

Die biologische Bedeutung duktaler und lobulärer Präneoplasien in der Entstehung invasiver Mammakarzinome

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Heidelberg
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Schirmacher

Die biologische Bedeutung duktaler und lobulärer Präneoplasien
in der Entstehung invasiver Mammakarzinome

Habilitationsschrift zur Erlangung der venia legendi
für das Fach der Pathologie
an der
Medizinischen Fakultät Heidelberg
der Ruprecht-Karls-Universität

vorgelegt von
Dr. med. Sebastian Aulmann
aus Gießen

Heidelberg 2009

**Forum Moderne Pathologie
Forum Modern Pathology**

Schriftenreihe des Pathologischen Instituts
der Universitätsklinik Heidelberg

herausgegeben von
Prof. Dr. Peter Schirmacher

Band 12

Sebastian Aulmann

**Die biologische Bedeutung duktaler und
lobulärer Präneoplasien in der Entstehung
invasiver Mammakarzinome**

Shaker Verlag
Aachen 2010

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Heidelberg, Univ., Habil.-Schr., 2009

Copyright Shaker Verlag 2010

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-9734-3

ISSN 1863-7515

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Hintergrund	4
1.2	Die Anfänge biologischer Karzinogenese-Modelle in der Brustdrüse	5
1.3	Das MuMTV-Modell	6
1.4	Histopathologische Studien zur Entwicklung von Progressions-Modellen	6
1.5	Molekulare Subtypen invasiver Mammakarzinome	7
1.6	Duktale in situ Karzinome (DCIS)	8
1.7	Lobuläre Neoplasien (LN)	10
1.8	Flache Epithelatyphen (FEA)	13
1.9	Die Rolle nichtinvasiver Vorläuferläsionen in der brusterhaltenden Therapie	14
1.10	Zielsetzung	15
2	Überblick und Diskussion der Publikationen zum Habilitationsthema	16
2.1	Lobuläre Neoplasien sind direkte Vorläufer invasiver lobulärer Mammakarzinome	16
2.2	Klonaler Zusammenhang zwischen FEA, LN, low-grade DCIS und tubulären Mammakarzinomen	22
2.3	Molekulare Alterationen in dukalen in situ Karzinomen	31
2.3.1	Identifikation biologischer DCIS-Subtypen und damit assoziierte Onkogene	31
2.3.2	Mutationsanalyse des CTCF Gens als mögliches Zielgen der genomischen Imbalancen auf Chromosom 16q22	43
3	Zusammenfassung	47
4	Literaturverzeichnis	49
5	Abkürzungsverzeichnis	63
6	Danksagung	65
7	Für die Habilitation maßgebliche Manuskripte	66
8	Originalveröffentlichungen zum Habilitationsthema	67