicher Zusammenarbeit mit der Pathologin nachbeurteilt.

3.3 Das Vergleichskollektiv

Zur Differenzierung des Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma gegenüber neuroendokriner Neoplasien anderer Lokalisation wurde in die Betrachtung ein Vergleichskollektiv eingeführt. Unter Bereitstellung der vollständigen Datensätze aus der Gastroenterologie der Charité Berlin, konnte eine Kohorte von insgesamt 99 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aus dem gastroenteropankreatischen System in die Gegenüberstellung eingeschlossen werden. Die Patienten wurden im Zeitraum von 1983 bis 2007 an der Charité Berlin behandelt. Die Lokalisation der Tumore beschränkte sich mit 52 Fällen auf den oberen gastroenteropankreatischen Trakt sowie bei 47 Patienten auf den mittleren Anteil des Magendarmtraktes [51]. Zudem handelte es sich bei den gewonnenen Präparaten in 70 Fällen um primäre neoplastische Läsionen. Bei 10 Patienten wurde die Diagnose anhand von Lymphknoten sowie bei 19 Personen durch die Aufarbeitung einer metastatischen Absiedlung gestellt. Die Stadieneinteilung und Graduierung der Tumoren erfolgte nach einer Konsensvereinbarung über gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore [52, 53]. Das entnommene Gewebe wurde anschließend durch die Pathologie der Charité aufgearbeitet und entsprechend der vorliegenden Neoplasie weiteren spezifischen Untersuchungen und Färbungen zugeführt. Immunhistochemische Färbungen wurden, ähnlich den neuroendokrinen malignen Tumoren der Brust, an den vorliegenden in Paraffin eingebetteten Tumorblöcken durchgeführt. Unter Verwendung der gleichen Antikörper für Chromogranin A und Synaptophysin, welche auch in der Darstellung der neuroendokrinen Charakteristik der primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma ihre Anwendung fanden, wurden die Karzinome des Darmes ebenso als neuroendokrine Entität identifiziert. Fortführend erfolgte zudem die Färbung von GCDFP-15, Mammaglobin sowie TTF-1 im beschriebenen Patientenkollektiv. Hierfür kamen immunhistochemisch gleiche Färbemethoden, wie bei den primären NET der Mamma, zum Einsatz. Außerdem wurde anschließend, nach sorgfältiger histopathologischer Begutachtung und Selektion bestimmter Merkmale innerhalb der Präparate, die Gewebeschnitte durch ein Mikroarray weiter bearbeitet und folglich weitere spezifische Marker aufgezeigt. Die somit gewonnenen Daten fanden durch Kasajima et al, in einer von dieser Studie unabhängigen Publikation, ihre Vorstellung [54]. Daten bezüglich des beschriebenen Patientenkollektivs sowie das TNM Stadium und das Grading wurde zum einen der durch Dr. C. Richter-Ehrenstein veröffentlichten Studie über das Neuroendokrine Karzinom der Mamma sowie der Publikation durch Kasajima entnommen [28, 54].

4. Ergebnisse

Innerhalb eines Zeitraumes von sieben Jahren konnten insgesamt 13 ausschließlich weibliche Patienten mit einer neuroendokrinen Neoplasie in der Mamma in die Betrachtung dieser Tumorentität eingeschlossen werden. Hierbei handelte es sich bei 11 Patientinnen um primäre Neuroendokrine Karzinome der Brust. In zwei Fällen konnte eine metastatische Absiedlung in der Brust eines neuroendokrinen Karzinoms anderer Lokalisation dargestellt werden. Alle Datensätze und vorliegenden Informationen wurden retrospektiv aufgearbeitet und durch weiterführende Untersuchungen ergänzt. Die Fallgruppe des primär Neuroendokrinen Mammakarzinoms wird zunächst unabhängig der beiden Patientinnen mit einer neuroendokrinen Metastase der Brust betrachtet und weiter unten in der Arbeit gegenüberstellend verglichen.

4.1 Ergebnisse der primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma

Das mittlere Erkrankungsalter der primären Neuroendokrinen Karzinome der Brust lag innerhalb des Patientenkollektivs bei 67 Jahren. Es konnte eine Schwankungsbreite zwischen 49 und 82 Jahren innerhalb der 11 Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt werden. In der Betrachtung der gynäkologischen Anamnese zeigte sich in 10 Fällen ein postmenopausaler Zustand. Eine Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Perimenopause unter laufender Hormonersatztherapie. Acht von 11 Frauen hatten im Laufe des fertilen Alters mindestens ein Kind geboren. Angaben bezüglich einer familiären Belastung für maligne Erkrankungen der Brust oder anderer gynäkologischer Malignitäten zeigten in 45% der Fälle, Karzinome der Mamma bei Verwandten ersten Grades. Bei fünf Fällen lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine malignen Erkrankungen innerhalb der Familie vor. Bei einer Patientin konnten diesbezüglich keine Informationen der Akte entnommen werden. Bei der weiterführenden Auswertung zeigte sich nebendiagnostisch in acht Fällen ein arterieller Hypertonus mit medikamentöser Einstellung, in 36% ein Diabetes mellitus Typ II sowie bei fünf Patientinnen eine Adipositas. Zudem fanden exemplarisch weitere Erkrankungen wie zum Beispiel Niereninsuffizienz oder Krankheiten mit kardiovaskulären Genese ihre Darstellung. Die primäre Präsentation der malignen Neoplasie der Mamma stellte sich in den 11 Fällen auf unterschiedliche Weise dar. In 81% der Fälle ließ sich bei Erstdiagnose ein Tastbefund in der Mamma oder Axilla erheben. Es ergab sich ein Schwankungsbereich zwischen den tastbaren Läsionen zwischen

140 mm und 8 mm. Die mittlere tastbare Größe lag bei 35 mm. In einem Fall fanden sich diesbezüglich keine Angaben. Bei einer weiteren Patientin konnte kein pathologischer palpabler Befund erhoben werden. Die äußerliche Erscheinung zeigte bei drei Frauen keine Veränderungen der Mamma. Vier Patientinnen präsentierten sich mit einer Retraktion über dem malignen Herd. In einem Fall konnte vor allem eine Plateauphänomen sowie eine Schwellung der betroffenen Brust dargestellt werden. In 27% der Fälle herrschte zum Zeitpunkt der Vorstellung im Brustzentrum ein exulzierender Zustand vor. Bezüglich der Lokalisation der Tumoren, präsentierten sich in sechs Fällen die Neoplasie in der linken Mamma. Bei den anderen Patientinnen befand sich das Karzinom rechts.

Bezugnehmend auf die Diagnostik wurde bei den Patientinnen verschiedenen präoperativen radiologischen Untersuchungen vorgenommen. So spielten neben einer sonographischen Beurteilung ebenfalls mammographische und teils MRT gestützte Interventionen eine Rolle. In 10 Fällen erhielten die Frauen zur diagnostischen Beurteilung der Herde eine sonographische Untersuchung der Mamma. Es zeigte sich in der Beschreibung der Befunde bei allen Frauen ein echoarmer, teils inhomogener, solider Bezirk. Innerhalb von sechs sonographischen Befunden wurde eine unscharfe, unregelmäßige Berandung der vorliegenden Herde beschrieben. Ein Schallschatten fand sich bei zwei Beschreibungen. Bei einer Patientin wurde der Herd durch eine grobschollige Verkalkung charakterisiert. In ausschließlich sieben Fällen konnte retrospektiv ein mammographisches Ergebnis aus den Patientendaten entnommen werden. Hierbei konnten neben zunehmenden Verdichtungsstrukturen, unscharf begrenzten Herde, streifigen Veränderungen ebenso Makroverkalkungen aufgezeigt werden. Bei einer Patientin wurde ein MRT der Mamma in die Diagnostik eingeschlossen. Der befundete Herd präsentierte sich als unscharfe, hypointense, irreguläre Raumforderung mit streifigen Ausläufern. Zum Ausschluss einer Metastasierung erfolgte ein weiterführendes präoperatives Staging der Patientinnen. Entsprechend der Auswertung konnte bei drei Frauen eine pulmonale Metastasierung aufgezeigt werden. Wobei bei einer dieser Patientin zudem ein metastastischer Einbruch in die Pleura sowie eine ossäre und kutane Absiedlung vorzufinden war. Die anschließende Diagnosesicherung erfolgte teils durch stanzbiopsische Sicherung des mammären Befundes und histologische Aufarbeitung der entnommenen Gewebeproben. In vier Fällen wurde keine Stanzuntersuchung der Mamma durchgeführt. Zum einen handelte es sich dabei um ein ausgedehntes Thoraxwandrezidiv, zum anderen wurde bei einer Patientin auf Grund der vorliegenden ausgedehnten Metastasierung sowie des hohen Ersterkrankungsalter von 81 Jahren direkt eine palliative operative Therapie eingeleitet. Im dritten Fall ergab sich die Diagnose aus einer CT - gestützten Punktion der Leber. Hierbei

wurde mit Darstellung von Synaptophysin in über 50% der Tumorzellen innerhalb des hepatogenen Gewebes erstmalig, bei Zustand nach invasiv duktalem Mammakarzinom 1996 sowie invasivem Lokalrezidiv 2003, die Diagnose eines Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma gesichert. Bei der vierten Patientin konnte keine stanzbiopsische Sicherung des mammären Befundes in den Patientendaten gefunden werden. In den verbliebenen sieben Fällen ergab die histologische Betrachtung der Stanzzyylinder unterschiedliche Diagnosen. Drei der Gewebeproben wurden durch ein mäßiges differenziertes invasives duktales Karzinom der Mamma charakterisiert. In der Beschreibung des histologischen Befundes fällt bei zwei dieser drei Fällen ein solides, teils kribriiformes Wachstum der Tumorzellverbände auf, wobei bereits bei einer Patientin eine neuroendokrine Differenzierung beschrieben wurde. Ein primäres Neuroendokrines Karzinom der Mamma konnte bei zwei der gewonnenen Stanzbiopsie nachgewiesen werden. Der histologische Befund zwei weiterer Fälle ergab lediglich ein invasives Karzinom der Brust, ohne Zuordnung zu einer spezifischen Tumorentität. Entsprechend zeigte sich bereits bei drei Patientinnen vor Durchführung eines operativen Vorgehens, eine neuroendokrine Deklaration des Befundes.

Nach diagnostischer Sicherung und Staging unterzogen sich neun der Frauen einer operativen Intervention innerhalb des Zeitraumes von 2003 bis 2010. Zwei Patientinnen wurden im entsprechenden Beobachtungszeitraum nicht einer operativen Therapie zugeführt. Eine multimorbide Patientin wünschte bei großem exulzierendem Neuroendokrinen Karzinom der Mamma ausschließlich die palliative Hormontherapie mit Femara. In einem zweiten Fall erfolgte die operative Intervention bereits vor 2003. Wie bereits weiter oben beschrieben, präsentierte sich diese Patientin mit einer hepatogenen Metastasierung eines Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma. Die Patientin erhielt bereits 1996 bei Auftreten des Ersttumors die Ablatio mammae mit Axilladisektion und anschließendem Wiederaufbau der Mamma durch Protheseneinsatz. Die angeschlossene Tamoxifentherapie wurde bei Auftritt des Lokalrezidives 2003 auf Arimidex umgestellt. Entsprechender der im Verlauf aufgetretenen hepatogenen und ossären Metastasierung erfolgte nach histologischer Sicherung, die Einleitung einer Chemotherapie mit Herceptin und Taxol, sowie im Verlauf Umstellung auf Vinorelbin bei Progredienz der Leberfiliae. Vier Patientinnen erhielten eine brusterhaltende Therapie mit Entfernung des Sentinellymphknotes oder einer Axilladisektion Level I und II. In den verbliebenen Fällen erfolgte die Ablatio mammae mit Axilladisektion Level I und II beziehungsweise ohne weitere lymphogene Abklärung. Eine genaue Auflistung der erfolgten operativen Intervention gibt Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2 operative Intervention innerhalb des Patientenkollektivs

Fallnummer	Operation	Lymphknotenentfernung
Fall 1	Lumpektomie	Sentinellymphonodektomie
Fall 2	Lumpektomie	Sentinellymphonodektomie
Fall 3 (exulzeriertes Karzinom)	keine	keine
Fall 4 (Lebermetastase)	keine	keine
Fall 5	Quadrantenresektion	Sentinellymphonodektomie
Fall 6	Resektion Thoraxwandrezidiv	keine
Fall 7	Ablatio mammae	Axilladissektion Level I und II
Fall 8	Ablatio mammae	Axilladissektion Level I und II
Fall 9	Ablatio mammae	keine
Fall 10	Segmentresektion	Axilladissektion Level I und II
Fall 11	palliative Ablatio mammae	keine

Wie bereits Tabelle 2 aufzeigt, erfolgte bei einer Patientin auf Grund des ausgedehnten Befundes, einer vorliegenden pulmonalen Metastasierung sowie der frustranen antihormonellen Therapie im Vorfeld mit Progress des Mammabefundes unter Tamoxifen sowie unter Femara und Aromasin, die palliative Mastektomie (Fall 11). Bei einer weiteren Patientin wurde die operative Intervention, nach vorheriger neoadjuvanter Chemotherapie und darunter Progredienz des Lokalbefundes, durchgeführt (Fall 9). Im Falle des Thoraxwandrezidives wurde die Resektion der suspekten Herde durchgeführt. Intraoperativ erfolgte bei allen Gewebeentfernungen eine Schnellschnittuntersuchung durch die Pathologie der Charité Berlin, Campus Mitte zur Beurteilung der Schnittränder und gegebenenfalls notwendiger Nachresektion. Die gewonnenen

Präparate wurden durch die Pathologie der Charité Berlin, Campus Mitte, komplett aufgearbeitet, ausgewertet und weiterführenden notwendigen Färbungen durchgeführt.

In der makroskopischen Betrachtung der entnommenen Tumorpräparate zeigte sich jeweils eine scharfe Begrenzung des Tumorgewebes mit teils strahligen Ausläufern. Die Schnittfläche, der in der Konsistenz teils derben Tumoren, imponierten in vier beschriebenen Fälle weißlich bis grau. In einem Fall ließ sich eine kapselartige Abgrenzung darstellen. In der Beschreibung der Tumorgröße des entnommen Gewebes zeigte sich eine Schwankungsbreite von 6 mm bis 90 mm in der größten Tumorausdehnung. Die mittlere Größe der histologisch aufgearbeiteten Neoplasien lag bei 32 mm. In der Betrachtung der mikroskopischen Ausarbeitungen fielen vor allem die wiederkehrenden Formulierungen innerhalb der Befunde auf. In einem Fall konnte keine mikroskopische Beschreibung der Neoplasie eruiert werden. In den verbliebenen Fällen zeigten sich vor allem solide Tumorzellverbände mit trabekulärer oder nestförmiger Formation sowie ein kribriiformes Wachstumsmuster. Die Tumorzellen imponierten teils durch ein eosinophiles Zytoplasma und Darstellung eines isomorphen, runden Zellkernes mit heterogenem teils hyperchromatischem Chromatin, ähnlich einer „Salz und Pfeffer“ Struktur. In allen beschriebenen Berichten fand sich eine geringe bis mäßige Kernpleomorphie. Reife tubuläre Strukturen konnten in keinem neoplastischen Gewebe dargestellt werden. Die mitotische Aktivität reichte von 1 Mitose innerhalb 10 HPF (high power field) bis 23 Mitosen auf 10 HPF. Zusätzlich stellte sich in einem Fall eine zentrale Sklerose, in einem weiteren Falle eine zentrale Nekrose sowie bei einer Patientin eine extrazelluläre Schleimansammlung dar.

Entsprechend des makro- und mikroskopischen Befundes konnte sowohl die Graduierung nach Elston und Ellis sowie die TNM Klassifikation vorgenommen werden [46, 47]. Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs konnte in zwei Fällen ein gut differenziertes Karzinom (G1) dargestellt werden. Bei acht von 11 Frauen zeigte sich ein mäßig differenziertes Karzinom (G2) der Mamma. Eine Patientin war sogar an einem gering differenzierten Karzinom (G3) erkrankt. Die TNM Klassifikation der Tumore ergab sich zum einen aus den histologischen Betrachtungen sowie der im Vorfeld durchgeführten Staging Untersuchungen. Tabelle 3 gibt einen zusammenfassenden Überblick zu den TNM Stadien der vorliegenden Neoplasien sowie des dazugehörigen Grading.

Tabelle 3 TNM Stadien und Grading

Fallnummer	TNM	Grading
Fall 1	pT2 pN0 M0 R0 V0 L0	G2
Fall 2	pT1c pN0 M0 R0 V0 L0	G2
Fall 3	cT4 Nx Mx	G2
Fall 4	pT2 N0 M1 (Rezidiv)	G3
Fall 5	pT2 pN0 M0 R0 V0 L0	G1
Fall 6	pT1c pN1bi M1	G2
Fall 7	pT2 pN1c M0 R0 V0 L0	G2
Fall 8	pT2 pN1a M0 R0	G2
Fall 9	pT4b Nx M1 R0 L1	G2
Fall 10	pT1c pN1a M0 R0	G1
Fall 11	pT2 Nx M1 R0 V0 L0	G2

T-Tumor, N-Lymphknoten, M-Metastasen, R-Residualtumor, V-Veneneinbruch, L-Lymphgefäßeinbruch, p-pathologisch, c-klinisch, x-fehlender Befund

Wie bereits weiter oben beschrieben wurde im Fall drei lediglich eine stanzbiopsische Sicherung ohne weiterführende operative Therapie und folglich auch ohne Bestimmung des TNM Stadiums durchgeführt. Gleiches erfolgte bei der nachfolgenden Patientin mit Auftritt der hepatogenen Metastase. Zum Zeitpunkt des Lokalrezidives 2003 zeigte sich bei dieser Patientin ein Tumorstadium pT2 N0 G3. Entsprechend ist davon auszugehen, dass das Tumorstadium mit Diagnose des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma mindestens einem T2 Stadium entsprach. Zusammenfassend ließ sich in fünf Fällen ein T2 Stadium darstellen, unter Ausschluss des nicht eindeutigen TNM Befund von Fall vier. Bei drei Patientinnen zeigte sich ein Stadium T1 und in zwei Fällen kam es zu einem ausgeprägtem T4 Befund. Im betrachteten

Patientenkollektiv konnte in vier Fällen ein positiver Lymphknotenstatus dargestellt werden. In 27% war der nodale Befall negativ. Bei den restlichen Patientinnen konnte bei fehlender Entfernung der Lymphknoten keine Aussage bezüglich einer lymphogenen Aussiedelung getroffen werden. Metastatische Absiedlungen fanden sich in 36% der Fälle.

Nach makro- und mikroskopischer Betrachtung der Tumore sowie Erstellung des TNM Befundes und der Graduierung, erfolgte die weiterführende immunhistochemische Untersuchung der Neoplasien. Neben Anfärbung des Östrogen- und Progesteronrezeptors sowie von HER2/neu stellte zudem die Betrachtung der Wachstumsrate Ki-67 einen wichtigen Aspekt in der Charakterisierung dieser Entität dar. In allen Fällen konnte eine starke Positivität (80% bis 100%) für den Östrogenrezeptor sowie in 10 von 11 Fällen einen positiven Nachweis für den Progesteronrezeptor, mit einer Schwankungsbreite zwischen 10% und 100%, dargestellt werden (Abbildung 2 und 3).

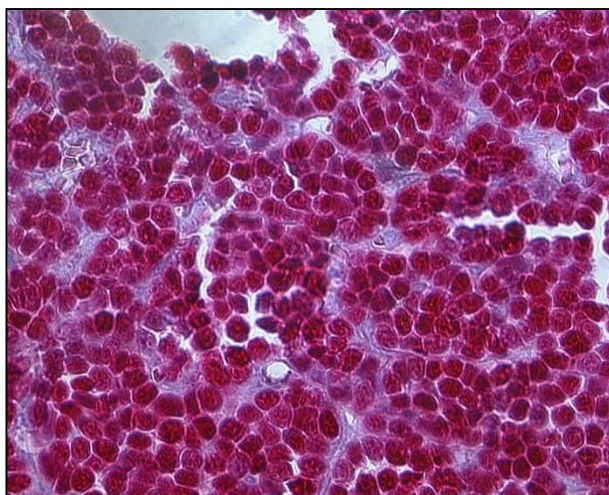


Abbildung 2 Positivität des Östrogenrezeptors in 80% der Tumorzellen, 40 fache Vergrößerung

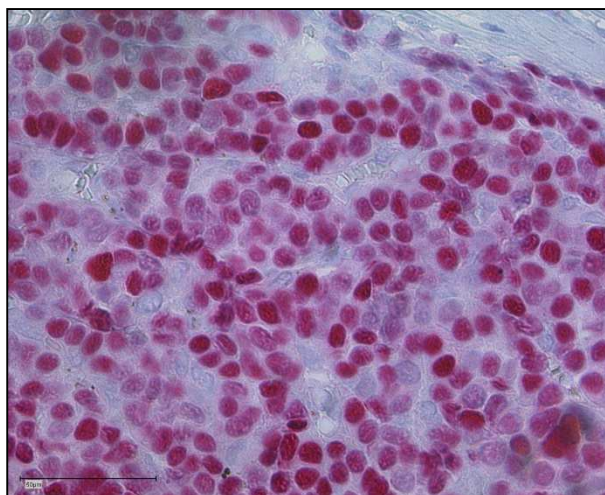


Abbildung 3 Positivität des Progesteronrezeptors in 80% der Tumorzellen, 40 fache Vergrößerung

Zu der weiteren standardmäßigen immunhistochemischen Bearbeitung zählt der human epidermal growth factor receptor 2 (HER2/neu oder c-erbB2). Unter Beurteilung der membranären Anfärbbarkeit sowie der Färbeintensität wird anhand eines Scoring Systems eine Zuordnung von 0 (negativ) bis 3+ getroffen [49]. Innerhalb des Patientenkollektivs konnte in acht Fällen eine Negativität (Score 0) für HER2/neu aufgezeigt werden (Abbildung 4). Im neoplastischen Gewebe einer Patientin wurde eine Score von 1+ vergeben sowie bei den verbliebenen zwei Fällen sogar ein positives Ergebnis von 3+ erzielt. In der fortführenden Betrachtung der Wachstumsrate

innerhalb des neoplastischen Gewebes, gemessen anhand des Ki-67 Antigens, zeigten sich unterschiedliche Werte. In der Mehrzahl (sechs Fälle) der Karzinome ließ sich eine Proliferationsrate von kleiner oder gleich 10% aufzeigen. Drei der untersuchten Tumoren präsentierten sich mit einem prozentualen Anteil des MIB-1 Antikörpers innerhalb der Tumorzellen zwischen 15% und 50% (Abbildung 5). Ohne Angaben bezüglich der Wachstumsraten waren zwei histopathologische Berichte. Aus diesen Befunden ließen sich jedoch die Mitoserate, mit zum einem sieben Mitosen auf 10 high power field (HPF) sowie zum anderen neun Mitosen auf 10 HPF entnehmen.

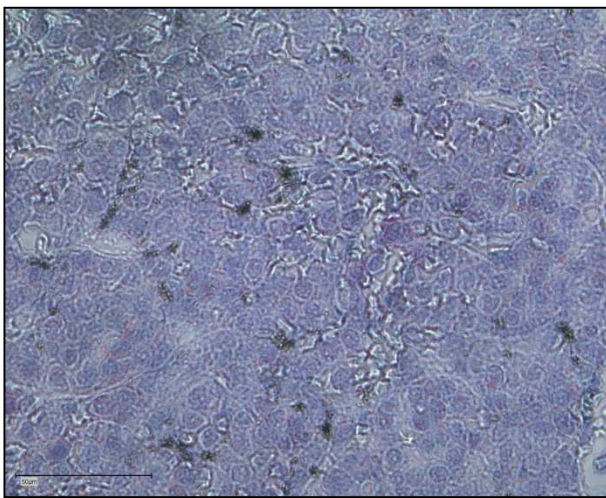


Abbildung 4 Negativität HER2/neu, 40 fache Vergrößerung

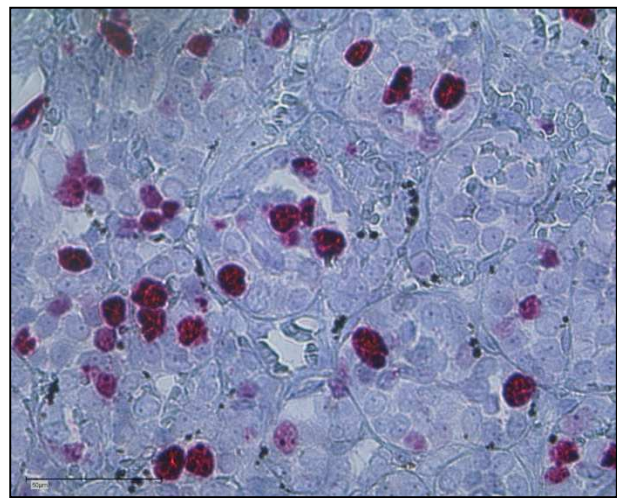


Abbildung 5 MIB-1 Wachstumsrate 10-20%, 40 fache Vergrößerung

Bei vorliegender Histologie und Anhalt für eine neuroendokrine Entität, entsprechend des mikroskopischen Erscheinungsbildes, wurde zum Nachweis dieses Tumortypus die Darstellung von Chromogranin A und/oder Synaptophysin in die immunhistochemische Darstellung eingeschlossen (Abbildung 6 und 7). Wie bereits beschrieben wird nur die Positivität in über 50% der Tumorzellen für diese beiden Marker als neuroendokrine Neoplasie gewertet. In 54% der Fälle ließen sich beide neuroendokrinen Marker in über der Hälfte der Tumorzellen nachweisen. Vier der 11 Neoplasien waren nur für Synaptophysin positiv und in einem Fall konnte ausschließlich Chromogranin A in über 50% der Tumorzellen dargestellt werden.

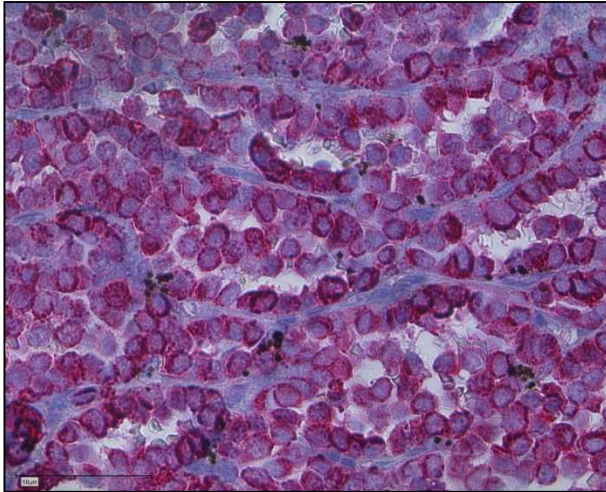


Abbildung 6 Starke Positivität für Chromogranin A, 40 fache Vergrößerung

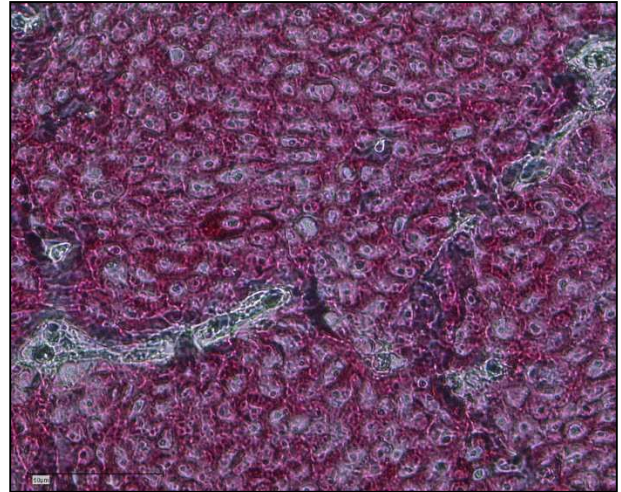


Abbildung 7 Starke Positivität für Synaptophysin, 40 fache Vergrößerung

Zur weiterführenden Differenzierung der Gewebes und Charakterisierung der Neoplasie als primären malignen Tumor der Brust wurden GCDFP-15, Mammaglobin und TTF-1 immunhistochemisch dargestellt. In einem Fall konnte bei nicht archiviertem Tumorgewebe keine zusätzliche Färbung zu den drei Marker vorgenommen werden. Eine Positivität für GCDFP-15 und Mammaglobin zeigte sich in sechs der 10 Fälle (Abbildung 8 und 9). Bei zwei Patientinnen konnte ausschließlich eine Positivität für GCDFP-15 und nicht für Mammaglobin nachgewiesen werden. 20% der Tumoren waren negativ für beide mammären Marker. Der Nachweis des Thyroidalen Transkriptionsfaktor 1 (TTF-1) gelang in keinem Fall des untersuchten Patientenkollektivs (Abbildung 10). Die Tabelle 4 gibt zusammenfassend einen Gesamtüberblick über das immunhistochemische Profil der beschriebenen Fälle (Seite 35).

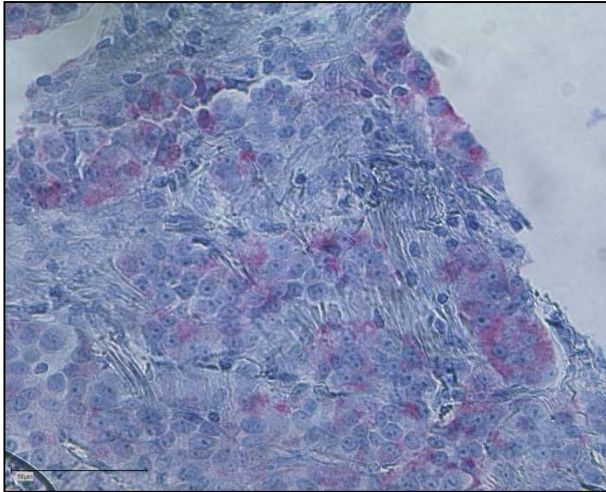


Abbildung 8 Positivität für GCDFP-15, 40 fache Vergrößerung

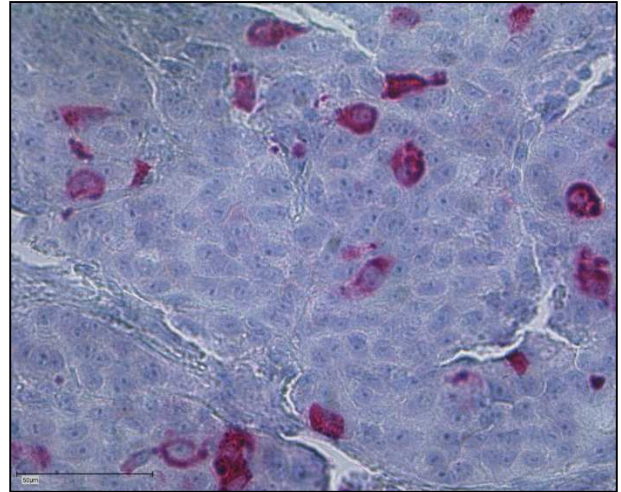


Abbildung 9 Positivität für Mammaglobin, 40 fache Vergrößerung

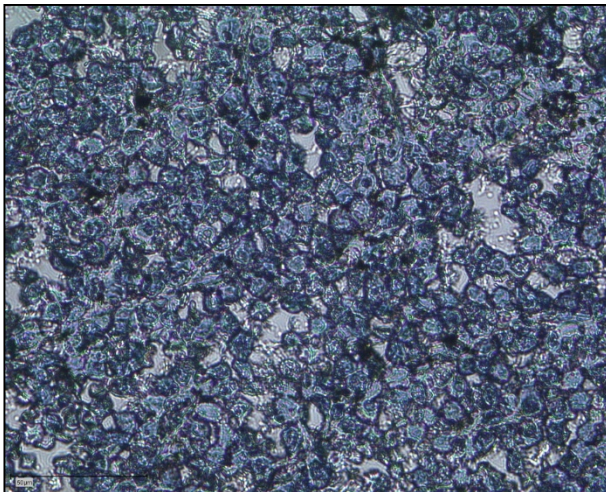


Abbildung 10 Negativität für TTF-1, 40 fache Vergrößerung

Tabelle 4 Immunhistochemisches Profil der Neuroendokrinen Karzinome der Brust

Pat.	ER (%)	PR (%)	MIB-1 (%)	HER2 /neu	Synapto.	Chromo. A	GCDFP -15	Mamma	TTF-1
Fall 1	100	60	10	0	pos	pos	pos	pos	neg
Fall 2	100	100	8	0	pos	pos	pos	pos	neg
Fall 3	100	80	5	0	pos	pos	pos	pos	neg
Fall 4	85	5	9	1+	pos	pos	pos	neg	neg
Fall 5	80	80	20	0	pos	pos	neg	neg	neg
Fall 6	90	90	40	3+	pos	neg	x	x	x
Fall 7	80	10	2	0	neg	pos	pos	pos	neg
Fall 8	80	60	x	0	pos	pos	pos	pos	neg
Fall 9	80	50	x	1+	pos	pos	neg	neg	neg
Fall 10	80	80	5	0	pos	neg	pos	pos	neg
Fall 11	80	0	5	0	pos	neg	pos	neg	neg

Pat.: Patientin, ER: Östrogenrezeptor, PR: Progesteronrezeptor, Synapto: Synaptophysin, Chromo. A: Chromogranin A, Mamma: Mammaglobin, pos: Positivität, neg: Negativität, x: keine Daten vorliegend

Zum Schluss wurden die histologischen Präparate hinsichtlich einer vorliegenden in situ Komponente untersucht. Insgesamt konnte nur in zwei Fällen eine duktales in situ Komponente dargestellt werden.

Nach Erstellung des kompletten histopathologischen Befundes wurden die vorliegenden Patientenfälle in der Tumorkonferenz der Charité zusammenfassend vorgestellt und im Konsens die weiterführende Therapie festgelegt. Nach erfolgter brusterhaltender Therapie wurde den betroffenen Frauen eine adjuvante Radiatio empfohlen. Ebenso erhielt eine weitere Patientin, mit Zustand nach Ablatio mammae und positivem Lymphknotenbefall die Empfehlung zur Radiatio. Neun Patientinnen wurde eine weiterführende antihormonelle Therapie mit unterschiedlichen Angriffspunkten empfohlen. In fünf Fällen wurde diese Therapie mit Tamoxifen begonnen und

bei vier der fünf Frauen nach 2 Jahren auf einen Aromatasehemmer umgestellt. Die anderen vier Frauen erhielten als anschließende Therapie die alleinige Gabe eines Aromatasehemmers ohne vorherige Einnahme eines Antiöstrogens. Die Patientin mit dem Thoraxwandrezidiv erhielt zudem die anschließende Chemotherapie mit Fulvestrant einmal monatlich intramuskulär. Wie bereits weiter oben beschrieben bekam die Patientin mit dem hepatogen metastasierten Mammakarzinom eine Chemotherapie sowie Radiatio der ossären Metastasen, ohne weiterführende antihormonelle Therapie. Ebenso wurde im letzten Fall bei Zustand nach palliativer Ablatio mammae sowie vorliegender Komorbiditäten und des Patientenalters auf eine Therapie mit Tamoxifen oder eines Aromatasehemmers verzichtet.

Die anschließende Betreuung der Patientinnen erfolgte teils durch die ambulanten Gynäkologen und Allgemeinmediziner sowie das Brustzentrum der Charité Berlin, Campus Mitte, wo sich einige Frauen in regelmäßigen Abständen zur Verlaufskontrolle wieder vorstellten. Trotz Durchsuchen der digitalen Patientenakten sowie Kontaktaufnahme mit den in den Akten vermerkten ambulanten Ärzten konnten zu vier der 11 Fälle keine Aussagen bezüglich des weiteren Überlebens sowie der Rezidivsituation eruiert werden. Hierbei handelt es sich zum einen um die Patientin mit dem ulzerierten, ausschließlich stanziobioptisch gesicherten Mammakarzinom unter palliativer Therapie mit Femara sowie um die Patientin mit dem hepatogen und ossär metastasierten Neuroendokrinen Karzinoms der Brust unter laufender Chemotherapie. Bei den anderen beiden Patientinnen konnten im Fall des Throaxwandrezidives keine Daten bezüglich des Outcomes erhoben sowie im Fall Nummer sieben. In zwei Fällen konnte über die niedergelassenen Gynäkologen ein rezidivfreies Intervall von sechs Jahren (72 Monate) sowie von acht Jahren (100 Monate) ermittelt werden. Über die Daten des Brustzentrums zeigten sich bei zwei Frauen ein Zeitraum von 11 Monaten sowie 19 Monaten ohne Nachweis eines Rezidivs. Ebenso konnte über weitere Datenbanken ein weiteres Überleben dieser Frauen für vier und fünf Jahre, jedoch ohne Angaben eines Rezidivereignisses, dargestellt werden. Im Fall der Patientin mit der palliativen Ablatio mammae bei pulmonal metastasierten Karzinom der Brust, konnte ebenso über digitale Patientendaten ein Krankenhausaufenthalt vier Jahre nach operativer Therapie ohne Hinweis auf Progress des Befundes eruiert werden. Zwei Frauen aus dem Patientenkollektiv sind innerhalb von zwei Jahren nach Erstdiagnose verstorben. Bezüglich der Todesursache konnte in einem Fall eine kardiovaskuläre Ursache ohne den Nachweis eines Rezidivs nach 2 Jahren erhoben werden. Im zweiten Fall ließ sich keine Ursache nachverfolgen.

4.2 Ergebnisse der extramammären neuroendokrinen Karzinome mit Metastasierung in die Brust

Neben dem Patientenkollektiv mit einem primären Neuroendokrinen Karzinom der Brust, konnten im untersuchten Zeitraum zwei weitere Patientinnen mit einer neuroendokrinen Neoplasie in der Mamma generiert werden. Bei diesen Frauen zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnose ein neuroendokrines Malignom anderer Lokalisation mit Metastasierung in die Brust. Folgend werden beide Fälle im Sinne einer Falldarstellung vorgestellt und ausgewertet. Im ersten Fall kam es zur Zuweisung durch den niedergelassenen Facharzt mit ambulanter radiologischer Darstellung suspekter Herde im Bereich beider Mammæ. Es lag bei Erstkontakt keine Kenntnis über die primäre extramammäre Lokalisation vor, so dass bei Vorstellung im Brustzentrum der Charité Berlin, Campus Mitte zunächst von einer primären Läsion der Brust ausgegangen wurde und entsprechend zunächst diagnostische und therapeutische Interventionen entsprechend des Brustbefundes eingeleitet wurden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnosen war diese Patientin 54 Jahre alt. Bei unvollständig vorliegenden Datensätzen konnten retrospektiv nur wenige anamnestische Befunde bezüglich des hormonellen Status, Nebenerkrankungen sowie Familienanamnese erhoben werden. In der Eigenanamnese zeigte sich die Patientin als Nulligravida mit Zustand nach Hysterektomie ohne Vermerk des Grundes. In der weiterführenden Diagnostik erfolgte neben der mammographischen Darstellung, die sonographische Beurteilung der vorliegenden Befunde. In der Mammographie zeigte sich beidseits eine grobknotig angeordnete Parenchymstruktur. Im Bereich der rechten Mamma präsentierte sich der Herd als ovalärer, glatt begrenzter, parenchymisodenser Rundherd. Links war die Darstellung eines rundlichen, glatt begrenzten Befundes in der Mammographie beschrieben. Sonographisch wurde rechts ein komprimierbarer ovalärer, echoarmer Herd mit bilateraler Schallauslöschung sowie zentraler Schallverstärkung dargestellt. Auf der linken Seite konnte dem Ultraschallbefund ein rundlich erscheinender, glatt begrenzter, echofreier Rundherd entnommen werden. Zusammenfassend stellte sich unter Beachtung des Mammographieergebnisses sowie des Ultraschallbefundes auf der rechten Seite ein zystischer Befund mit eingedickter Flüssigkeit sowie links eine unkomplizierte Zyste dar. Zur histologischen Materialgewinnung wurde eine diagnostische Gewebeentnahme links (Mamma - DE) mit Schnellschnittuntersuchung durchgeführt. Bei Darstellung einer infiltrativen epithelialen Neoplasie links und tumorfreien Resektionsrändern wurde anschließend die Sentinellymphonodektomie links durchgeführt. Auf der rechten Seite erfolgte ebenfalls die Tumorresektion mit Entfernung des Sentinellymphknotens. Histopathologisch präsentierten sich

die Neoplasien mit überwiegend soliden und trabekulären Zellverbänden. Reife Tubuli konnten nicht dargestellt werden. Die Zellen imponierten vor allem unimorph mit vergrößerten Zellkernen und vergrößertem Chromatin. Das Zytoplasma stellte sich granulär dar. Insgesamt konnten links keine Mitosen und rechts zwei Mitosen auf 10 HPF aufgezeigt werden. Entsprechend des histopathologischen Befund ergab sich in der Betrachtung des TNM Stadiums sowie des Grading im Bereich der linken Mamma ein pT2 pN0 G2 R0 V0 L0 sowie rechts ein pT1b pN0 G2 V0 L0. Anschließend erfolgte die immunhistochemische Aufarbeitung des entnommenen Gewebes. In beiden Proben konnte keine Expression für Östrogen- und Progesteronrezeptor sowie HER-2/neu dargestellt werden. Die Wachstumsrate MIB-1 zeigte sich mit 3% in beiden Herden. Es konnte eine kräftige Expression von Synaptophysin und eine herdförmige Darstellung von Chromogranin A aufgezeigt werden. Folglich des komplett vorliegenden histopathologischen Befundes und Diagnose eines bifokalen neuroendokrinen Karzinoms mit entsprechendem immunhistochemischen Profil erfolgte durch Empfehlung des Tumorboardes der klinischen Ausschluss eines extramammären neuroendokrinen Karzinoms. Zur Fokussuche wurde im beschriebenen Fall ein DOTA-TOC-PET durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine Anreicherung im Bereich des terminalen Ileums sowie Verdacht auf lymphogene Metastasierung abdominal, supraklavikulär, retrosternal sowie präkordial. Es erfolgte die Allgemeinchirurgische Vorstellung und im Verlauf operative Intervention mit Entfernung der Gallenblase sowie eine Ileozökalresektion. Histologisch erfolgte die Darstellung eines soliden, alle Wandschichten infiltrierenden Tumors im Bereich des terminalen Ileums mit Nervenscheideneinbrüchen und lymphogener Metastasierung. Ähnlich dem histologischen Befund aus der Mamma präsentierten sich in Nestern gelagerte Tumorzellen mit vergrößertem Zellkern, scholligem Chromatin und schwach eosinophiles Zytoplasma. Bis zu zwei Mitosen auf 10 HPF konnten dargestellt werden. Das vorliegende TNM Stadium ergab ein pT3 pN1 (6/21) pM1 G2 R1 L0 V0. Immunhistochemisch konnte eine kräftige Expression von Synaptophysin sowie schwache Positivität für Chromogranin A dargestellt werden. Die Proliferationsfraktion konnte mit 6% nachgewiesen werden. Abschließend aller Befund ergab sich so ein mäßig differenziertes primäres neuroendokrines Karzinom im terminalen Ileum mit lymphogener Metastasierung sowie metastatischer Absiedlung in der Brust.

Im zweiten Fall erfolgte die Zuweisung der Patientin von extern bei bereits bekanntem extramammären neuroendokrinen Tumor im Bereich des Ileums. Durch eine Somatostatin-Rezeptorzintigraphie konnte eine Nuklidanreicherung infraklavikulär rechts, im rechten Vorhof sowie des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, rechts iliacal, paravesical sowie intramammär links

dargestellt werden. Zur weiterführenden Diagnostik wurde die Patientin nach Erhalt des radiologischen Befundes der durchgeführten Szintigrafie im Brustzentrum der Charité, Campus Mitte vorstellig. Zum Zeitpunkt des Erstkontaktes war die Patientin 44 Jahre. Anamnestisch ließen sich ähnlich dem ersten Fall nur wenige Daten erheben. Es zeigte sich insgesamt eine unauffällig Anamnese ohne hormonelle Substitution. Ebenso wurde eine familiäre Mammakarzinombelastung verneint. Inspektorisch und palpatorisch wurde ein unauffälliger Befund beider Mammae erhoben. Die Darstellung eines Retraktionsphänomens oder anderer äußerlicher Veränderung der Brust fanden sich nicht. Ebenso konnten kein pathologischer axillärer Tastbefund erhoben werden. Anschließend erfolgte zur diagnostischen Sicherung des beschriebenen Befund links mammär, die Mammographie sowie Sonographie der Brust. Mammographische kam zur Darstellung eines unklar soliden, suspekten Herdbefund links zentral von etwa 13 mm Durchmesser. Es konnte kein Nachweis von polymorphen, suspekten Mikroverkalkungen geführt werden. In der Sonographie konnte eine scharf begrenzte, inhomogene und echoreiche Läsion mit dorsaler Schallverstärkung aufgezeigt werden. Eine axilläre Lymphknotenbeteiligung wurde nicht dargestellt. Anschließend wurde die Ultraschallgestützte stanziobiopsische Sicherung des linksseitigen Befundes der Mamma mit nachfolgender histologischer Aufarbeitung des Gewebes durchgeführt. Dem histopathologischen Befund der Stanzyylinder konnte ein solides nestförmiges Wachstum der Tumordinfiltrate entnommen werden. Die Zellkerne zeigten sich ovalär und isomorph mit feingranulärem Zytoplasma. Insgesamt kam es zur Darstellung von drei Mitosen auf 10 HPF sowie eine Positivität für den Östrogenrezeptor in 15% sowie eine Negativität für den Progesteronrezeptor und HER2/neu. Nach immunhistochemischer Nachbestimmung von Chromogranin A und Synaptophysin, mit diffuser Expression beider Marker sowie Nachweis eines Ki-67 Proliferationsindex von 3%, bestätigte sich der Befund eines hoch differenzierten extramammären neuroendokrinen Tumor in der Brust. Die anschließende Betreuung und Behandlung der Patientin erfolgte durch ein externes Ärzteforum. Gleich den Fällen der primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma erfolgte nachträglich die immunhistochemische Färbung für GCDFP-15, Mammaglobin und TTF-1. Hierbei zeigte sich in beiden Fällen eine Negativität für alle drei Marker (Abbildung 11 und 12).

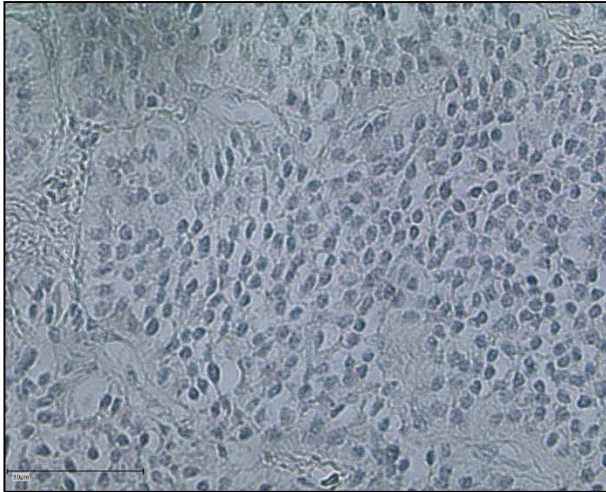


Abbildung 11 Negativität für GCDFP-15, 40 fache Vergrößerung

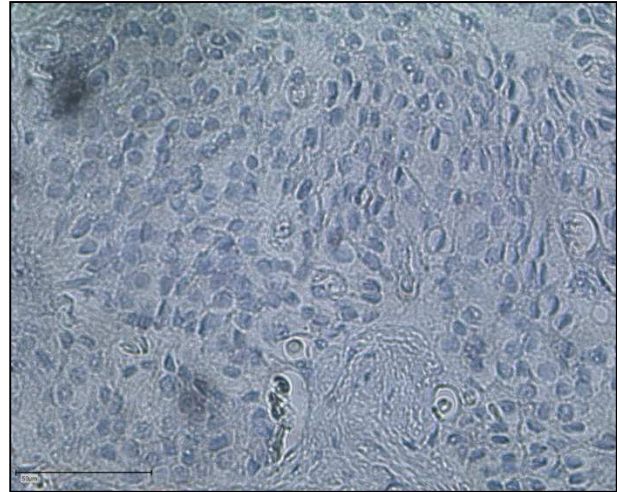


Abbildung 12 Negativität für Mammaglobin, 40 fache Vergrößerung

4.3 Ergebnisse des Vergleichskollektivs

Das aus 99 Patienten bestehende Vergleichskollektiv wurde innerhalb eines Zeitraumes von 24 Jahren zusammengestellt. In der Geschlechterverteilung zeigte sich eine geringgradige männliche Mehrheit, mit 51 Patienten. Wie bereits weiter oben beschrieben zeigte sich in der Lokalisation der neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren in 47 Fällen eine Lokalisation im oberen Anteil des Magen-Darm Traktes, sowie in den verbliebenen Fällen eine Präsentation innerhalb des mittleren gastroenteropankreatischen Systems. Eine geschlechtsspezifische Verteilung der Neoplasien innerhalb des oberen und mittleren GEP Systems konnte nicht nachgewiesen werden. In der genauen Aufschlüsselung zeigte sich in sechs Fällen ein Ursprung im Magen, bei 31 Patienten ein Prozess im Duodenum, drei pankreatische Tumore sowie in 50 Fällen einen jejunalen oder ilealen Ausgangsort. Das mittlere Erkrankungsalter der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor im oberen Anteil lag bei 53 Jahren. Innerhalb der 52 Patienten mit einem malignen Prozess im mittleren Bezirk konnte ein mittleres Erkrankungsalter von 58,2 Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt werden. Nach histopathologischer Aufarbeitung der entnommenen Präparate erfolgte das Staging und die Graduierung der Tumore entsprechend der Leitlinien [52, 53]. In acht Fällen zeigte sich ein Stadium T1 und bei 23 Patienten T2. Ein Stadium T3 wurde in 26 Fällen vergeben sowie bei 33 Tumoren wurde sogar ein T4 Stadium deklariert. 61 Patienten zeigten einen nodalen Befall sowie konnte eine Fernmetastasierung in 52 Fällen nachgewiesen werden. In der Betrachtung des Grading ließ sich in 24 Fällen ein G1 Tumor darstellen sowie 37 neuroendokrine Prozesse des

gastroenteropankreatischen Systems waren G2. Sechs der Patienten erkrankten an einem G3 Tumor. Die vorliegenden zur Verfügung gestellten Datensätzen zeigten sich jedoch nicht vollständig. In der Betrachtung des immunhistochemischen Profils konnte in allen Fällen eine Positivität für Chromogranin A und Synaptophysin aufgezeigt werden. Eine Darstellung des Östrogen - oder Progesteronrezeptors erfolgte nicht. Ebenso konnte retrospektiv keine Aussage bezüglich der Wachstumsfraktion, über die Darstellung von Ki-67 eruiert werden. Bezüglich des Nachweises von GCDFP-15, Mammaglobin und TTF-1 wurde bei allen neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Traktes ein negatives Ergebnis erzielt.

5. Diskussion

Neuroendokrine Tumore der Mamma zählen zu den selten Entitäten der Brustneoplasien und können sich als primäre mammäre Läsion oder als metastatische Absiedlung eines neuroendokrinen Tumors anderer Lokalisation präsentieren. Mit Deklaration der WHO Kriterien von 2003 wurden für den primären NET der Brust erstmalig spezifische Eigenschaften und diagnostische Aspekte festgelegt [1]. Umso wichtiger erscheint es, Informationen und Gesichtspunkte für ein so seltenes Malignom zusammen zu tragen und zukunftsorientierende Schlussfolgerungen vor allem in der Betrachtung des therapeutischen Ansatzes zu treffen. In der vorhandenen Literatur finden sich vor allem Fallberichte und insgesamt nur wenige Publikationen mit einer größeren Fallzahl. Ebenso stützen sich die Auswertungen zu meist auf punktuelle Eigenschaften des Neuroendokrinen Karzinoms mit zum Beispiel Darstellung des radiologischen Befundes oder der histologischen Präsentation. Einen zusammenfassenden Überblick über diese Entität mit Vorstellung aller entsprechend wichtigen Daten bezüglich Vorkommen, Diagnostik, Histologie, Therapie und Prognose finden sich für eine größere Anzahl an Patienten nur in wenigen Ausführungen. Augenmerk sollte des Weiteren auf die Unterscheidung zwischen primärer Läsion der Mamma und neuroendokriner Metastase in der Brust gelegt werden, da eine Metastasierung durch einen extramammären neuroendokrinen Tumor in die Brust häufiger vorkommt als bisher angenommen wurde [55].

Primäre Neuroendokrine Karzinome der Mamma treten zumeist im 60. und 70. Lebensjahr und somit durchschnittlich 10 Jahre später als mammär metastasierte neuroendokrine Neoplasie anderer Lokalisationen auf [19]. Auch in den betrachteten Patientenkollektiven kann diese Altersdiskrepanz bei Erstdiagnose bestätigt werden. Es zeigte sich ein mittleres Erkrankungsalter für den primären NET der Mamma von 67 Jahren gegenüber den Patientinnen mit einer Metastase in der Mamma von 49 Jahren. Untermuert werden diese Angaben in der Betrachtung des Vergleichkollektivs mit Auftreten einer neuroendokrinen Neoplasie im GEP System innerhalb der 5. Dekade. Folge dessen kann ein erster Hinweis für die Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase das Ersterkrankungsalter liefern. Jedoch sollte dies nur als Anhaltspunkt genutzt werden, da beide Formen der neuroendokrinen Neoplasien sowohl in früheren oder späteren Lebensjahren auftreten können.

Ähnlich den herkömmlichen Karzinomen der Mamma präsentierten sich die primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma im betrachteten Patientenkollektiv in der Mehrzahl mit

einer palpablen Läsion in der Brust. Ebenso konnten teilweise äußerlich sichtbare Veränderungen der Mamma nachgewiesen werden. In der Betrachtung der beiden Patientinnen mit einer Metastase konnte bei einer Frau ebenso als primäres Ereignis ein Knoten im Bereich der Mamma getastet werden. Durch Examination der Mamma kann folglich keine Unterscheidung zwischen Primarius oder Metastase getroffen werden, da sich beide Läsionen in gleicher Weise präsentieren können. Hinweis auf eine extramammäre neuroendokrine Neoplasie kann eine gezielte Anamnese bezüglich Symptome eines vorliegenden Karzinoidsyndroms (abdominale Beschwerden, fazialer Flush, Diarrhoe) geben. Dessen Fehlen schließt jedoch eine mammäre Metastasierung eines neuroendokrinen Karzinoms anderer Lokalisation nicht aus [19, 28]. Zum weiteren diagnostischen Management wurden beide Patientengruppen einer mammographischen und sonographischen Untersuchung zugeführt. Zusammenfassend lässt sich für das primäre Neuroendokrine Karzinom sonographisch ein echoarmer, inhomogener und solider Bezirk mit teilweise unscharfer und unregelmäßiger Berandung feststellen. In der Mammographie präsentierten sich diese Neoplasien als unscharf begrenzte, hyperdense, solide Rundherde mit teils streifigen Veränderungen. Gegenüberstellend präsentierten sich die Metastasen zum einen als zystische Befunde und im zweiten Fall, ähnlich den primären Neuroendokrinen Karzinomen der Mamma, als solide Veränderung mit scharfer Begrenzung, inhomogener, echoreicher Struktur. Entsprechend der Literaturswertung können für das vorliegende Kollektiv des primären Neuroendokrine Karzinom teils übereinstimmende Daten gegenüber den Auswertungen von Günhan-Bilgen oder der Arbeitsgruppe um Park dargestellt werden [16, 18]. In den radiologischen Berichten des Patientenkollektivs finden sich jedoch teilweise Makroverkalkungen oder grobschollige Verkalkungen, welche in der Publikation von Park eher eine Seltenheit darstellen und als untypisch für diese Entität dargestellt werden [16, 18]. Insgesamt muss festgehalten werden, dass eine Differenzierung durch die radiologische Präsentation zwischen Primarius oder Metastase nur erschwert gelingt, da beide Läsionen sich mit gleichen Erscheinungsbildern präsentieren können. Zudem ist eine Abgrenzung zu herkömmlichen invasiven Karzinom der Mamma oder gar benigner Befunde wie zum Beispiel zystischen Läsionen oder Fibroadenomen erschwert [19]. Zur weiterführenden Diagnosesicherung sollte vor Einleitung einer Therapie eine stanzytische Sicherung erfolgen. Jedoch muss einschränkend erwähnt werden, dass im beschriebenen Patientenkollektiv lediglich in drei Fällen des Patientenkollektivs mit einer primären Neuroendokrinen Läsion der Mamma, durch die histologische Aufarbeitung der Stanzyylinder eine neuroendokrine Differenzierung diagnostiziert wurde und in den anderen vier Fällen von einem herkömmlichen invasiven Karzinom der Mamma ausgegangen wurde. Vielmehr muss durch das geübte Auge der Pathologen bei mikroskopischem Anhalt für ein neuroendokrines

Wachstumsmuster anschließend zunächst eine weiterführende immunhistochemische Aufarbeitung angeschlossen werden, bevor eine endgültige Therapie eingeleitet wird. Neben der klinischen und radiologischen Präsentation dieser Neoplasie galt es vor allem, die histologischen Möglichkeiten einer Unterscheidung zwischen Primarius oder Metastase aufzuzeigen und als ergänzende Untersuchungsmöglichkeit einzuschließen.

Alle in die Studie eingeschlossenen primären Neuroendokrinen Karzinome präsentierten sich als solide neuroendokrine Karzinome (gut differenzierte Neuroendokrine Karzinome, WHO 2012) der Mamma [10]. Die Läsionen präsentierten sich mikroskopisch mit den typischen Erscheinungsbildern der neuroendokrinen Neoplasie (Abbildung 13). Gegenüberstellend zeigten sich die mammär metastasieren Karzinome anderer Lokalisation ebenfalls mit soliden und trabekulären Tumorzellverbänden (Abbildung 14).

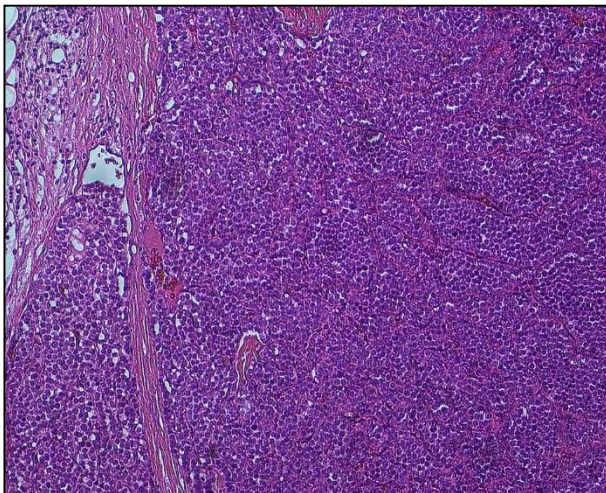


Abbildung 13 Wachstumsstruktur eines primären NET der Mamma, 40 fache Vergrößerung

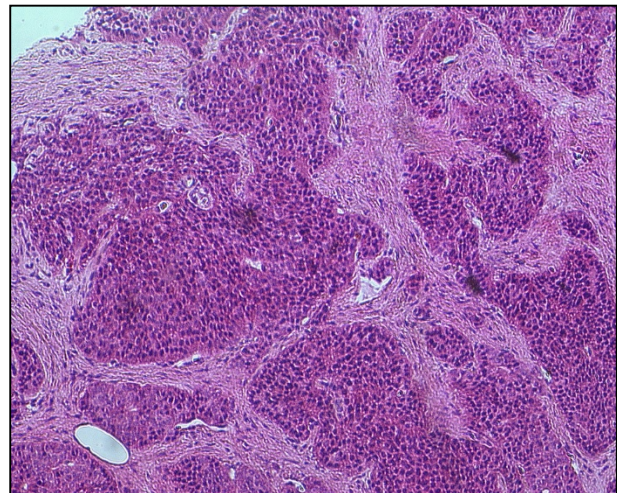


Abbildung 14 Wachstumsstruktur einer neuroendokrinen Metastase in der Brust, 40 fache Vergrößerung

Zum Nachweis einer neuroendokrinen Charakteristik wurde Chromogranin A und Synaptophysin als neuroendokrine Marker eingesetzt. In sieben der 11 Fälle waren beide Marker in über 50% der Tumorzellen positiv. In den verbliebenen vier Gewebeproben war zumindest einer dieser beiden Marker in über der Hälfte der Zellen positiv. In der Gruppe mit mammär metastasierten neuroendokrinen Tumoren konnte in beiden Fällen ebenfalls eine starke Positivität für Chromogranin A und Synaptophysin dargestellt werden. Ebenso zeigten die

gastroenteropankreatischen Neoplasien der Vergleichsgruppe für Chromogranin A und Synaptophysin eine starke Expression. Sowohl primäre Läsionen der Mamma als auch neuroendokrine Metastasen in der Brust zeigen eine starke Expression dieser beiden Marker und folglich dient dessen Nachweis nicht zur Differenzierung zwischen beiden malignen Geschehen in der Mamma [55]. In der Betrachtung der Proliferationsfraktion (MIB-1), gemessen an der prozentualen Darstellung des Ki-67 Antigens, konnte für den Primarius eine höhere Proliferationsfraktion mit durchschnittlich 11,5% im Vergleich zur Metastase mit 3% dargestellt werden. Es muss jedoch kritisch bemerkt werden, dass auf Grund der zu kleinen Fallzahl eine statistisch signifikante Aussage diesbezüglich nicht getroffen werden kann. Jedoch zeigen sich in der Publikation von López-Bonet zu dieser Untersuchung ähnliche Proliferationsraten für das primäre Neuroendokrine Karzinom der Mamma [15]. Innerhalb des betrachteten Patientenkollektivs konnte eine Schwankungsbreite von 1% bis 40% für die Wachstumsfraktion dargestellt werden. Ein hoher prozentualer Anteil von Ki-67 ist kein Beweis für eine primäre mammäre Läsion, da vor allem schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome anderer Lokalisation mit hoher Proliferationstendenz metastatische Absiedlungen in der Brust aufzeigen können [55]. In der Vergleichsgruppe der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Karzinome konnte für Tumore aus dem oberen Anteil des Gastrointestinaltraktes eine durchschnittliche Proliferationsfraktion von 11% dargestellt werden und aus dem mittleren Bereich einen durchschnittlichen Anteil von Ki-67 von 5% [54]. Weiterführende immunhistochemische Darstellung fanden Östrogen- und Progesteronrezeptor sowie die Präsentation von HER2/neu. Alle primären neuroendokrinen Malignome der Brust zeigten eine starke Positivität für den Östrogenrezeptor sowie in zehn Fällen einen positiven Nachweis für PR. Im Kollektiv des mammär metastasierten neuroendokrinen Tumors konnte in einer Gewebprobe eine geringe Positivität für ER nachgewiesen werden. Eine Expression des Progesteronrezeptors fand sich nicht. Entsprechend den vorliegenden Daten sowie der Literatur ist eine Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase anhand des Nachweises für ER und PR nicht möglich, da auch eine Positivität in der metastatischen Absiedlung für diese Marker möglich erscheint. Dies wird untermauert durch die Arbeit von Upalakalin oder Perry et al., welche ebenfalls in ihrer Darstellung eine Positivität für ER und PR in mammär metastasierten neuroendokrinen Karzinomen anderer Lokalisation darstellen konnten [19, 35]. Jedoch zeigen sich die meisten neuroendokrinen Neoplasien der Mamma mit einer starken Expression für mindestens einen dieser beiden Marker. In den meisten Fällen von neuroendokrinen Brustmetastasen kann eine Negativität für ER und PR dargestellt werden, so dass mit Darstellung des Östrogen- und Progesteronrezeptors ein erster Hinweis auf die primäre Läsion gegeben werden kann [53].

Bezüglich des HER2/neu Rezeptors bringen dessen Positivität ebenso keinen Hinweis für die Unterscheidung dieser beiden Neoplasien, da sowohl ein positiver Nachweis für diesen Marker in einem in die Brust metastasiertem NET nachgewiesen wurde, sowie die meisten primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma, ähnlich den herkömmlichen invasiven Tumoren der Mamma, eine Negativität für HER2/neu zeigen [35]. Auch im betrachteten Patientenkollektiv konnte in 73% eine Negativität für HER2/neu nachgewiesen werden. Studien zeigen in lediglich 15% eine Genamplifikation und entsprechende Korrelation zur Proteinexpression von HER2/neu, innerhalb herkömmlicher Mammakarzinome [2]. Zusammenfassend lässt sich bis dato festhalten, dass eine Unterscheidung zwischen Primarius oder Metastase, anhand des mikroskopischen Bildes, der üblichen histopathologischen Marker des Mammakarzinoms sowie der Expression von Chromogranin A und Synaptophysin, nicht möglich ist (Abbildung 13 und 14). Entsprechend müssen in die Diagnostik weiterführende Marker zur Differenzierung eingeschlossen werden.

Zum Nachweis einer primären mammären Läsion wurde entsprechend den pathologischen Empfehlungen die beiden spezifischen Marker GCDFP-15 und Mammaglobin betrachtet. In acht Fällen konnte eine Positivität für GCDFP-15 dargestellt werden. Sechs der 11 Gewebeproben zeigten eine Anfärbbarkeit für Mammaglobin, wobei in allen dieser sechs Proben eine positive Korrelation zu GCDFP-15 darstellbar war. In einem Fall konnte bei fehlendem Präparat keine Bestimmung für diese Marker erhoben werden. In zwei Fällen wurde eine Negativität für diese Mamma spezifischen Marker erhoben, auch konnte bei diesen Präparaten keine in situ Komponente dargestellt werden. In der weiterführenden Diagnostik ergab sich jedoch kein Anhalt für einen extramammären Tumor bei diesen beiden Patientinnen, so dass von einer primären Läsion der Mamma ausgegangen wurde. Innerhalb des Patientenkollektivs mit mammärer neuroendokriner Metastase waren beide Marker negativ. Ebenso konnte GCDFP-15 und Mammaglobin in der Vergleichsgruppe der gastroenteropankreatischen Tumore nicht nachgewiesen werden. Neuere Arbeiten untermauern ebenfalls die Gewebsspezifität dieser beiden Marker und zeigten eine Negativität für GCDFP-15 und Mammaglobin innerhalb der in die Brust metastasierten neuroendokrinen Tumoren anderer Lokalisation, und deklarieren infolge dessen bei Positivität einen primären mammären Ursprung [35, 38]. Weiterführend wurde in die Diagnostik als Vergleichsparameter TTF-1 eingeschlossen. Alle primären NET der Brust wiesen eine Negativität für diesen Marker auf. Auch im untersuchten Vergleichskollektiv sowie der Gruppe der Patientinnen mit einer neuroendokrinen Metastase in der Brust zeigte sich keine Expression für TTF-1. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei Positivität für GCDFP-15 und/oder Mammaglobin, dem Fehlen von TTF-1 oder dem Nachweis einer in situ Komponente

ein primäres Neuroendokrines Karzinom der Mamma vorliegend ist. Entsprechend sollte bei dem Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie in der durchgeführten Stanzbiopsie mit Darstellung eines spezifischen Wachstumsverhaltens, entsprechende immunhistochemische Marker in die Aufarbeitung der Stanzzyylinder eingeschlossen werden, so dass vor Durchführung einer gezielten Therapie die Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase gelingt. Diese Differenzierung ist entscheidend für die anschließende zumeist primäre operativ geführte Therapie. Ein zu aggressives operatives Vorgehen bei neuroendokrinen Brustmetastasen sollte dringend vermeiden werden und lediglich eine Entfernung der metastatischen Läsion in der Brust zur Tumorreduktion zur Folge haben. In der Literatur finden sich immer wieder Fälle von fehldiagnostizierten Befunden mit anschließender Ablatio mammae sowie teilweise der primären malignen Läsion der Mamma ein unterschiedliches operatives Vorgehen gewählt. Hierbei entscheidend ist, gleich herkömmlichen Karzinomen der Mamma, neben Alter und Komorbiditäten, Größe der Tumormasse sowie Stadium der Läsion. Bei brusterhaltender Therapie sollte sich adjuvant eine Radiatio anschließen. Einen positiven Einfluss auf das Outcome wird für diesen Therapiezeitpunkt, trotz fehlender statistischer Signifikanz, angenommen [19, 43]. Bezüglich eines chemotherapeutischen Vorgehens, neoadjuvant oder adjuvant, finden sich in der Literatur nur unzureichende Aussagen und deren Nutzen ist im Rahmen einer neuroendokrinen Neoplasie der Mamma unbekannt und strittig [38]. Spezifische chemotherapeutische Regime finden sich nicht, so dass bei Einsatz von Chemotherapeutika die bereits für herkömmliche Mammakarzinome bekannten Regime ihre Anwendung finden. Des Weiteren können zytotoxische Substanzen, welche im Rahmen einer Chemotherapie für das kleinzellige Bronchialkarzinom zum Einsatz kommen, verwendet werden [56]. Innerhalb des betrachteten Patientenkollektivs erfolgte in zwei Fällen eine chemotherapeutische Behandlung. In einem Fall bei einem ausgeprägten T4 Tumor, neoadjuvant mit Epirubicin und Cyclophosphamid, jedoch ohne großen therapeutischen Effekt. Im zweiten Fall erfolgte der Einsatz im Rahmen eines metastatischen Progresses nach bereits erfolgter therapeutischer zurückliegender Intervention. In beiden Fällen wurde Chemotherapeutika aus Regimen für herkömmlicher invasive Karzinome der Mamma eingesetzt. Da die meisten primären Neuroendokrinen Karzinome der Mamma eine Positivität für ER und PR aufweisen, sind sie einer anschließenden antihormonellen Therapie zugänglich und es zeigt sich ein positiver Einfluss auf das Langzeitüberleben [43]. Auch im untersuchten Patientenkollektiv kam eine antihormonelle Therapie in der Mehrzahl der Patienten zum Einsatz.

Im Falle einer Metastasierung eines neuroendokrinen Karzinoms anderer Lokalisation der Brust sollte die Therapieoption des primären Tumors im Fokus stehen und lediglich eine Entfernung der

metastatischen Läsion durchgeführt werden [55]. Auch im beschriebenen Fall mit Metastasierung in die Brust erfolgte die ausschließliche Entfernung der Tumormasse und nach weiterführender Diagnostik das operative Management entsprechend der Primärläsion.

Prognostische Aspekte für das Neuroendokrine Mammakarzinom richten sich, ähnlich den herkömmlichen Karzinomen der Mamma, vor allem nach Größe der tumorösen Läsion, Lymphknotenstatus sowie der Proliferationsfraktion (Ki-67) [57]. Des Weiteren spielen Alter der Patienten, Grading des Tumors sowie Expression von ER und PR eine große Rolle im Langzeitüberleben der Patienten [29, 38, 45]. Über die Aggressivität des NET der Brust herrschen in der Literatur differente Auffassungen. Die Arbeitsgruppe um Wang postulieren in ihrer Arbeit ein aggressiveres Verhalten für diese Entität der Mamma, da es sich im höheren Alter mit größeren Tumorausdehnung sowie höherem histologischen Grad gegenüber herkömmlichen Neoplasien der Mamma präsentieren [29, 45]. Zudem zeigte sich ebenso in der Publikation von Wie et al. ein schlechteres Outcome für Patienten mit einem Neuroendokrinen Karzinom der Mamma im Vergleich zu Patienten mit einer herkömmlichen Neoplasie der Brust, bei gleichem Alter und gleichem Tumorstadium, so dass auch diese Arbeitsgruppe von einem schlechteren Langzeitüberleben für das Neuroendokrine Karzinom der Mamma ausgeht [43]. In der Auswertung der eigenen Daten konnte in der Mehrzahl der Patienten mit primärer Neuroendokriner Neoplasie der Mamma in der Betrachtung des Tumorgrading ein G2 Stadium dargestellt werden und sogar in einem Fall ein schlecht differenziertes Karzinom. Ausschließlich zwei Patientinnen erkrankten an einem gut differenzierten Neuroendokrinen Karzinom der Mamma. Vier Frauen zeigten eine lymphogene Metastasierung sowie in ebenso vier Fällen konnte keine Lymphknotenbeteiligung nachgewiesen werden. Jedoch muss einschränkend erwähnt werden, dass in drei Fällen keine Bestimmung des Lymphknotenstatus erfolgte, sich es jedoch in zwei Fällen um ein T4 Stadium handelte sowie im letzten Fall lediglich die palliative therapeutische Intervention erfolgte. Eine Fernmetastasierung wurde bei vier Patientinnen festgestellt. Insgesamt ergab sich in der Mehrzahl (6/11) ein Stadium T2, in drei Fällen ein Stadium T1 und wie bereits weiter oben beschrieben zweimalig T4. Insgesamt kann entsprechend festgehalten werden, dass in der Mehrheit des untersuchten Patientenkollektivs ein höheres Tumorstadium sowie eine mäßige Differenzierung zum Zeitpunkt der Diagnose vorlag und sich diese Daten mit der Arbeitsgruppe um Wang decken, jedoch auf Grund der geringen Fallzahl nur eine eingeschränkte Aussagekraft diesbezüglich vorliegt [45]. Ebenso konnte zum Zeitpunkt der Diagnose in einer hohen Anzahl an Patientinnen eine lymphogene und/oder Fernmetastasierung aufgezeigt werden.

Für das untersuchte Kollektiv ergab sich in fünf Fällen ein Langzeitüberleben von bis zu acht Jahren (4 – 8 Jahre), so dass davon auszugehen ist, dass durch die eingeleitete Therapie mit Anschluss einer antihormonellen Therapie bei zum größten Teil Positivität für ER und PR sowie negativer Expression von HER2/neu für das Neuroendokrine Karzinom der Mamma, ein positiver Einfluss auf das Langzeitüberleben ausgeübt werden kann und eine bessere Prognose, als teils postuliert, angenommen werden sollte [38].

Prognostische Faktoren für extramammäre neuroendokrine Neoplasien stellen neben Tumorgröße und Lokalisation des Tumors, ebenso lokale Invasion, Angioinvasion, Grading sowie eine Fernmetastasierung dar. Auch spielt ebenso die Proliferationsfraktion (Ki-67) eine entscheidende Rolle [8, 15]. In der Betrachtung aller Aspekte kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die Differenzierung zwischen primärem Neuroendokrinen Karzinom der Mamma und mammär metastasiertem neuroendokrinen Tumor anderer Lokalisation eine Herausforderung darstellt und durch Anamnese und radiologische Aspekte eine Unterscheidung nicht endgültig möglich ist. Ebenso kann anhand mikroskopischer Betrachtung und üblicher immunhistochemischer Färbemethoden keine eindeutige Aussage über die Zugehörigkeit der Neoplasie getroffen werden. Bei fehlender in situ Komponente gelingt mit Darstellung von gewebspezifischen Marker, wie in dieser Studie GCDFP-15 und Mammaglobin, bei positivem Nachweis für einen dieser Marker, die Deklaration zur primären Läsion der Brust. Bei negativer Expression für diese Marker sollte eine weiterführende Diagnostik und Fokussuche der Primärläsion angeschlossen werden. Kann in der angeschlossenen Diagnostik keine extramammäre Primärläsion dargestellt werden, kann es sich trotz Fehlen der gewebspezifischen Mammamarker um eine primäre Neuroendokrine Läsion der Brust handeln. Des Weiteren können weitere gewebetypischen Marker wie zum Beispiel TTF-1, zum Nachweis eines pulmonalen Ursprunges, zur Differenzierung dienen [35]. Das wichtigste Ziel für die Differenzierung ist die Vermeidung einer radikalen operativen Therapie bei vorliegendem neuroendokrinen Tumor anderer Lokalisation mit Metastasierung in die Brust und sollte als oberstes Ziel bei der Diagnostik einer solchen Läsion in der Brust gesetzt werden. Insgesamt zeigt diese Arbeit einen umfassenden Überblick über das Neuroendokrine Karzinom der Mamma als eine seltene Entität innerhalb der primären malignen Läsionen der Brust und zeigt Möglichkeiten der Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase auf. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass trotz des betrachteten Zeitraumes das untersuchte Patientenkollektiv nur eine geringe Anzahl an Fällen umfasst und ebenso nicht alle Daten im Verlauf der Auswertung eruierbar waren. Des Weiteren mangelt es an einer größeren Gruppe von Patienten mit einem neuroendokrinen metastasiertem Karzinom in der Brust und infolgedessen an einer repräsentativen

Vergleichsgruppe. Alle Daten wurden retrospektiv erhoben, so dass für weiterführende Arbeiten ein prospektives Design angenommen werden sollte. In zukünftigen Betrachtungen sollten zudem weitere gewebspezifische Marker wie zum Beispiel CDX-2, spezifisch für intestinale Tumore, in die immunhistochemische Auswertung dieser Neoplasie eingeschlossen werden. Zukunftsorientiert kann außerdem der Nachweis von Chromogranin A im Blut der Patienten als „Tumormarker“ und Verlaufparameter einen wichtigeren Aspekt in der diagnostischen Betrachtung dieser Entität spielen [10].

6. Zusammenfassung

Das primäre Neuroendokrine Karzinom der Mamma ist mit weniger als 1% eine seltene Entität der malignen Prozesse der Mamma [9, 10]. Mit Einführung eines klar definierten Terminus und Festlegung bestimmter Kriterien für diesen Tumortypus durch die WHO 2003 und der nachfolgenden Überarbeitung von 2012 wurde dieses Malignom in den Katalog der primären Mammakarzinome aufgenommen [1, 10]. Auf Grund des geringen Vorkommens und der somit nur kleinen beschriebenen Fallzahlen, lassen sich für das primäre Neuroendokrine Karzinom der Mamma nur wenige umfangreiche publizierte Daten und Auswertungen bezüglich diagnostischer, therapeutischer oder prognostischer Aspekte finden. Ein zweiter wichtiger Aspekt in der Betrachtung von neuroendokrinen Neoplasien der Mamma, ist die Metastasierung neuroendokriner Karzinome anderer Lokalisationen in die Brust. Insgesamt sind 0,2 – 1,3% aller Malignome der Brust sind metastatische Absiedlungen von Karzinomen anderer Lokalisationen, wobei 3% der Metastasen von neuroendokrinen Karzinomen aus dem Gastrointestinaltrakt stammen [2, 20, 36]. Entsprechend muss bei Feststellung einer neuroendokrinen Neoplasie innerhalb der Brust ein metastatisches Geschehen ausgeschlossen werden, um ein zu aggressives operatives Vorgehen zu vermeiden [35]. Entsprechend dieser Betrachtung wurde in dieser Arbeit ein Augenmerk zum einen auf die Darstellung des neuroendokrinen Karzinoms der Mamma, als primäre maligne Läsion der Brust gelegt, sowie Möglichkeiten zur Differenzierung zwischen primärem Malignom der Mamma und metastatischer neuroendokriner Absiedlung aufgezeigt. Gängige diagnostische Aspekte, wie die radiologische Präsentation oder das histopathologische Erscheinungsbild mit Darstellung der herkömmlichen immunhistochemischen Marker (Östrogen-, Progesteronrezeptor, HER-2/neu) sind nicht zur Differenzierung zwischen Primärium oder Metastase ausreichend [19, 28, 35]. Allein die Darstellung einer in situ Komponente lässt den Schluss einer primären Läsion der Mamma zu, ist jedoch nicht bei allen primären Läsionen der Mamma nachweisbar, so konnte dies innerhalb des betrachteten Patientenkollektivs dargestellt werden [38]. In Folge dessen bedarf es einer zusätzlichen diagnostischen Möglichkeit zur Bestätigung einer Neoplasie der Mamma. Durch Nutzung gewebsspezifischer Marker kann diese Lücke in der Differenzierung geschlossen werden. Durch die Betrachtung von GCDFP-15 und Mammaglobin, zwei mammaspezifische Marker, konnte innerhalb des Patientenkollektivs in 80% eine Positivität für mindestens einen dieser Marker dargestellt werden. Innerhalb der Patienten mit metastatischer neuroendokriner Absiedlung in der Brust sowie innerhalb des Vergleichskollektivs konnte kein Nachweis von GCDFP-15 und Mammaglobin geführt werden.

Entsprechend ist der Nachweis für eines dieser beiden mammaspezifischen immunhistochemisch darstellbaren Marker eine eindeutige Zuordnung zum primären Ursprunges in der Mamma und kann folglich das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie der Mamma ergänzen [35, 38]. Andere gewebsspezifische Marker, wie in dieser Arbeit der betrachtete pulmonaler Marker TTF-1, zeigte sich sowohl in den primären Neuroendokrinen Karzinomen der Mamma sowie in den beiden Vergleichsgruppen negativ. In Folge dessen gilt es in der Diagnostik des primären Neuroendokrinen Karzinoms der Mamma, eine mamäre Metastasierung eines neuroendokrinen extramammären Tumors unter Zuhilfenahme mammaspezifischer Marker auszuschließen und so ein tumorspezifisches therapeutisches Vorgehen einleiten zu können und somit vor allem ein zu offensives operatives Vorgehen vermeiden zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. Tavassoli FA, Devilee P, Bussolati G, Ellis IO, Schnitt SJ, Sapino A, et al. Tumours of the breast. In: Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization Classification of Tumours, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2003:32-34.
2. Colditz G, Chia KS. Invasive breast carcinoma: Introduction and general features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Vijver van de MJ, eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC, 2012:14-23.
3. Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, et al. Brustdrüse. In: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., eds. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10th ed. Berlin: Robert-Koch-Institut, 2015:74-77.
4. De Statis, Statistisches Bundesamt, Die 10 häufigsten Todesursachen, Sterbefälle weiblich nach der ICD-10 2014. (Accessed June 27, 2016, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>.)
5. Estrozi B, Bacchi CE. Neuroendocrine tumors involving the gastroenteropancreatic tract: a clinicopathological evaluation of 773 cases. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(10):1671-5.
6. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934-59.
7. DeLellis RA, Dayal Y, Wolfe HJ. Carcinoid tumors. Changing concepts and new perspectives. *Am J Surg Pathol* 1984;8(4):295-300.
8. Frilling A, Akerström G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012;19(5):163-85.
9. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. *World J Surg* 2005;29(1):92-101

10. Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Vijver van de MJ, eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC, 2012:62-63.
11. Tavassoli FA. Carcinoma with Neuroendocrine Differentiation. In: Tavassoli FA, eds. Pathology of the breast. 1st ed. Norwalk, Connecticut: Appleton&Lang, 1992:330-333.
12. Remmele W. Karzinome mit endokriner Differenzierung. In: Remmele W, eds. Pathologie 4 weibliches Genitale, Mamma, Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta und des Neugeborenen, Infektionskrankheiten des Fetus und des Neugeborenen, Tumoren des Kindesalters, Endokrine Organe, 2 nd ed. Berlin: Springer, 1997:322-324.
13. Rovera F, Lavazza M, La Rosa S, Fachinetti A, Chiappa C, Marelli M, et al. Neuroendocrine breast cancer: retrospective analysis of 96 patients and review of literature. *Int J Surg* 2013; 11(1):79-83.
14. Alkaied H, Harris K, Azab B, Dai Q. Primary neuroendocrine breast cancer, how much do we know so far?. *Med Oncol* 2012;29(4):2613-8.
15. López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, Vazquez-Martin A, Bernadó L, Menendez JA. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. *Oncol Rep* 2008;20(6):1369-74.
16. Park YM, Wu Y, Wei W, Yang WT. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast: clinical, imaging, and histologic features. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(2):221-30.
17. Özbilim G, Kiliçarslan B, Tezer E, Büyükkeçe A, Üstün M, Karaveli S, et al. Breast Carcinoma Showing Neuroendocrine Differentiation Characterized with Ectopic Hormone Production. *Turk J Med Sci* 2000;30: 609-613.
18. Günhan-Bilgen I, Zekioglu O, Ustün EE, Memis A, Erhan Y. Neuroendocrine differentiated breast carcinoma: imaging features correlated with clinical and histopathological findings. *Eur Radiol* 2003;13(4):788-93.
19. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg* 2006;191(6):799-805.
20. Sapino A, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Diagnostic cytological features of neuroendocrine differentiated carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 1998;433(3):217-22.

21. Adams RF, Parulekar V, Hughes C, Kadour MJ, Talbot D. Radiologic characteristics and management of screen-detected metastatic carcinoid tumor of the breast: a case report. *Clin Breast Cancer* 2009;9(3):189-92.
22. Ozgen A, Demirkazik FB, Arat A, Arat AR. Carcinoid crisis provoked by mammographic compression of metastatic carcinoid tumour of the breast. *Clin Radiol* 2001;56(3): 250-1.
23. Feyrter F, Hartmann G. Über die carcinoide Wuchsform des Carcinoma mammae, insbesondere das Carcinoma solidum (gelatinosum) mammae. *Frankf Z Pathol* 1963;73:24-39.
24. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumor of the breast. A report of eight patients. *Am J Surg Pathol* 1977;1:283-292.
25. Papotti M, Macrì L, Finzi G, Capella C, Eusebi V, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in carcinomas of the breast: a study of 51 cases. *Semin Diagn Pathol* 1989; 6(2):174-88.
26. Sapino A, Bussolati G. Is detection of endocrine cells in breast adenocarcinoma of diagnostic and clinical significance?. *Histopathology* 2002;40(3):211-4.
27. Ogawa H, Nishio A, Satake H, Naganawa S, Imai, Sawaki M, et al. Neuroendocrine tumor in the breast. *Radiat Med* 2008;26(1):28-32
28. Richter-Ehrenstein C, Arndt J, Buckendahl AC, Eucker J, Weichert W, Kasajima A, et al. Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors? *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(2):413-7.
29. Cloyd JM, Yang RL, Allison KH, Norton JA, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Impact of histological subtype on long-term outcomes of neuroendocrine carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):637-44.
30. Bussolati G, Papotti M, Sapino A, Gugliotta P, Ghiringhello B, Azzopardi JG. Endocrine markers in argyrophilic carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol* 1987;11(4):248-56.
31. Nesland JM, Holm R, Johannessen JV, Gould VE. Neurone specific enolase immunostaining in the diagnosis of breast carcinomas with neuroendocrine differentiation. Its usefulness and limitations. *J Pathol* 1986;148(1):35-43.

32. Pagani A, Papotti M, Höfler H, Weiler R, Winkler H, Bussolati G. Chromogranin A and B gene expression in carcinomas of the breast. Correlation of immunocytochemical, immunoblot, and hybridization analyses. *Am J Pathol* 1990;136(2):319-27.
33. Maluf HM, Koerner FC. Carcinomas of the breast with endocrine differentiation: a review. *Virchows Arch* 1994;425(5):449-57.
34. Righi L, Sapino A, Marchiò C, Papotti M, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in breast cancer: established facts and unresolved problems. *Semin Diagn Pathol* 2010;27(1):69-76.
35. Perry KD, Reynolds C, Rosen DG, Edgerton ME, T Albarracin C, Gilcrease MZ, et al. Metastatic neuroendocrine tumour in the breast: a potential mimic of in-situ and invasive mammary carcinoma. *Histopathology* 2011;59(4):619-30.
36. Lee A, Sahin A. Metastases of extramammary malignancies to the breast. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Hoon Tan P, Vijver van de MJ, eds. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. 4th ed. Lyon: IARC, 2012:162-63.
37. Glazebrook KN, Jones KN, Dilaveri CA, Perry K, Reynolds C. Imaging features of carcinoid tumors metastatic to the breast. *Cancer Imaging* 2011;11:109-15.
38. Adams RW, Dyson P, Barthelmes L. Neuroendocrine breast tumours: breast cancer or neuroendocrine cancer presenting in the breast? *Breast* 2014;23(2):120-7.
39. Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumore. *Arzneimitteltherapie* 2014;32:2-13.
40. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S, ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010. 21(5):223-7.
41. Fritzsche FR, Thomas A, Winzer KJ, Beyer B, Dankof A, Bellach J, et al. Co-expression and prognostic value of gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin in primary breast cancer. *Histol Histopathol* 2007;22(11):1221-30.
42. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AG, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol* 2004;35(7):825-31.

43. Wei B, Ding T, Xing Y, Wei W, Tian Z, Tang F, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer* 2010;116(19):4463-73.
44. Tian Z, Wei B, Tang F, Wei W, Gilcrease MZ, Huo L, et al. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol* 2011;42(8):1169-77.
45. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer* 2014;14:1-10.
46. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19(5):403-10.
47. Wittekind C, Meyer HJ. Mammatumoren. In: Wittekind C, Meyer HJ, eds. *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. 7th ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH&Co KGaA, 2010:169-80.
48. Remmele W, Stegner HE. [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe* 1987;8(3):138-40.
49. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138(2):241-56.
50. Alco G, Bozdogan A, Selamoglu D, Pilanci KN, Tuzlali S, Ordu C, et al. Clinical and histopathological factors associated with Ki-67 expression in breast cancer patients. *Oncol Lett* 2015;9(3): 1046-54.
51. Rindi G, de Herder WW, O'Toole D, Wiedenmann B. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors: the second event and some final considerations. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1):5-7.

52. Rindi G, Klöppel G, Alham H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395-401.
53. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4):757-62.
54. Kasajima A, Pavel M, Darb-Esfahani S, Noske A, Stenzinger A, Sasano H, et al. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(1):181-92.
55. Crona J, Granberg D, Norlén O, Wärnberg F, Stålberg P, Hellman P, et al. Metastases from neuroendocrine tumors to the breast are more common than previously thought. A diagnostic pitfall? *World J Surg* 2013;37(7):1701-6.
56. Lu CS, Huang SH, Ho CL, Chen JH, Chao TY. Primary neuroendocrine carcinoma of the breast. *J BUON* 2014;19(2):419-29.
57. Watrowski R, Jäger C, Mattern D, Horst C. Neuroendocrine carcinoma of the breast-diagnostic and clinical implications. *Anticancer Res* 2012;32(11):5079-82.

8. Anhang

8.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Arndt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation, mit dem Thema: Das Neuroendokrine Karzinom der Mamma, eine seltene Entität – Differenzierung zwischen Primarius oder Metastase, eine diagnostische Herausforderung selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Ich versichere, dass die Datenerhebung aller für die Arbeit relevanter Informationen sowie die Auswertung der ermittelten spezifischen Markerexpression durch mich erfolgte.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Wildau den, 26.10.2016

Juliane Arndt

8.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

8.3 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Juliane Arndt hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Richter-Ehrenstein C, Arndt J, Buckendahl AC, Eucker J, Weichert W, Kasajima A, et al. Solid neuroendocrine carcinomas of the breast: metastases or primary tumors? Breast Cancer Res Treat 2010;124:413-147

Frankfurt Oder den, 26.10.2016

PD Dr. C. Richter-Ehrenstein

Wildau den, 26.10.2016

Juliane Arndt

8.4 Danksagung

Oft ist es nicht wichtig, wohin du gehst, sondern wer dich auf diesem Weg begleitet.

An erster Stelle gilt mein zu tiefster Dank meiner Doktormutter PD Dr. Christiane Richter-Ehrenstein, die mir nicht nur dieses großartige und spannende Thema zur Verfügung gestellt hat, sondern stets mit einem offenem Ohr, einem Ratschlag oder einfach nur mit viel Geduld während der Zeit des Prozesses zur Seite gestanden hat. Meine Dankbarkeit gilt Prof. Dr. Achim Schneider der diese Arbeit in seiner Klinik mitgetragen hat.

Zudem möchte ich außerordentlich dem stets ansprechbaren und hilfsbereiten Team des pathologischen Institutes der Charité, Campus Mitte danken. Explizit gilt hier der Dank den beiden Pathologinnen Dr. Aurelia Noske sowie Dr. Ann-Christin von Brünneck, die neben der Unterstützung am Mikroskop, mir stets geduldige Ansprechpartner waren. Ebenso soll das Team des Brustzentrums sowie das Archiv der Charité, Campus Mitte mit Dank berücksichtigt werden

Für die Bereitstellung der Daten für die Vergleichsgruppe bin ich Herrn PD Dr. Jan Eucker, dem Leiter der Onkologie der Charité, Campus Benjamin Franklin sowie der Arbeitsgruppe um Kasajima A, et al im besonderen Maße dankbar und verpflichtet.

Des Weiteren möchte ich meinen Eltern und meinem Partner Ronny für die jahrelange Geduld, dem Verständnis für alle Rückschläge oder die trägen Momente danken. Eure Hilfe in allen dunklen Zeiten als auch hellen Phasen hat mir stets großen Beistand gegeben und mir über jede Hürde, sowohl im Rahmen dieser Arbeit als auch im Studium und Berufsleben hinweg geholfen. Durch eure Unterstützung, Motivation und teils strenge Hand konnte ich diese Arbeit zu Ende bringen.

Schlussendlich danke ich all meinen Freunden und den Kollegen die mir notwendige Freiräume geschaffen haben und mir stets verständnisvoll den Rücken gestärkt haben.