

Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Pathologie

Pathologie

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Versionen 2004–2017:**
Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs / Huober / Kreipe / Lück / Schneeweiss/ Sinn / Thomssen
- **Version 2018:**
Kreipe / Schmidt

Allgemeine Prinzipien der histopathologischen Untersuchung beim Mammakarzinom

- **Jede Aussage in der histologischen Diagnose steht unter der Prämisse der klinischen Relevanz**
- **Die angewandte Nomenklatur richtet sich nach aktuellen Leitlinien und internationalen Klassifikationen**
- **Qualitätssichernde Maßnahmen sind in allen Bereichen der pathologischen Diagnostik erforderlich**

Präanalyse: Fixation

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Minimierung der Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit)**
- **Einhaltung einer minimalen Fixationszeit von 6 Stunden zur Gewährleistung einer optimalen Antigenerhaltung**
- **Optimale Fixationszeit bei Stanzbiopsien: 6–72 h**
- **Optimale Fixationszeit bei Resektaten: 12–72 h**
- **Verwendung neutral gepufferter Formalinlösung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++

Indikationen der Feinnadel-Aspirations-Zytologie*

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Mamillensekret
- Tumor*
- Zyste
- Lymphknoten

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+
5	D	-
5	D	+/-
5	D	+/-

Aufarbeitung: Makroskopie und Präparateradiographie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Berücksichtigung der präoperativen Befunde (z.B. multiple Herde, intraduktale Komponente, Bezug zu Nachbarstrukturen) bei der Makrodokumentation**
- **Routinemäßige Dokumentation klinisch relevanter Befunde durch Skizze oder Foto, unter Berücksichtigung der Topographie**
- **Präparateradiographie bzw. Scheibenradiographie bei nicht palpablen Läsionen und Mikroverkalkungen**

Aufarbeitung: Stanzbiopsien (Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Aufarbeitung in Schnittstufen
(14G: min. 3 Stufen / 11G, 8G: 6-8 Stufen)**
- **Radiologisch-pathologische Korrelation
(Mikrokalk / Dichte), Anwendung der
B-Klassifikation**
- **Schnellschnittdiagnostik an Stanzbiopsien**
- **Evaluation des ER/PgR und HER2-Status**
- **Umlaufzeit < 24 h (Dignität)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
1b	B	++
5	D	--
3b	C	++
5	D	+

Aufarbeitung: Brusterhaltende Therapie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Die Lamellierung erfolgt senkrecht zur Längsachse (bzw. bei kugeligen Exzidaten senkrecht zur Mamillen-Peripherie-Achse)
- Systematisches Sampling, mindestens ein Gewebepblock pro cm Resektat
- Tuschemarkierung der Resektionsränder und Untersuchung in allen Dimensionen
- Makroskopische Dokumentation der Gewebescheiben durch Präparateradiographie, Photodokumentation oder Diagramm

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	+

Aufarbeitung: Mastektomie

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sampling der Resektionsränder <ul style="list-style-type: none"> ■ Hautränder tumornah, mind. 2 Richtungen ■ dorsaler Rand ■ weitere Ränder, wenn knapp (< 1 cm) 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Beachtung der Weichgewebsränder bei hautsparender Mastektomie 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sampling von nicht involvierten Quadranten, Haut über Tumor, Mamille und retroareoläre Region 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Ausgedehntere Probenentnahme bei prophylaktischer Mastektomie (BRCA-1 pos. Patienten) 	5	D	++

Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$	5	D	++
■ Zytokeratin-Immunohistologie			
■ zum Nachweis von Mikrometastasen, wenn suspekt	2b	B	+
■ zum Nachweis von Mikrometastasen nach PST	2b	B	+
■ routinemäßig	5	D	+/-
■ Schnellschnittuntersuchung (anschließender Paraffinschnitt erschwert)			
■ bei klinischer Konsequenz	5	D	+
■ bei nicht zu erwartender Konsequenz	5	D	-
■ Abtupfzytologie anstatt oder zusätzlich zur Schnellschnittuntersuchung	3b	C	+/-
■ RT-PCR zum Nachweis von Metastasen	4	D	-
■ OSNA	3b	B	-

Aufarbeitung: Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung einschließlich Schnellschnitt



©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

■ Sentinelbiopsie beim invasiven Karzinom (anschließender Paraffinschnitt erschwert)

- bei klinischer Konsequenz
- bei nicht zu erwartender Konsequenz

■ Beurteilung der Resektionsränder

- wenn makroskopisch < 1 cm
- wenn makroskopisch > 1 cm

■ Läsion mit einer Größe von ≥ 1 cm, keine Corebiopsie erfolgt

■ Nicht tastbare Läsion oder Läsion < 1 cm

■ Asservierung von unfixiertem Nativgewebe

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ bei klinischer Konsequenz	5	D	+
■ bei nicht zu erwartender Konsequenz	5	D	-
■ wenn makroskopisch < 1 cm	5	D	+
■ wenn makroskopisch > 1 cm	5	D	-
■ Läsion mit einer Größe von ≥ 1 cm, keine Corebiopsie erfolgt	5	D	+
■ Nicht tastbare Läsion oder Läsion < 1 cm	5	D	--
■ Asservierung von unfixiertem Nativgewebe	5	D	+

Befundung: Histologischer Tumortyp

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++

- **Histologischer Tumortyp entsprechend WHO-Klassifikation (4. Aufl. 2012)**
 - **Partielle spezielle Differenzierung:**
 > 50% NST-Komponente
 und < 50% spezieller Tumortyp (Minorkomponente)
 - **Gemischte Differenzierung:**
 > 50% spezieller Tumortyp
 und < 50% NST-Komponente
Beispiel: Muzinöses Mamma-Ca, Mischtyp
 - **Reine Typen:**
 > 90% des Tumors vom speziellen Typ
Beispiel: tubuläres oder kribriiformes Ca.

Befundung: Differenzierungsgrad

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Anwendung des Nottingham-Grading (Elston & Ellis 1991) für alle Typen des invasiven Mammakarzinoms**
- **Bei sehr wenig Tumorgewebe rein nukleäres Grading oder Heranziehung zusätzlicher Kriterien wie Ki-67 Proliferationsfraktion**
- **Grading des DCIS gemäß WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms (4. Aufl., 2012)**
- **Wiedergabe des Tumorgrading zumindest auch numerisch (z.B. G3)**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++

Befundung: Differenzierungsgrad

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Invasive Tumorgröße, unter Berücksichtigung des makroskopischen und histologischen Befundes und klinisch-bildgebender Befunde**
- **Bei Satellitenherden und Multifokalität zusätzlich Gesamtausdehnung des invasiven Karzinoms**
- **Angabe der Ausdehnung der DCIS- oder LCIS-Komponente, wenn extensiv (mehr als das Doppelte der Ausdehnung des invasiven Karzinoms)**

Oxford		
LoE	GR	AGO

5	D	++
---	---	----

5	D	++
---	---	----

5	D	++
---	---	----

Befundung: pTNM

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

- **Anwendung der aktuellen UICC-Klassifikation (7. Auflage)**

pT 1–3: Größter invasiver Tumorherd, nicht Gesamtausdehnung

pT4: Alleinige Infiltration der Dermis nicht ausreichend. Kriterien für pT4a/b/c/d müssen erfüllt sein

pT4d: Eine negative Hautbiopsie schließt pT4d (inflammatorisches Karzinom) nicht aus

pM: pM1 bei jeglichem nicht regionärem Tumornachweis, ausgenommen kontralateralem Zweitkarzinom. Eine Angabe von MX wird nicht empfohlen.

Befundung: Beurteilung der Resektionsränder, R-Klassifikation

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randsituation, makroskopisch Abstand zu allen Rändern und histologisch die nächsten < 1cm untersuchen 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angabe des minimalen histologischen Sicherheitsabstandes und dessen Topographie 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ▪ R-Klassifikation 	5	D	++
<p>R0: Kein Residualtumor</p>			
<p>R1: Histologisch invasives oder nicht invasives Karzinom im Resektionsrand</p>			
<p>RX: Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (z.B. Tumor in mehreren Teilpräparaten)</p>			

Befundung: Lymphgefäßinvasion

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **L1: Nachweis einer Lymphgefäßinvasion**
L0: Keine eindeutige Lymphgefäßinvasion
- **IHC zum Nachweis einer Lymphgefäßinvasion**
- **Unterscheide: peritumorale und ausgedehnte Lymphgefäßinvasion**
- **Angabe der Blutgefäßinvasion (V0/V1) fakultativ, da prognostische Relevanz unklar**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
3b	C	-
3b	C	++
5	D	+

Befundung: Evaluation tumor-infiltrierender Lymphozyten (TIL)

Oxford		
LoE	GR	AGO

- Identifikation von Tumoren mit prädominantem lymphozytärem Infiltrat (> 50%) im Tumorstroma (n. Salgado et al.*)

5	D	+/-
---	---	-----

Nur das intratumorale Infiltrat im Stroma und nicht an der Invasionsfront berücksichtigen
Zentrale Fibrose- und Nekrosezonen nicht bewerten

Durchschnittswert des lymphozytären Infiltrates in Prozent angeben

* Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., et al. (2014). The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*

Befundung: nach neoadjuvanter Chemotherapie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Identifikation des Tumorbetts, sonst ypTX	4	D	++
▪ Angabe der Tumorgöße (max. Tumorbettgröße mit vitalem, invasiven Ca.)	4	D	++
▪ pCR definiert als Fehlen invasiven Karzinoms sowie Abwesenheit von Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen. Vorhandensein von pTis ist anzugeben.	2b	D	+
▪ IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors	4	D	+/-
▪ Angabe von ypTN-Status nach CHT	5	D	++
▪ Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status am Residualtumor	4	D	+/-

Zusatzuntersuchungen: Bestimmung des ER mittels IHC

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt	1a	A	++
■ Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 9%)	1a	A	++
■ Angabe der Färbeintensität (0–3)	4	D	+
■ Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)	4	D	+
■ Reevaluation am Exzidat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triplenegativer Tumor	5	D	+

Zusatzuntersuchungen: Bestimmung des PgR mittels IHC

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 10\%$)
- Angabe der Färbeintensität (0–3)
- Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1a	A	++
	1a	A	++
	4	D	+
	4	D	+

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von ER/PgR

©AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Bestimmung der Hormonrezeptoren auf Einzelgenebene durch validierte Genexpressions-Testkits**
- **Bestimmung der Expression der Hormonrezeptoren durch RNA-Quantifizierung**
- **Verwendung der molekularen Rezeptorbestimmung zur Subtypisierung**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Bestimmung der Hormonrezeptoren auf Einzelgenebene durch validierte Genexpressions-Testkits	3b	A	+/-
Bestimmung der Expression der Hormonrezeptoren durch RNA-Quantifizierung	5	D	-
Verwendung der molekularen Rezeptorbestimmung zur Subtypisierung	3b	A	+

Zusatzuntersuchungen: HER2-Bestimmung

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++

- | | | | |
|---|-----------|----------|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Immunohistochemie (IHC): <ul style="list-style-type: none"> ■ HER2 + wenn starke komplette zirkuläre Membranfärbung von >10% invasiver Zellen (3+ Färbemuster) ■ wenn > 10% zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10% stark, U-förmig bei mikropapillären Ca (2+ Färbemuster): ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH) | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Einfarben In-Situ-Hybridisierung (ISH): HER2+ wenn ≥ 6 Signale in mindestens 20 kohäsiven Zellen, negativ bei < 4 Signalen/Kern | 3a | C | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Zweifarben ISH: HER2+ bei Signal Ratio HER2:CEP17 ≥ 2,0 und/oder HER2-Signale > 6 | 3a | C | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Uneindeutiges Ergebnis (2+ IHC, ≥ 4–< 6 HER2 Signale ISH): Retestung mit anderer Methode oder an anderem Block | 3a | C | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Validierung der Immunohistochemie an Stanzbiopsien | 5 | D | ++ |

HER2-Bestimmung an Stanzbiopsien

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

Da eine Falschpositivität an Stanzbiopsien vorkommen kann (3+), sollte vor regelmäßiger HER2-Diagnostik an Stanzbiopsien eine Validierung der Methodik durch Parallelfärbung und Vergleich mit dem Resektat vorgenommen werden. Eine vermehrte Reaktivität des Stanzgewebes äußert sich an vermehrter Hintergrundfärbung, die durch den Vergleich mit normalem duktalem Epithel abgeschätzt werden sollte.

Alternativ oder zusätzlich können alle G1 und G2 Fälle mit HER2 3+ Befund in der Stanzbiopsie durch eine ISH oder eine Parallelbestimmung am Resektat überprüft werden.

Falschpositivität ist wahrscheinlich, wenn HER+ bei G1 Tumoren der folgenden histologischen Typen: infiltrierendes duktales or lobuläres Karzinom, ER und PgR positiv, tubulär, muzinös, kribriform, adenoid zystisches Karzinom (n. WHO)

Im Falle einer Diskrepanz zwischen Resektat und Stanzbiopsie sollte die Probe mit einer Überexpression einer ISH unterzogen werden. Sollte in einer der Proben eine Amplifikation sicher nachgewiesen sein, genügt das für eine eventuelle Indikationsstellung zur anti-HER2 spezifischen Therapie. Die zu erwartende Positivitätsrate liegt bei etwa 16% aller Fälle

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von HER2

Oxford		
LoE	GR	AGO

- Therapieentscheidungen sollten nur auf IHC und ISH basieren
- Bestimmung des HER2-Status durch validierte Genexpressions-Testkits
- Bestimmung der HER2-Amplifikation durch NGS
- Verwendung der molekularen HER2-Bestimmung zur Subtypisierung

1a	A	++
----	---	----

3b	B	+/-
----	---	-----

5	D	-
---	---	---

3b	B	+/-
----	---	-----

Zusatzuntersuchungen: Ki-67 Bestimmung

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Auszählung von Zellkernen an der Invasionsfront des Tumors**
- **Semiquantitative Schätzung oder Auszählen an Stanzbiopsaten**
- **Berücksichtigung auch schwach positiver Zellkerne**
- **Angabe des Ki-67 positiver Tumorzellen in Prozent**
- **Etablierung laborinterner Standards und Schwellenwerte**
- **Bildanalyse zur Objektivierung der Ki-67 Auszählung**

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2	A	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	+

Intrinsische Typen des Mammakarzinoms (molekulare und immunohistochemische Definitionen)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- Die sogenannten intrinsischen Typen (basal, luminal A/B-Typ, HER2) sind durch RNA-Expressionsprofile definiert. Es gibt zur Zeit keine allgemein akzeptierte Übertragung in Immunphänotypen, weder in Hinblick auf die notwendigen Marker noch die Schwellenwerte
- Unter praktischen Gesichtspunkten kann aber die Anwendung der Terminologie zur Beschreibung etablierter immunohistochemischer Untergruppen des Mammakarzinoms vertreten werden (ER/PR+ = luminal, HER2+ = HER2-Typ, triple negativ = basaler Typ)
- Der basale Typ weist eine 80% Überlappung mit der triple negativen Untergruppe des duktal invasiven Mammakarzinoms auf (ER <1% & PR <1% & Her2 0/1+/2+ (nicht-amplifiz., Ratio <2)
- Keiner der z.Zt. verfügbaren Marker (Ki-67, Grading, Recurrence Score etc.) kann zuverlässig zwischen den luminalen A and B Typen unterscheiden
- Auch RNA-Messungen sind zur Festlegung des intrinsischen Typs für therapeutische Zwecke nicht geeignet

Qualitätssicherung: Immunhistochemie

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Verwendung einer automatisierten Färbepattform**
- **Teilnahme an Ringversuchen**
- **Strikte Einhaltung und Monitoring der Vorgaben für die Präanalytik (Fixation)**
- **Verwendung von On-Slide-Kontrollen**
- **Plausibilitätskontrollen (z.B. Tumortyp, Grading)**

Qualitätssicherung: HER2-Bestimmung

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Laufende Dokumentation der HER2-Befunde**
- **Qualitätsziel: HER2-Positivitätsrate $15\% \pm 5\%$**
- **Verwendung standardisierter und validierter HER2-Testkits**
- **Teilnahme an Ringversuchen**

Qualitätssicherung: Befundung

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2018.1D

- **Verantwortlichkeit der Befundung bei ein bis zwei in der Mammapathologie spezialisierten Pathologen**
- **Regelmäßige interdisziplinäre Befundbesprechungen mit radiologisch-pathologischer Korrelationsdiagnostik**
- **Teilnahme an Qualitätszirkeln**