

Aktueller Stand der Mammopathologie

Prof. Arndt Hartmann und seine Mitarbeiter fassen wichtige Aspekte der Routinediagnostik und Forschung aus dem Bereich der Mammopathologie mit dem Schwerpunkt Mammakarzinom zusammen.



Arndt Hartmann



Johanna Strehl



David Wachter



Iris Polifka

Dieser Weiterbildungsartikel soll eine Zusammenfassung der typischen Krankheitsbilder der Mamma mit dem Schwerpunkt Mammakarzinom aus der Perspektive der Pathologie darstellen. Dabei werden insbesondere die in der Pathologie gängigen Diagnoseverfahren der konventionellen Histologie sowie der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung kurz vorgestellt. Auch die Einsatzbereiche modernerer Untersuchungsmethoden wie Immunhistologie und Molekularpathologie werden diskutiert. Die neueren Methoden sind ein wichtiger Bestandteil der heutigen pathologischen Diagnostik, bedürfen jedoch einer strengen Indikationsstellung und sind ohne Kenntnisse der morphologischen Befunde oftmals alleine nicht zielführend.

Biopsische Untersuchung von Mammabefunden

Die Mehrzahl der klinisch-radiologisch suspekten Befunde wird heutzutage durch präoperativ durchgeführte Stanz- oder Vakuumbiopsien abgeklärt. Das weitere Vorgehen ist dabei vom Ergebnis der histopathologischen Untersuchung abhängig. So kann bei einem benignen Befund zumeist auf eine Operation verzichtet werden. Bei malignen Befunden ermöglicht die präoperative Diagnostik wichtige Therapieentscheidungen, zum Beispiel hinsichtlich der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie oder der Einbindung des/r Patienten/in in klinische Studien. Für die standardisierte Befundung der Stanz- und Vakuumbiopsien, wurde von der European Working Group for Breast Screening Pathology die B-Klassifikation eingeführt (Tab. 1). Diese Einteilung bildet die Basis für die weitere Therapieentscheidung, welche nach erfolgter Stanzbiopsie üblicherweise im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen wird.

Kategorie	Bedeutung
B1	Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B2	Benigne
B3	Benigne, aber mit unsicherem biologischem Potential
B4	Malignitätsverdächtig
B5	Maligne a) in situ Karzinom b) invasives Karzinom c) unsicher ob in-situ oder invasiv d) andere Malignome außer Mammakarzinom

Tab. 1: B-Klassifikation nach EWGBSP.

Bei einer B1-Klassifikation ist insbesondere die interdisziplinäre Korrelation mit dem klinischen Befund und der Bildgebung wichtig, da hier die Gefahr besteht, dass die entsprechende Läsion nicht repräsentativ erfasst wurde. Oft muss in dieser Situation erneut minimalinvasiv oder offen biopsiert werden. Läsionen, die als B2 klassifiziert werden, sind ausnahmslos gutartig und haben kein signifikantes Entartungsrisiko. Bei Herdbefunden der Kategorie B2 handelt es sich meistens um Fibroadenome oder um eine fibrozystische Mastopathie. Läsionen der Kategorie B3 stellen eine sehr heterogene Gruppe von Entitäten dar, die zwar für sich gesehen benigne sind, aber ein deutlich erhöhtes Risiko für das konkomitante Vorliegen prämaligener oder maligner Läsionen aufweisen und daher abklärungsbedürftig sind. Beispiele für B3-Läsionen sind die flache epitheliale Atypie (FEA) und die atypische duktale Hyperplasie (ADH), die zur „low-grade Familie“ der Brustläsionen zählen¹ und gehäuft mit G1-G2 Karzinomen assoziiert sind. Im Unterschied zur ADH bildet die FEA keine Sekundärstrukturen wie Papillen, Brücken oder kribriiforme Proliferate (daher die Bezeichnung „flach“). Beide Läsionen weisen jedoch als gemeinsames Merkmal eine monomorphe, intraduktale Epithelproliferation mit maximal mäßiggradigen Atypien auf. In manchen Fällen kann die Abgrenzung gegenüber einer einfachen Adenose oder einer gewöhnlichen duktaalen Hyperplasie (UDH) schwierig sein. Für diese Unterscheidung können immunhistochemische Untersuchungen erforderlich sein. Ein Paradigma der histologischen Mammadiagnostik ist, dass invasive und präinvasive Neoplasien überwiegend aus monomorphen Zellpopulationen bestehen. Im Unterschied dazu setzen sich sowohl benigne Läsionen als auch die epitheliale Auskleidung von ortsständigen Ausführungsgängen und Drüsenalveolen aus einer gemischten Zellpopulation aus luminalen Zellen (Östrogenrezeptor-exprimierend) und basalen Zellen (Myoepithelial differenzierte Zellen mit Expression hochmolekularer Zytokeratine und p63) zusammen. Dies kann man sich in der immunhistochemischen Diagnostik bei konventionell-histologisch nicht eindeutig beurteilbaren Fällen zu Nutze machen. In der Abgrenzung einer UDH gegenüber einer ADH hilft insbesondere die Zytokeratin-(CK)5-Färbung, die bei der UDH ein „Mosaik“ aus CK5 positiven und CK5 negativen Zellen erkennen lässt. Hingegen stellt die ADH meistens eine vollständig CK5-negative intraduktale Zellpopulation dar, welche nur eine periphere CK5-positive basale Zellpopulation erkennen lässt. Befunde der Kategorie B4 sind in unserer Erfahrung extrem selten und kommen nur dann vor, wenn stark alteriertes oder nur sehr spärliches Gewebe erfasst wurde. In diesen Fällen sollte eine minimalinvasive oder offene Rebiopsie erfolgen.

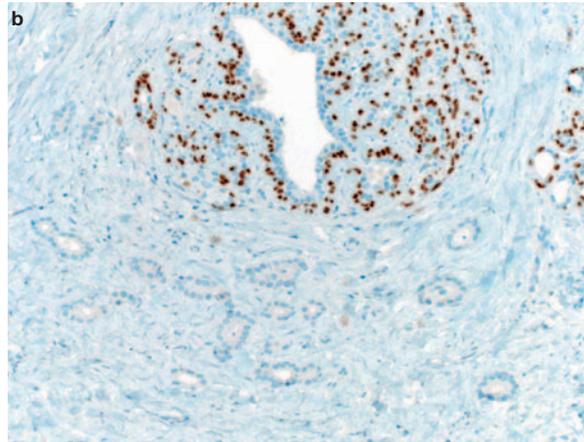
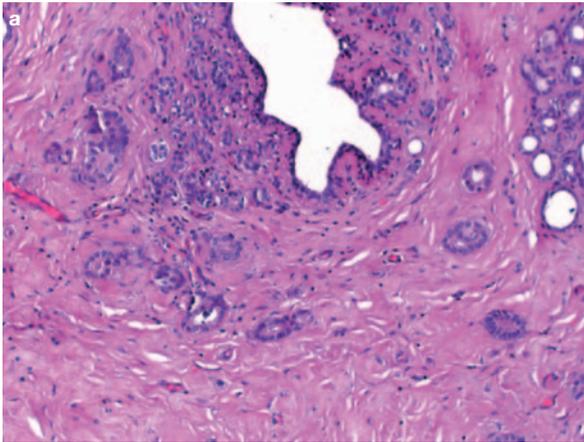


Abb. 1: a) Invasives tubuläres Mammakarzinom (HE, 20x Objektiv) neben einem Drüsenläppchen. b) p63 Immunhistochemie mit Verlust der Basalzellschicht innerhalb des tubulären Karzinoms (unterer Bildabschnitt) (20x Objektiv).

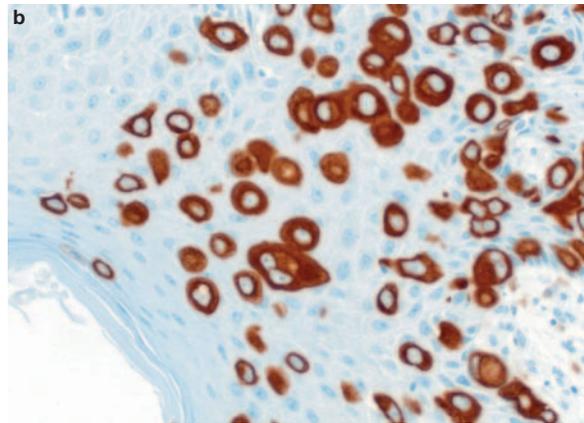
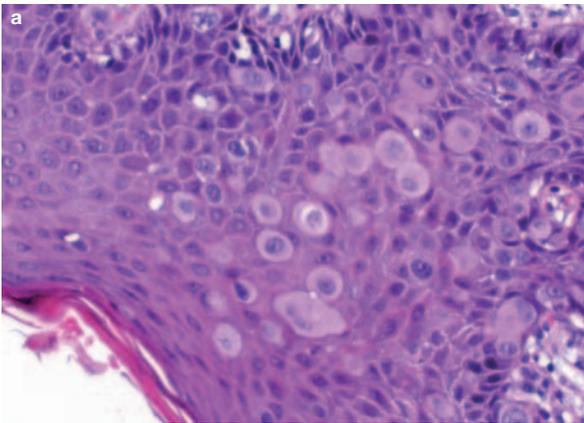


Abb. 2: a) Morbus Paget der Mamille mit Tumorzellen innerhalb der Epidermis (HE, 40x Objektiv). b) Zytokeratin sieben Immunhistochemie, die die Paget Zellen hervorhebt (40x Objektiv).

In der Kategorie B5 werden invasive und In-situ-Karzinome zusammengefasst und unter Anwendung eines Suffix (a-d) weiter unterteilt. Im Rahmen des Mammographie-Screenings werden heute Vorläuferläsionen wie das duktales Carcinoma in situ (DCIS) aufgrund ihrer Assoziation mit Verkalkungen immer häufiger diagnostiziert. Das DCIS ist eine heterogene Läsion, welche in die Kategorien niedriggradig, intermediärgradig und hochgradig unterteilt wird. Molekularpathologisch konnte für diese Kategorien gezeigt werden, dass es sich jeweils um definierte Läsionsgruppen mit unterschiedlichen genetischen Alterationen handelt, welche kein Kontinuum sondern separate Entitäten darstellen.² Auch die Abgrenzung des DCIS von der UDH kann allein histomorphologisch in manchen Fällen eine Herausforderung darstellen. In diesen Situationen ist die CK 5 Färbung sehr hilfreich. In seltenen Fällen stellt auch die Unterscheidung einer In-situ-Läsion gegenüber einem invasiven Karzinom ein Problem dar, insbesondere wenn die In-situ-Läsion groß ist und auf kleine Drüsenläppchen übergreift („Läppchenkanzerisierung“). Hier kann eine immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen p63 helfen, da bei invasiven Karzinom die p63 positive Basalzellschicht fehlt, wohingegen sie bei In-situ-Läsionen üb-

licherweise erhalten ist. Dieselbe Färbung hilft auch in der Unterscheidung eines tubulären Karzinoms gegenüber einer Adenose (Abb. 1a und 1b).

Eine Sonderform des DCIS stellt der Morbus Paget der Mamille dar, der sich klinisch häufig als ekzemartige Veränderung der Haut manifestiert. Hierbei handelt es sich um intraepidermal wachsende Zellen eines DCIS. Die assoziierten DCIS sind üblicherweise hochgradig. Häufig finden sich auch mit dem Morbus Paget assoziierte invasive Karzinome, diese weisen überproportional häufig eine HER2 Amplifikation auf.³ In den meisten Fällen ist die Diagnose eines Morbus Paget bereits an der HE-Färbung möglich, bei limitiertem biotischem Material kann die Diagnose jedoch erschwert sein. In unsicheren Fällen können die Paget-Zellen mittels einer immunhistochemischen Färbung mit Zytokeratin (CK) 7 innerhalb der epidermalen Zellen sichtbar gemacht werden (Abb. 2a und 2b). Diese Färbung ist jedoch nicht spezifisch für Paget-Zellen da sich auch physiologisch innerhalb der Epidermis vorhandene Zellen der Ausführungsgänge (Toker-Zellen) anfärben können. Zur Unterscheidung von benignen Toker-Zellen und malignen Paget-Zellen ist die Zytomorphologie ausschlaggebend.

In manchen Fällen zeigen die präinvasiven Läsionen einen Verlust des Zelladhäsionsmoleküls E-Cadherin, was zu einer diskohäsiven Morphologie führt. Da diese Läsionen häufig primär in Drüsenläppchen lokalisiert sind, wurden sie ursprünglich als Carcinoma lobulare in situ (CLIS) bezeichnet, fallen aber heute unter die Kategorie „lobuläre Neoplasie“ (LN).⁴ Auch bei dieser Entität werden unterschiedliche Atypiegrade beobachtet, wobei die niedriggradigen Formen (LN1 und LN2, entsprechend einer atypischen lobulären Hyperplasie oder einem klassischen CLIS) der Kategorie B3 zugeordnet werden. Nur Läsionen mit hochgradigen Atypien, Siegelringzellen oder Nekrosen oder sehr große, tumorbildende Läsionen (LN3) werden als B5a klassifiziert.

Tumortypisierung und -graduierung

Invasive Tumoren sollten gemäß der aktuellen WHO Klassifikation typisiert und graduiert werden. Die weitaus häufigste Entität (etwa 75% aller invasiven Mammakarzinome) stellen die in der alten WHO-Klassifikation als invasive duktales Karzinome bezeichneten Tumore dar. Der Begriff duktales wurde in der aktuellen WHO-Klassifikation für die invasiven Karzinome abgeschafft, da es keine Evidenz dafür gibt, dass sich diese Karzinome tatsächlich von duktales Epithelien ableiten. Vielmehr werden diese invasiven Karzinome nun als Karzinome NST („no special type“, kein spezieller Typ) bezeichnet. Demgegenüber stehen die speziellen histologischen Subtypen („special types“), die insgesamt 25 Prozent aller Mammakarzinome ausmachen und von denen das invasive lobuläre (das inkonsequenterweise seinen deskriptiven Namen behalten durfte) Karzinom den bekanntesten und häufigsten speziellen Subtypen repräsentiert (etwa 15% aller Mammakarzinome). Eine Typisierung ist oft bereits in der konventionellen Histologie möglich, in einigen Fällen sind jedoch immunhistochemische Zusatzuntersuchungen (z. B. E-Cadherin-Färbung) erforderlich. Unabhängig von der morphologischen Klassifikation nach WHO ist in den letzten Jahren die Klassifikation nach den molekularen Subtypen immer populärer geworden.

Molekulare und immunhistochemische Typisierung⁵

Perou et al. untersuchten in ihrer wegweisenden Arbeit aus dem Jahr 2000 mit DNA Microarray Technologie über 8000 Gene hinsichtlich ihrer Expression in unterschiedlichen Mammakarzinomen.⁶ Mittels hierarchischer Clusteranalyse – einer mächtigen statistischen Analyseverfahren – arbeitete die Forschungsgruppe aus den immensen molekularen Rohdaten sogenannte molekulare („intrinsische“) Subgruppen von Mammakarzinomen heraus, welche entweder genetische Ähnlichkeiten zu unterschiedlichen originären mammären Epithelien aufweisen (Luminaler Subtyp, Basalzell-Subtyp) oder eine spezielle Onkogenüberexpression (HER2 überexprimierender [„enriched“] Subtyp) zeigen. In der Folge wurden die luminalen Karzinome in Luminal A (niedrigere Proliferation) und Luminal B (höhere Pro-

liferation und/oder HER2 Amplifikation) unterteilt. In späteren Untersuchungen wurde die prognostische und prädiktive Aussagekraft dieser molekularen, von der Morphologie primär unabhängigen, Klassifikation bestätigt.^{7,8} Die Karzinome vom Basalzell-Typ zeigen zum Beispiel eine insgesamt ungünstige Prognose aber ein gutes Ansprechen auf Chemotherapie. Luminal-A-Karzinome dagegen sind durch eine sehr gute Prognose und geringes Ansprechen auf Chemotherapie charakterisiert.⁹ Für den klinischen Alltag stellen derartige Genexpressionsanalysen bislang aber noch eine zu kosten- und zeitintensive Untersuchungsmethode dar. Erfreulicherweise können die unterschiedlichen molekularen Subtypen mittels Immunhistochemie mit akzeptabler Übereinstimmung abgebildet werden (Tab. 2).¹⁰ Im Rahmen dieser immunhistochemischen Surrogat-Klassifizierung für die molekularen Subtypen werden zum Beispiel Karzinome vom Basal-Zell-Typ als Karzinome definiert, die sowohl für den Östrogen- und Progesteronrezeptor negativ sind

Intrinsischer Subtyp	Immunprofil
Luminal A	ER/PR >1%, Ki67 ≤13%
Luminal B	ER/PR >1%, Ki67 >13% und/oder HER2 positiv
Basalzell-Typ	ER negativ, PR negativ, HER2 negativ
HER2	ER negativ, PR negativ, HER2 positiv

Tab. 2: Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms und ihre Identifizierung durch immunhistochemische Routinefärbungen

und keine HER2-Amplifikation aufweisen („triple-negative“). Am Kollektiv des Brustzentrums Erlangen haben wir eine gute prognostische und prädiktive Aussagekraft für die immunhistochemische Einteilung der Karzinome in die verschiedenen molekularen Subtypen bestätigen können.

Der heutzutage allgemein akzeptierten molekularen Klassifikation mit vier großen Subtypen stehen die oben bereits kurz erwähnten zahlreichen speziellen histologischen Subtypen der WHO-Klassifikation gegenüber. Das bedeutet zwangsläufig, dass sich gegenwärtig noch jeder molekulare Subtyp aus einem heterogenen Kollektiv unterschiedlicher histologischer Spezialtypen (mit teilweise unterschiedlicher Prognose) zusammensetzt. Dies begründet unter anderem die noch nicht ganz befriedigende prognostische und prädiktive Aussagekraft einer reinen molekularen Klassifikation. Desweiteren können sich Tumoren der einzelnen histologischen Subtypen auf unterschiedliche molekulare Subtypen verteilen. Im Folgenden soll die Heterogenität zweier molekularer Subgruppen dargestellt werden.

Molekulare Luminaler Subgruppe

1. Der häufigste histologische spezielle Subtyp der molekularen luminalen Subgruppe ist das invasive lobuläre Karzinom, das durch einen Verlust des Adhäsionsmoleküls E-Cadherin gekenn-

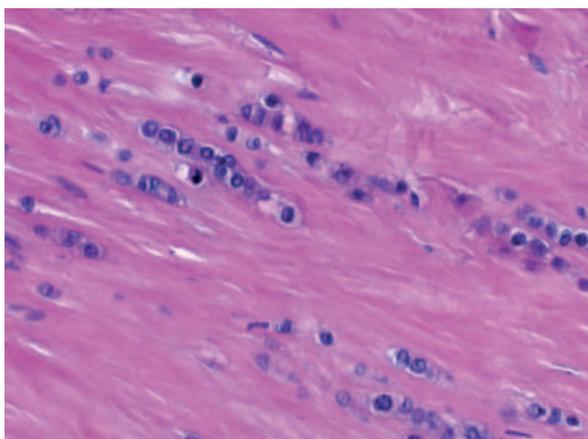


Abb. 3: Invasives lobuläres Karzinom mit gänsemarschartiger Anordnung der Tumorzellen (HE, 40x Objektiv).

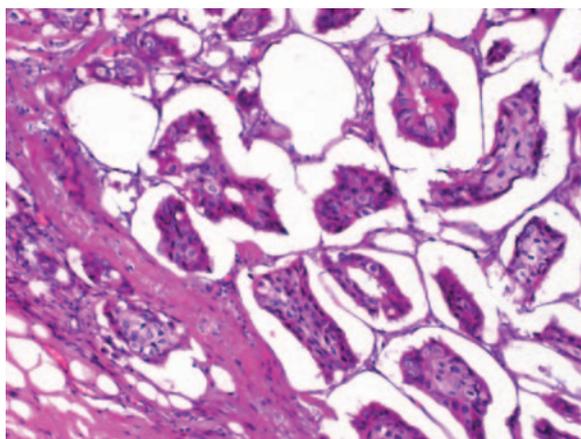


Abb. 4: Invasives mikropapilläres Karzinom mit prominenter Spaltbildung um die Tumorzellverbände (HE, 20x Objektiv).

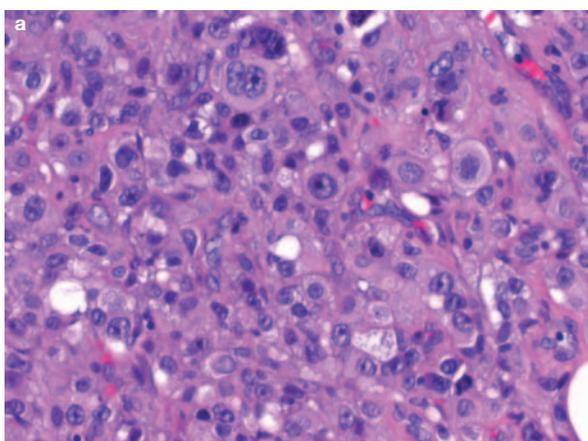
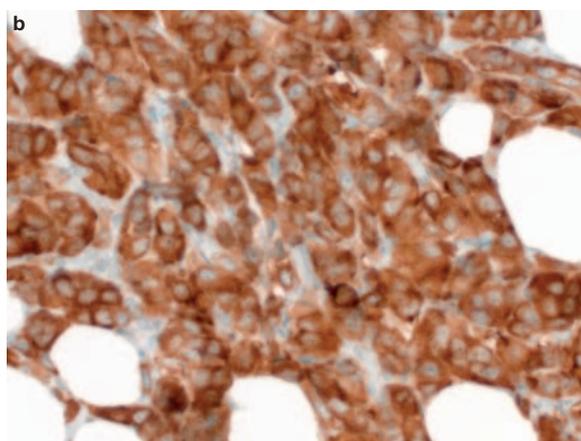


Abb. 5: a) Invasives Mammakarzinom (NST) mit neuroendokriner Differenzierung, die rein morphologisch nicht erkennbar ist (HE, 40x Objektiv). b) Synaptophysin Immunhistochemie (neuroendokriner Marker), die sämtliche Tumorzellen anfärbt (40x Objektiv).



zeichnet ist, was zu einem diskohäsiven Wachstumsmuster führt (Abb. 3). Die Folge sind einzelzellulär wachsende Tumorzellen bzw. „Gänsemarsch-artige“ Formationen der Tumorzellen, die sich diffus im Brustgewebe ausbreiten können. Hierdurch wird die Größe des Tumors klinisch bzw. makroskopisch initial oft unterschätzt. Interessanterweise zeigen diese Karzinome ein charakteristisches Metastasierungsmuster mit relativ häufigen Metastasen im Gastrointestinal- und Genitaltrakt. Metastatische Absiedelungen eines invasiven lobulären Mammakarzinoms in der Magenschleimhaut können aufgrund des diffusen Wachstumsmusters leicht mit einem primären Magenkarzinom vom diffusen Typ nach Lauren verwechselt werden. Um unnötige Gastrektomien zu vermeiden, sollte daher im Zweifelsfall bei der Diagnose eines diffusen Magenkarzinoms bei einer Frau stets eine immunhistochemische Untersuchung mit Antikörpern gegen den Östrogenhormonrezeptor durchgeführt werden.

2. Ein weiteres klassisches Beispiel für einen speziellen Subtyp der luminal differenzierten Karzinome ist das invasive mikropapilläre Karzinom (Abb. 4). Dieser Tumor zeigt als charakteristische histologische Eigenschaft eine sogenannte inverse Pola-

rität (luminalen Oberfläche der Tumorzellen an drüsenartigen Strukturen außen statt innen) der Tumorzellverbände, was zu typischen Spaltbildungen zwischen den Tumorzellgruppen und dem angrenzenden Stroma führt. Das mikropapilläre Karzinom zeigt häufig eine ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa und eine frühe lymphogene Metastasierung, was zu einer ungünstigen Prognose führt, obwohl diese Tumoren in die luminalen Subgruppe fallen.

3. Ein weiteres Beispiel für Tumoren vom luminalen Typ mit invertiertem Wachstumsmuster ist das invasive muzinöse Karzinom. Bei diesen Karzinomen besteht aber neben der Invertierung eine zusätzliche kräftige Schleimbildung mit Akkumulation von extrazellulären Schleimseen, ein Umstand, der neben bestimmten molekularen Veränderungen möglicherweise über eine gewisse physische Blockade eine Hemmung der Tumorinvasion bedingt. Möglicherweise kann hierdurch die gegenüber Mammakarzinomen NST offenbar etwas bessere Prognose der muzinösen Mammakarzinome erklärt werden.

4. Neuroendokrin differenzierte Mammakarzinome (Abb. 5a und 5b) scheinen häufiger zu sein als allgemein angenommen.

In einer eigenen Untersuchung konnten wir an einer repräsentativen Stichprobe zeigen, dass etwa 20 Prozent der Luminal-B-Karzinome eine neuroendokrine Differenzierung aufweisen.¹¹ In größeren Fall-Kontroll-Kollektiven konnte belegt werden, dass diese Karzinome eine ungünstigere Prognose aufweisen.¹²

Molekulare Basalzell-Typ Subgruppe („triple-negative“, „basal-like Subtyp“)

1. Ein Großteil der Basalzell-Typ Subgruppe wird durch die aggressiven Karzinome des histologischen Subtyps mit medullären Eigenschaften ausgemacht (Abb. 6). Karzinome mit medullären Eigenschaften zeigen üblicherweise eine zentrale Narbe/Nekrose, ein synzytiales Wachstum und eine extrem hohe Proliferation. Bei sehr prominenter lymphoider Infiltration scheinen derartige Karzinome aufgrund eines besseren Ansprechens auf Chemotherapie eine bessere Prognose aufzuweisen (13). Dieser histologische Subtyp ist außerdem häufig bei Trägerinnen von Keimbahn-Mutationen im BRCA1-Gen nachzuweisen. BRCA1 ist ein Reparaturgen für DNA-Doppelstrangbrüche, die Mutation führt dazu, dass DNA-Doppelstrangbrüche nicht repariert werden können. Dieser Umstand kann möglicherweise in Zukunft ausgenutzt werden, indem man mittels PARP1-Inhibitoren (PARP1 ist ein Reparaturgen für DNA-Einzelstrangreparaturen) die BRCA1 defizienten Karzinome im Rahmen einer gezielten Therapie eines Großteils ihrer Reparaturmechanismen beraubt.
2. Weitere Beispiele triple-negativer Karzinome sind Speicheldrüsen-ähnliche Karzinome der Mamma wie das (an der

Mamma sehr seltene) adenoidzystische Karzinom. Im Gegensatz zu den Speicheldrüsentumoren bleibt dieser Tumor aber meist lokal begrenzt und bedarf somit keiner systemischen Therapie. Vergleicht man die Tumorbiologie der Speicheldrüsen-ähnlichen Karzinome mit der der BRCA1 Karzinome so wird offensichtlich, dass histologische Subtypen vollständig unterschiedliche Prognosen beziehungsweise Verläufe aufweisen können, auch wenn sie zu der gleichen molekularen/immunhistochemischen Subgruppe gehören.

3. Ein weiterer wichtiger spezieller histologischer Subtyp aus der triple-negativen Gruppe ist das apokrine Karzinom. Auffallend ist eine im Vergleich zu den klassischen Karzinomen vom Basalzell-Subtyp (Karzinome mit medullären Eigenschaften) relativ niedrige Proliferation. Bei einem triple-negativen Karzinom mit vergleichsweise niedriger Proliferationsaktivität sollte daher an die Möglichkeit eines apokrinen Karzinoms gedacht werden. Apokrine Karzinome setzen sich morphologisch aus relativ großbleibigen Tumorzellen zusammen, die ein eosinophiles, teils granuläres Zytoplasma und Zellkerne mit prominenten Nukleolen aufweisen. Immunhistochemisch zeigen diese Karzinome eine üblicherweise kräftige nukleäre Expression des Androgenrezeptors. Dieser Umstand kann möglicherweise in Zukunft für eine gezielte antihormonelle Therapie ausgenutzt werden.

Diese Beispiele zeigen, dass die bislang definierten molekularen Subgruppen heterogen zusammengesetzt sind und daher auch im gegenwärtigen Zeitalter der molekularen Pathologie die histologische Tumortypisierung von großer Bedeutung ist. Die unterschiedlichen histologischen Spezialtypen müssen in Zukunft mit molekularen Untersuchungen bezüglich spezifischer genetischer Veränderungen näher charakterisiert werden, um den Patienten eine entsprechende gezielte Therapie anbieten zu können und Prognose und Nutzen einer Therapie besser abschätzen zu können.

Mammakarzinom in der intraoperativen Diagnostik

Zu den Aufgaben der intraoperativen Begutachtung gehört zum einen die histologische Untersuchung von Sentinel-Lymphknoten und zum anderen die makroskopische (und in ausgewählten Fällen auch mikroskopische) Begutachtung von Mammasegmenten und Mastektomiepräparaten für eine vorläufige Beurteilung der Randsituation bei Herdbefunden. Hierfür muss der Operateur das Operationspräparat (z. B. mit Fäden) eindeutig topographisch markieren, damit das Präparat durch den Radiologen (intraoperative Präparateradiographie) und den Pathologen („Schnellschnitt“) orientiert werden kann. Das Präparat wird nach dem Eintreffen in der Pathologie umgehend auflamelliert (Lamellendicke 4–5 mm) und auf einen mit Orientierungskreuz und Lammellenreihenfolge beschrifteten Papierbogen topographisch orientiert aufgelegt. Anschließend werden die Abstände des Herdbefundes zu den Resektionsrändern ausgemessen und dem

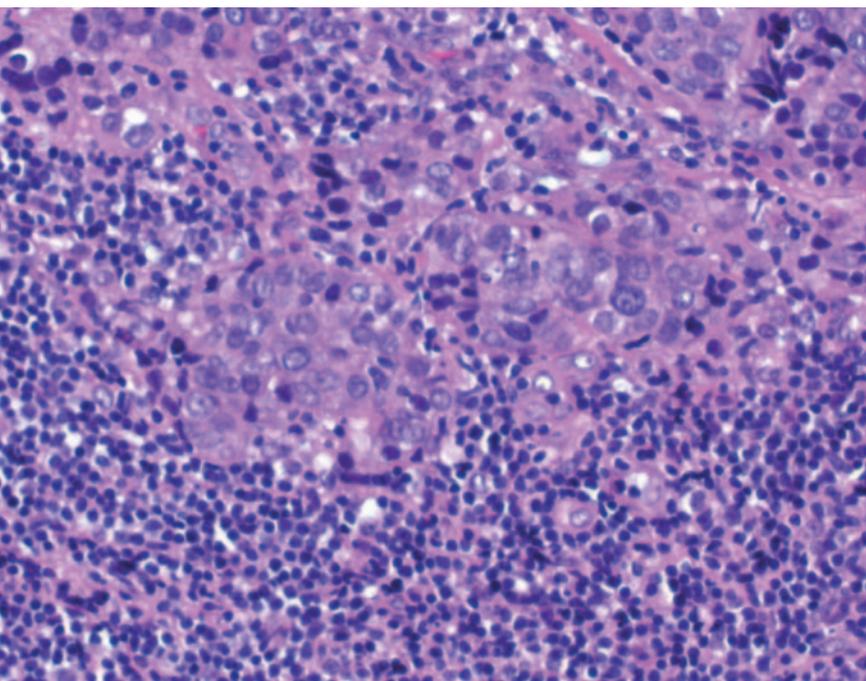


Abb. 6: Invasives Mammakarzinom mit medullären Eigenschaften mit prominenter lymphoider Reaktion (HE, 40x Objektiv).

Operateur telefonisch mitgeteilt. Auch bei sehr kleinen Herdbefunden kann anhand des oft sichtbaren Stanzdefektes die R-Situation makroskopisch beurteilt werden. Somit können unnötige Nachresektionen oder zwei-/mehrzeitige Operationen vermieden werden und es besteht außerdem die Möglichkeit, Frischmaterial in Gewebebanken oder für spezielle Testungen (z. B. uPA-PAI) zu asservieren. Zu beachten ist, dass die makroskopische Begutachtung nur bei Herdbefunden sinnvoll ist, da nicht-umschriebene Läsionen (z. B. manche invasive lobuläre Karzinome oder In-situ-Läsionen) makroskopisch schwer zu erkennen sind und somit nur histologisch eindeutig hinsichtlich ihrer Ausdehnung beurteilt werden können. Bei Präparaten mit neoadjuvant behandelten Karzinomen ist die makroskopische Beurteilung zumeist ebenfalls erschwert, da in diesen Fällen oft Vernarbungen vorliegen, von welchen eindeutig vitaler Tumor in vielen Fällen nicht eindeutig abgegrenzt werden kann. In diesen Fällen sollte die Indikation zur Nachresektion eher konservativ gestellt werden und die vollständige histologische Aufarbeitung des Präparates abgewartet werden.

Zur Analyse eines Sentinel-Lymphknotens stehen intraoperativ zwei Verfahren zur Verfügung: Die Gefrierschnittdiagnostik und die Abklatschzytologie, welche bei erfahrenen Pathologen eine ähnliche Sensitivität und Spezifität aufweisen.¹⁴ Für die histologische Untersuchung werden die eingesandten Sentinel-Lymphknoten vom anhängenden Fettgewebe befreit und vollständig in 2-3 mm dicke Scheiben lamelliert. Nach der Schnellschnittaufarbeitung werden diese unter dem Mikroskop auf etwaige Karzinominfiltrate überprüft. Bei negativer Schnellschnittuntersuchung werden diese nach Formalinfixierung in sechs Stufenschnitten mit einem Abstand von 500 Mikrometern geschnitten¹⁵, um eventuell vorhandene Mikrometastasen zu detektieren. Eine standardisierte immunhistochemische Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten wird in der S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms nicht gefordert.¹⁶

Abschließende Aufarbeitung des Präparates

Nach Formalinfixation werden die Präparate erneut makroskopisch begutachtet und Proben genommen. Dies erfolgt nach demselben Schema wie bei der intraoperativen Diagnostik, jedoch lässt sich das fixierte Material feiner schneiden und somit exakter aufarbeiten. Je nach Situation wird das eingesandte Resektat entweder vollständig oder repräsentativ in 3 mm dicken Proben in Paraffin eingebettet. Danach folgt die histomorphologische Untersuchung des entnommenen Gewebes anhand von mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbten Schnitten. Im histologischen Befund werden standardisierte Angaben zu Repräsentativität des Präparates (je nach Operationsindikation auch mit Angaben zu vorhandenem Mikrokalk), Dignität, gegebenenfalls Tumortyp und -grad sowie Tumorgöße und Abständen des Tumors zu den

Resektionsrändern gemacht. Bei malignen Befunden muss nach definitiver Operation die für Prognose und weitere Therapie wichtige TNM-Klassifikation angegeben werden.

Repräsentativität

Hier sollte geprüft werden, ob die klinisch angegebene Läsion (Herdbefund oder Mikrokalk) enthalten ist. Insbesondere bei makroskopisch nicht erkennbaren Läsionen und bei Mikrokalk als Operationsindikation sollte die vollständige Einbettung des eingesandten Präparates erfolgen. Ist in den angefertigten Schnittpräparaten kein Korrelat für einen klinisch angegebenen Herdbefund auffindbar, ist eine Korrelation mit der intraoperativen Präparateradiographie und der präoperativen Bildgebung nötig (z. B. im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz). Bei klinisch angegebenem und histologisch nicht nachweisbarem Mikrokalk ist nach Abgleich der intraoperativen Präparateradiographie eine Röntgenuntersuchung der Paraffinblöcke das geeignete Mittel, um Paraffinblöcke zu identifizieren, welche Mikrokalk enthalten. Anschließend können von diesen Blöcken gezielt weitere Stufenschnitte angefertigt werden.

Tumorgöße und Bestimmung der Abstände

Generell sollten im Befund die Läsionsgröße sowie der Abstand zu allen Resektionsrändern (cranial, caudal, lateral, medial, ventral, dorsal) für invasive Karzinome und In-situ-Läsionen getrennt und exakt angegeben werden. In einigen Fällen können die Tumorgöße und die minimalen Abstände der Läsionen zu den Resektionsrändern am histologischen Schnitt deutlich von der vorläufigen intraoperativen makroskopischen Begutachtung abweichen. Solche Diskrepanzen treten typischerweise bei schlecht erkennbaren beziehungsweise schlecht tastbaren Tumoren wie dem invasiven lobulären Karzinom oder In-situ-Läsionen auf. In diesen Fällen sind selbstverständlich die histologisch bestimmte Größe und die histologisch bestimmten Abstände zu den Resektionsrändern endgültig beziehungsweise für weitere Therapieentscheidungen ausschlaggebend.

Liegt neben einem invasiven Karzinom auch eine In-situ-Komponente vor, sollten für die weitere Therapieentscheidung (vor allem hinsichtlich einer adjuvanten Strahlentherapie) die Größe der In-situ-Komponente sowie ihre Lokalisation im Bezug zum invasiven Karzinom angegeben werden. Wenn die In-situ-Komponente über die Begrenzung des invasiven Karzinoms hinausreicht und außerdem mindestens 25 Prozent der Fläche des invasiven Tumors einnimmt ist eine Extensive In-situ-Komponente (EIC) zu diagnostizieren (Definition nach Schnitt et al). Auch ein DCIS mit fokalem Übergang in ein invasives Karzinom wird formalpathologisch als EIC klassifiziert. Liegt eine EIC vor, sollte gegebenenfalls ein größerer Sicherheitsabstand als 1 mm diskutiert werden.¹⁶

TNM-Klassifikation

Abschließend sollte nach einer definitiven Operation bei malignen Läsionen eine zusammenfassende TNM-Klassifikation (aktuelle Version von 2010) erfolgen (Tabelle 3). In die T-Kategorie fließen Tumorgöße, Tumordinfiltration/Ulzeration von Nachbarstrukturen (Muskulatur der Brustwand, Epider-

T1	Tumor 2,0 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T1a	Mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung
T1b	Mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1,0 cm in größter Ausdehnung
T1c	Mehr als 1,0 cm, aber nicht mehr als 2,0 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor mehr als 2,0 cm, aber nicht mehr als 5,0 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mehr als 5,0 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand (T4a)/ Haut (T4b), beides (T4c) oder inflammatorisches Karzinom (T4d)

Tab. 3: TNM-Klassifikation 2010.

mis), und klinische Befunde (Ödem, Orangenhaut) ein. Bei der N-Kategorie werden Größe, Anzahl und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen berücksichtigt. Eine Angabe zur M-Kategorie wird grundsätzlich nur gemacht, wenn histologisch gesicherte Metastasen vorliegen. Eine pM0-Klassifikation kann bei der lebenden Patientin formal nicht vorgenommen werden. Zu der TNM-Klassifikation gehört weiterhin die Angabe ob eine Lymphangiosis carcinomatosa (L1), Hämangiosis carcinomatosa (V1) oder Perineuralscheidenkarzinose (Pn1) vorliegt. Neben der TNM-Klassifikation werden üblicherweise auch Tumorgrad, R-Klassifikation und ICD-O Code im Klassifikationsblock dokumentiert. Bei Zustand nach neoadjuvanter Therapie muss außerdem der Regressionsgrad des Tumors definiert werden, da Patientinnen mit pathologischer Komplettremission eine bessere Prognose aufweisen.¹⁷

Autoren:

Prof. Dr. Arndt Hartmann
 Dr. Johanna Strehl
 Dr. David Wachter
 Iris Polifka
 Krankenhausstraße 8-10
 91054 Erlangen
 E-Mail: arndt.hartmann@uk-erlangen.de

Literatur

1. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32:513-523.
2. Buerger H, Otterbach F, Simon R, et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast-evidence of multiple genetic pathways. *The Journal of pathology*. 1999;187:396-402.
3. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*. 2002;95:1-7.
4. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer*. 1978;42:737-769.
5. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA, et al. Invasive Breast Cancer: Recognition of Molecular Subtypes. *Breast Care (Basel)*. 2011;6:258-264.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
7. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-10874.
8. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5678-5685.
9. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011;11:486.
10. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-750.
11. Wachter DL, Hartmann A, Beckmann MW, et al. Expression of neuroendocrine markers in different molecular subtypes of breast carcinoma. *BioMed research international*. 2014;2014:408459.
12. Wei B, Ding T, Xing Y, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinctive subtype of aggressive mammary carcinoma. *Cancer*. 2010;116:4463-4473.
13. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28:105-113.
14. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39:1654-1667.
15. Kuehn T, Bembek A, Decker T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer*. 2005;103:451-461.
16. Leitlinienprogramm Onkologie D, Deutsche Krebshilfe A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2012.
17. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014.