

Leitlinie
Mammopathologie

*Auszug aus der Interdisziplinären
S3-Leitlinie für die Diagnostik,
Therapie und Nachsorge des
Mammakarzinoms*

3. Auflage, 2012

1

VORWORT

Die vorliegenden Empfehlungen orientieren sich an international anerkannten Leitlinien und publizierten Protokollen, unter anderem an den „Quality assurance guidelines for pathology“ der „European guidelines for quality assurance in mammography screening“ [Amendoeira, I 2006a; Amendoeira, I 2006b], den „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“, den „NHSBSP guidelines for pathology reporting in breast disease“ der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), Großbritannien [NHSBSP 2001; NHSBSP 2005]] sowie weiteren Schriften zu diesem Thema [Lester, SC et al. 2009a; Lester, SC et al. 2009b; Sinn, HP et al. 2003].

Vorangestellt sind „Allgemeine Grundsätze“, die für alle Gewebeproben gültig sind. Spezielle Aspekte zu Untersuchungen von „Perkutanen Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik“, „Exzisionsbiopsien“, „Mastektomiepräparaten“ und „Lymphknoten“ werden getrennt dargestellt und gliedern sich nach folgenden Themen:

- Makroskopische Bearbeitung („Zuschnitt“) mit Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung
- Mikroskopische Bearbeitung (Schnittebenen, Färbungen, Spezialmethoden) und Begutachtung (einschließlich Kriterien der Klassifikation)

Im Addendum der Anleitung finden sich die Klassifikations- und Graduierungssysteme, auf die die Anleitung Bezug nimmt, sowie Empfehlungen zur Durchführung und Interpretation der Hormonrezeptor- und HER2-Bestimmung sowie weiterer molekularer Zusatzuntersuchungen. Außerdem werden spezielle Aspekte der Begutachtung vor und nach neoadjuvanter systemischer Therapie erläutert. Den Abschluss bilden Formblattvorschläge für den „Begleitschein zur Einsendung“ und die „Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung“.

Die Anleitung ist mit dem Addendum Bestandteil der aktualisierten interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [Kreienberg, R et al. 2012].

Die Inhalte der konsentierten Statements dieser Leitlinie, die die Pathologie betreffen, sind im Folgenden kursiv gedruckt und unterstrichen.

2

ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

Eine gut organisierte Kooperation zwischen den beteiligten Disziplinen ist Voraussetzung für die pathomorphologische Diagnostik. Für eine möglichst exakte pathomorphologische Diagnostik müssen die Biopsie- oder Operationspräparate bestimmte Bedingungen erfüllen, die im Folgenden aufgeführt sind:

- Das Operationsmaterial soll ohne vorherige Gewebeentnahme durch den Kliniker/Operateur (oder andere) an den Pathologen übersendet werden.
- Die Exzisate/Mastektomiepräparate sollen vom Operateur eindeutig topographisch markiert werden, (z. B. mit verschiedenfarbigen Fäden [Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011].
- Die Lage der Markierungen ist auf dem klinischen Begleitformular zu vermerken (s. Addendum: Formblatt 1).
- Soll von dem Tumor (oder anderem Gewebe) Material entnommen werden (z. B. für wissenschaftliche Untersuchungen, Tumorbank), hat dies unter der Kontrolle des Pathologen zu erfolgen. Zu diesem Zweck sind die Operationspräparate unfixiert unmittelbar nach der Entnahme an den Pathologen zu übersenden.
- Bei der Materialentnahme ist zu berücksichtigen, dass notwendige Klassifikationen eines Tumors (besonders R-Klassifikation, pTNM-Klassifikation, Tumorheterogenität) nicht beeinträchtigt werden dürfen.
- Die Gewebefixation erfolgt in 4%igem neutral gepuffertem Formalin. Empfohlen wird eine Fixationsdauer zwischen 6 h und 48 h [ASCO clinical notice 2011; Hammond, ME et al. 2010].

2.1

Allgemeine Patientendaten, Vorbefunde, anamnestische Angaben

Die Patientendaten, Vorbefunde und weiteren Informationen an den Pathologen werden am zweckmäßigsten mit einem Formblatt übermittelt (s. Addendum: Formblatt 1), das folgende Angaben erfasst:

- Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Identifikationsnummer, wenn vorhanden)
- verantwortlicher Arzt
- Tag der Entnahme
- weitere klinische Informationen:
 - Entnahmelokalisation der Gewebeprobe (z. B. Mamma rechts, oberer äußerer Quadrant)
 - Art der Entnahme (z. B. Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie, modifiziert radikale Mastektomie)

- klinischer/mammographischer Befund (z. B. Befund palpabel/nicht palpabel; Mikrokalzifikation vorhanden/nicht vorhanden; ggf. mit Übersendung der Präparatradiographie)
- Vorbefunde und wesentliche Angaben zur Vorgeschichte

2.2

Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung

Zur Dokumentation der makroskopischen Bearbeitung s. Abschnitte zu der jeweiligen Art der Gewebeprobe.

2.3

Dokumentation der mikroskopischen Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Addendum: Formblatt 2A und 2B):

- Art der Gewebeprobe
- Seitenangabe
- wesentliche pathologische Veränderungen (z. B. invasives Karzinom, nicht invasives Karzinom, atypische duktale Hyperplasie, duktale Hyperplasie, fibrös-zystische Mastopathie, Mastitis)
- Karzinom:
 - histologischer Typ
 - Grading (für invasive Karzinome und DCIS)
 - Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS*
 - Tumorgröße* (DCIS und invasive Karzinome; bei invasiven Karzinomen mit extensiver intraduktaler Komponente [Def. s. Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente, Seite 4]: Angabe der Größe des invasiven Anteils sowie zusätzlich Angabe der Größe des assoziierten DCIS)
 - ggf. Angabe weiterer, zusätzlicher Tumorherde, falls vorhanden (Multifokalität/Multizentrität)*
 - Resektionsrand* (für invasive Karzinome und DCIS):
 - Tumor unmittelbar am Resektionsrand („randbildend“)
 - Tumor nicht unmittelbar am Resektionsrand; dann Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe (ggf. für intraduktale Komponente getrennt)
 - peritumorale Gefäßinvasion (wenn lichtmikroskopisch vorhanden)

* Wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

- *pTNM-Klassifikation** [UICC 2010] (ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe(n))
- spezielle Zusatzuntersuchungen:
 - *ER- bzw. PgR-Status* (für DCIS und invasive Karzinome)
 - *HER2-Status* (für invasive Karzinome)
 - ggf. andere (z. B. Ki-67 für invasive Karzinome)
- Mikrokalzifikationen, falls vorhanden: Lokalisation bzw. Angabe der Assoziation mit benigner oder maligner Läsion
- Kommentare:
 - Bezug zum intraoperativ mitgeteilten Schnellschnittbefund
 - Bezug zu klinischen/radiologischen Befunden (v. a. Mikrokalzifikationen: z. B. „Befund ist vereinbar mit“ oder „Korrelation nicht sicher“)
- Bezug zu Befunden an anderen Gewebeprobe(n)/Voruntersuchungen (bei Befundung der OP-Präparate nach perkutaner Mammabiopsie: Stellungnahme erforderlich, ob Biopsiehöhle im OP-Präparat erfasst ist oder nicht)

Anmerkungen:

- Ausdehnung intraduktale Tumorkomponente:
 - Bei geplante(m) brusterhaltendem Vorgehen: Abschätzung des Anteils der intraduktalen Tumorausdehnung; ggf. Angabe einer extensiven intraduktalen Komponente (EIC) nach Schnitt [Schnitt, SJ et al. 1994]: intraduktale Tumorkomponente von mindestens 25 % der Tumorfläche mit Ausdehnung über die Grenzen des invasiven Tumoranteils hinaus).
 - Bei Ausdehnung der intraduktalen Komponente über die Grenze des invasiven Karzinoms hinaus: Angabe des Abstandes der intraduktalen Tumorkomponente zu den nächstgelegenen Resektionsrändern in mm.
- Multifokalität/Multizentrität: Derzeit liegt keine international einheitliche Definition der Begriffe „Multifokalität“ und „Multizentrität“ vor. Empfohlen wird folgende Zuordnung:
 - Multifokalität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in einem Quadranten bzw. nach Faverly [Faverly, DR et al. 1994] bei einem Abstand zwischen den Herden von weniger als 4 cm.
 - Multizentrität: Auftreten von getrennten Karzinomherden in mehr als einem Quadranten bzw. nach Faverly [Faverly, DR et al. 1994] bei einem Abstand von mindestens 4 cm zwischen den Herden.

2.4

Abklärung von mammographisch nachgewiesenem Mikrokalk

Bei der Abklärung von mammographisch suspektem Mikrokalk ist die Korrelation des histopathologischen Befundes mit den Befunden der bildgebenden Verfahren notwendig (Präparatradiographie erforderlich). Zu berücksichtigen ist, dass mammographisch nicht nur das sich mit Hämatoxylin-Eosin anfärbbare Kalziumphosphat erfasst wird, sondern seltener auch Kalziumoxalat (Weddelit). Letzteres kann nur im polarisierten Licht nachgewiesen werden. Bei fehlendem Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk (> 100 µm) in den initialen Schnitten sollten weitere Schnittstufen angefertigt werden, evtl. ergänzt durch Spezialfärbungen (Kossa). Gelegentlich ist zum Auffinden des radiologisch relevanten Mikrokalks bei größeren Gewebeprobe(n) auch eine Radiographie der Paraffinblöcke hilfreich oder des noch nicht eingebetteten restlichen Gewebes. Beim Nachweis von radiologisch relevantem Mikrokalk soll dessen Lokalisation in Bezug zur histopathologischen Veränderung angegeben werden.

2.5

Schnellschnittuntersuchung

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind [Amendoeira, I 2006b; NHMRC 2001; NZGG 2009; O'Higgins, N et al. 1998]:

- *die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel,*
- *die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm).*

Die Indikation zur Schnellschnittuntersuchung ist zurückhaltend und nur bei intraoperativen Konsequenzen zu stellen. Eine Schnellschnittdiagnostik an den Gewebszylindern, die durch die interventionelle Diagnostik gewonnen werden, wird nicht empfohlen. Ziel der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung an Operationspräparaten der Mamma ist die Beurteilung jener Kriterien, die das weitere operative Vorgehen unmittelbar beeinflussen:

Dignität der Läsion: benigne oder maligne (DCIS oder invasive Karzinome), Größe und Ausdehnung eines Tumors (ggf. Erkennung multipler Tumorherde), Sicherheitsabstände zu den Resektionsrändern (optional).

Die intraoperative Untersuchung der Sentinel-Lymphknoten (SLN) ermöglicht im positiven Fall die einzeitige Operation der Axilla. Allerdings ist bei negativem Ergebnis zu berücksichtigen, dass durch die nachfolgende Bearbeitung des formalinfixierten und paraffineingebetteten

* Wird bei perkutanen Biopsien nicht erhoben

teten Restmaterials noch in bis zu 21 % der Fälle Metastasen in den Sentinel-Lymphknoten gefunden werden [Cserni, G et al. 2003]. Eine intraoperative Aufarbeitung der Lymphknoten in Schnittstufen ist, gemessen an der eingeschränkten Beurteilbarkeit von Gefrierschnitten und dem Aufwand, nicht gerechtfertigt. Als Alternative zur Gefrierschnittuntersuchung kann zur orientierenden Untersuchung des SLN-Status bei entsprechender Fachkenntnis auch die Imprintzytologie durchgeführt werden [Kuehn, T et al. 2005]. Das im Schnellschnitt untersuchte Material ist in Paraffintechnik aufzuarbeiten.

3

Perkutane Biopsien im Rahmen der interventionellen Diagnostik

Heutzutage verfügbare Methoden für die interventionelle Diagnostik:

- Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie (z. B. 14 Gauge)
- Vakuumbiopsie (z. B. 11 Gauge)
- Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie (z. B. 21 Gauge)

3.1

Perkutane Biopsie (Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie, Vakuumbiopsie)

Indikationen: Diagnosesicherung zur Therapieplanung, Abklärung unklarer und malignitätsverdächtiger Befunde.

3.1.1

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie: Anzahl und Gesamtlänge der Stanzzylinder/-anteile; Vakuumbiopsie: Anzahl der Stanzzylinder/-anteile; ggf. weitere Beschreibung (Farbe, Konsistenz)

Gewebseinbettung:

- vollständige Einbettung der übersandten Gewebeproben

3.1.2

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Schnittstufen (H&E; bei Bedarf: Zusatzuntersuchungen)
- spezielle Zusatzuntersuchungen bei Nachweis eines invasiven Karzinoms (Hormonrezeptoren; ggf. HER2/neu, Ki-67)

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Addendum: Formblatt 2A).

Anmerkungen:

Im Rahmen von Stanzbiopsien ist die Verlagerung von benignen oder malignen Epithelzellverbänden in das Stroma und/oder die Gefäße möglich; im Einzelfall Abgrenzung von echter Stroma- und/oder Gefäßinvasion schwierig. Ggf. auf Notwendigkeit einer weiteren bioptischen Abklärung hinweisen bei

- fehlendem morphologischem Korrelat für den Befund der Bildgebung,
- fraglicher Dignität der festgestellten Läsion (z. B. Feststellung einer atypischen duktaalen Hyperplasie [ADH] oder einer fibroepithelialen Neoplasie, bei der eine sichere Abgrenzung zwischen Fibroadenom und Phylloides-Tumor nicht möglich ist).

Zusätzlich erfolgt im Rahmen des Mammographie-Screenings eine Klassifikation der pathomorphologischen Befunde in die fünf Kategorien der B-Klassifikation der National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHS-BSP), Großbritannien [NHSBSP 2001], und der E. C. Working Group on breast screening pathology [Amendoeira, I 2006a]. Im Hinblick auf eine ausführliche Erläuterung der Bewertungskriterien wird auf die „Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening“ der NHSBSP [NHSBSP 2001] verwiesen, die im Internet unter der folgenden Adresse verfügbar sind: <http://cancerscreening.org.uk/breastscreen/publications/nhsbsp50.pdf>

B-Klassifikation histopathologischer Befunde

- B1** nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
- B2** benigne,
u. a. fibrös-zystische Mastopathie, Fibroadenom, sklerosierende Adenose, periduktale Mastitis
- B3** benigne, aber mit unsicherem biologischem Potenzial,
u. a. atypische intraduktale Epithelproliferationen (z. B. atypische duktale Hyperplasie: in Abhängigkeit von Ausdehnung und Grad der Atypie ggf. auch Kategorie B4); lobuläre Neoplasie (LN); papilläre Läsionen (bei hochgradigem V. a. papilläres DCIS: ggf. auch Kategorie B4); radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion; V. a. Phylloides-Tumor
- B4** malignitätsverdächtig,
u. a. vermutlich maligne Veränderung, aber Beurteilung aus technischen Gründen eingeschränkt; atypische intraduktale Epithelproliferationen in Abhängigkeit von Ausdehnung und Schwere der Atypie (s. auch Kategorie B3)
- B5** maligne
- B5a** DCIS
- B5b** invasive Karzinome
- B5c** unsicher, ob DCIS oder invasiv
- B5d** andere Malignome (z. B. maligne Lymphome, Sarkome, Metastasen)

3.2

Feinnadelpunktion/Aspirationszytologie

Wird in Deutschland nicht zur Diagnosesicherung bei Mammakarzinomverdacht empfohlen, u. a. weil eine sichere Unterscheidung zwischen nicht invasiven und invasiven Veränderungen nicht möglich ist.

4

Exzisionsbiopsien

Grundsätzlich Umgang mit allen Formen von Exzisionsbiopsien wie bei einem brusterhaltenden operativen Vorgehen (mögliche Ausnahme: diagnostische Exzision).

Formen der Exzisionsbiopsie:

- offene Biopsien/diagnostische Exzisate
- Tumorektomien/Lumpektomien/Segmentresektionen (bei nicht tastbaren Befunden nach präoperativer Lokalisation mittels Markierungsdraht)

4.1

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- gesamte eingegangene Gewebeprobe:
 - Größe (drei Dimensionen) und Gewicht
 - eingeschnitten/nicht eingeschnitten
 - Größe und Beschaffenheit anhängender Hautanteile
 - Markierung zur topographischen Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
 - ggf. Lokalisation eines Markierungsdrahtes
- palpabler Tumor:
 - Größe (drei Dimensionen)
 - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
 - ggf. Korrelation zu Markierungsdraht/Präparatradiographie
 - minimaler Abstand zum Resektionsrand (in mm) unter Berücksichtigung der Topographie
- weitere auffällige Befunde

Präparation:

- Markierung der Oberfläche des Präparates mit Tusche, Latex oder anderem geeignetem Material zur Beurteilung der Schnittländer
- Lamellieren des Präparates durch Parallelschnitte senkrecht zur Längsachse des Präparates (Lamellendicke ca. 5 mm) von einem Ende des Präparates zum anderen; bei entsprechender topographischer Markierung ggf. nach der Mamille orientiert [Decker, T et al. 1997]

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- nicht tastbarem Befund oder tastbarem Tumor (s. u.)
- Resektionsrändern
- weiteren Veränderungen/umgebendem Gewebe
- speziellen Fragestellungen (Zusatzuntersuchungen)

Anmerkung:

Die Zahl der Gewebelöcke ist abhängig von Größe und Art des eingesandten Materials, Anzahl und Größe der mammographisch und/oder palpatorisch auffälligen Läsionen sowie dem zugrunde liegenden Prozess (z. B. makroskopisch klar erkennbares Karzinom versus nicht abgrenzbares DCIS).

Nicht tastbarer Befund:

Notwendig ist die Einbettung des gesamten mammographisch auffälligen Herdes zur exakten Identifikation der lokalisierten und markierten Veränderung sowie der Re-

sektionsränder und von verdichtetem Gewebe außerhalb des radiologisch auffälligen Bezirkes. Insbesondere Low-grade-DCIS können sehr viel ausgedehnter sein als der radiologisch auffällige Mikrokalk vermuten lässt. Die Gewebeentnahmen erfolgen systematisch und orientiert, um ggf. Größe und Topographie der Läsion mit Beziehung zu Resektionsrändern zu rekonstruieren; Möglichkeiten hierzu:

- Systematisches Auflegen von Präparatescheiben nach dem Lamellieren auf eine Folie und Anfertigung einer Präparatradiographie oder einer Fotokopie. Bei radiologisch auffälligem Mikrokalk ermöglicht die Paräparatradiographie der Gewebslamellen die gezielte Entnahme und mikroskopische Untersuchung zur exakten histologisch-radiologischen Korrelation. Eintrag der Gewebeentnahmen mit den entsprechenden Blockbezeichnungen auf der Radiographie oder Fotokopie
- Verwendung vorgefertigter Skizzen zur Notierung der Entnahmen mit Blockbezeichnung (vgl. Abbildung 1)

Tastbarer Tumor:

- Größe des Tumors für den Umfang der Einbettung wesentlich:
 - kleine Karzinome bis etwa 1 cm Durchmesser: Einbettung in toto
 - größere invasive Karzinome: mindestens drei Tumorblöcke bzw. ein kompletter Tumorquerschnitt wünschenswert (vgl. Abbildung 2); nach Möglichkeit Erfassung des Tumorrandes mit dem nächstgelegenen Exzisionsrand in mindestens einem Block
- stets auch Untersuchung von umgebendem, tumorfrei erscheinendem fibrösen Gewebe

Bearbeitung bei Vorliegen eines DCIS:

- Ziele: Bestimmung der Größe, Beurteilung der Resektionsränder, Ausschluss eines invasiven Wachstums

- Gewebeentnahmen: Vorgehen abhängig von Läsion (nicht tastbar oder tastbar; s. o.)

Die mammographische Größenbestimmung alleine ist unzuverlässig. In etwa 30 % der Fälle, die brusterhaltend operiert werden, wird die Größe in der Mammographie unterschätzt, sodass Nachresektionen notwendig sind [Thomas, J et al. 2010]. Deshalb ist bei brusterhaltender Therapie eine vollständige, sequenzielle histopathologische Einbettung des Operationspräparates unter Beachtung der topographischen Orientierung zu empfehlen. Auch große DCIS sollten vollständig eingebettet werden, da gerade sie Herde einer Mikroinvasion enthalten können.

Operationspräparate nach neoadjuvanter Therapie:

- Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie.
- Die therapiebedingte Ausdünnung des Tumors kann allerdings die makroskopische Identifikation residueller Tumorherde erschweren und macht häufig die Einbettung von mehr Gewebeproben erforderlich (weitere Erläuterungen s. Addendum).

4.2

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Bei Nachweis eines invasiven Karzinoms: spezielle Zusatzuntersuchungen (Hormonrezeptoren, HER2/neu), falls nicht bereits an prätherapeutischer Stanzbiopsie erfolgt

Begutachtung:

- Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Addendum: Formblatt 2B).

Abbildung 1: Skizzierung der Gewebeentnahmen

Orientierung des Präparates angeben (s.*)

Entnahmelokalisation: Mamma rechts links

***z. B. kranial**

***z. B. lateral**

Durchmesser 1 (D1) = _____ mm/cm

Durchmesser 2 (D2) = _____ mm/cm

Durchmesser 3 (3. Dimension) = _____ mm/cm

Anzahl der Scheiben: _____

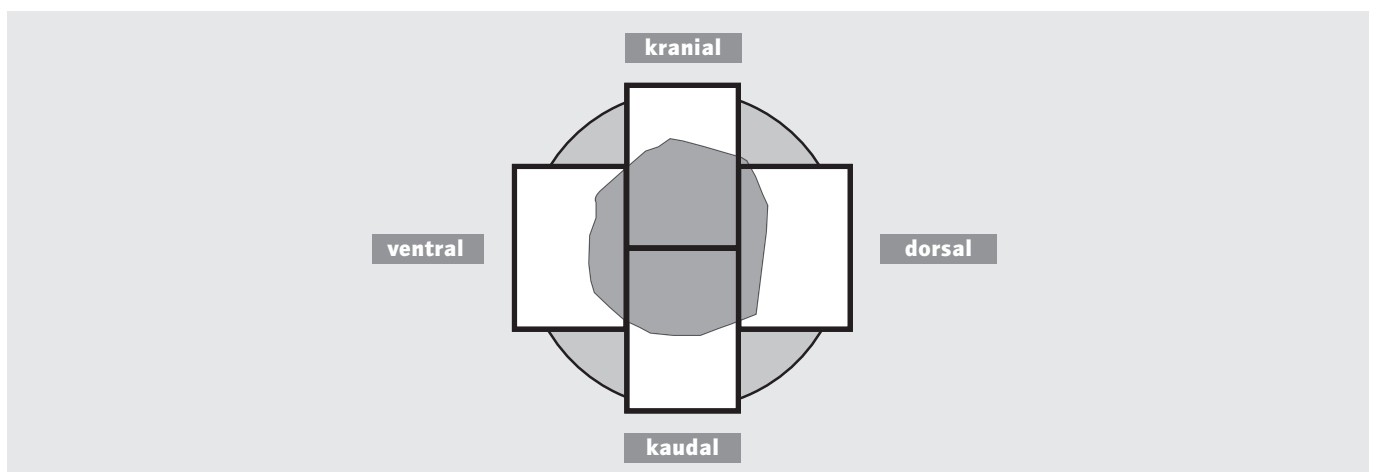
Nummerierung der Scheiben ausgehend vom linken Rand der obigen Skizze.

Angabe der Orientierung der Scheiben (s*).

Einzeichnen der Materialentnahme (Angabe der Blockbezeichnung):

***z. B. ventral**

Abbildung 2: Gewebeentnahmen bei einem palpablen Herdbefund



5

Mastektomiepräparate

Eine Mastektomie erfolgt in der Regel nach Sicherung eines Karzinoms durch interventionelle Diagnostik oder Exzisionsbiopsie. Sie führt zur endgültigen Tumorklassifikation und Bestimmung des Differenzierungsgrades mit Festlegung der Tumorausdehnung; ggf. Identifikation weiterer Veränderungen. Um eine rasche Fixation des Gewebes zu erreichen, empfiehlt sich die Übersendung des Präparates an den Pathologen unmittelbar nach der OP, um durch das Lamellieren der Präparate die Gewebekonservierung zu beschleunigen. Formen der Mastektomie sind die einfache Mastektomie, „Skin-sparing“-Mastektomie, modifiziert radikale Mastektomie nach Patey, radikale Mastektomie nach Rotter-Halstedt oder erweiterte Mastektomie.

5.1

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Mastektomiepräparat:
 - Größe (drei Dimensionen) und Gewicht
 - anhängende Gewebe (z. B. intakte Pektoralisfaszie, Pektoralismuskulatur, axilläres Fettgewebe)
 - Größe und Beschaffenheit der anhängenden Hautspindel, Lokalisation der Mamille (z. B. zentral, exzentrisch)
 - Orientierung der Gewebeprobe (wenn vom Operateur vorgenommen)
 - Lokalisation einer Vorbiopsie/-exzision oder eines Tumors (Quadrant, Bezug zu den Resektionsrändern)
- Tumor:
 - Größe (drei Dimensionen)
 - Schnittfläche: Begrenzung (scharf/unscharf), Konsistenz, Farbe
 - Bezug zum Resektionsrand
- weitere auffällige Befunde (z. B. Prothesenimplantat, fibrozystische Veränderungen)

Präparation:

- ggf. Färbung des Präparaterandes mit Tusche oder Pigmenten zur Identifikation des Resektionsrandes
- Lamellieren des Präparates von lateral nach medial in parallelen Scheiben von 5–10 mm Dicke, wobei Lamellen mit Haut in Verbindung bleiben

Gewebeentnahmen dienen Aussagen zu:

- Mamille/submamillärem Gewebe (zwei Blöcke)

- Tumor (Zahl der Paraffinblöcke je nach Größe)
- Vorbiopsie-/Exzisionshöhlenrand (insgesamt 3–4 Gewebeproben)
- Resektionsrändern
- zusätzlichem Brustdrüsengewebe aus den vier Quadranten (mindestens je einen Block)
- weiteren Veränderungen
- speziellen Fragestellungen/Zusatzuntersuchungen

Anmerkung:

Wenn die Mastektomie wegen eines DCIS erfolgte oder radiologisch ausgedehnte Mikroverkalkungen vorlagen, kann eine Präparatradiographie der Gewebslamellen hilfreich sein, um die Veränderungen genau zu lokalisieren und eine gezielte Entnahme zur Bestimmung der Ausdehnung und des Bezuges zu den Resektionsrändern vornehmen zu können.

5.2

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Dokumentiert werden die Angaben wie unter Abschnitt 2.3, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Addendum: Formblatt 2B).

6

Lymphknoten

Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB):

- Entfernung des sog. Wächterlymphknotens (Farbstoff- und/oder Radionuklidmarkierung).
- Heutzutage übliches primäres Verfahren zur Bestimmung des Nodalstatus. Voraussetzung ist die Beachtung der empfohlenen Qualitätskriterien [Kuehn, T et al. 2005].
- Minimales Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) [Amendoeira, I 2006b; Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005]. Wünschenswert, aber nicht obligat, ist außerdem die Identifikation von Mikrometastasen (< 2 mm, aber > 0,2 mm). Beim Vorliegen von Mikrometastasen ist in ca. 20 % mit dem Befall weiterer Lymphknoten zu rechnen [Cserni, G et al. 2004], bei einer Größe von > 1 mm sogar in ca. 30 % der Fälle [Viale, G et al. 2005]. Die histologische Untersuchung der SLN zielt nicht auf die Entdeckung isolierter Tumorzellen (ITC) ab. Werden ITCs nachgewiesen, ist auf ihre korrekte Klassifikation (s. u.) zu achten.

Axilläre Lymphadenektomie:

- Heutzutage nur noch in Ausnahmefällen primäres operatives Verfahren zur Bestimmung des Lymphknotenstatus. Meist zur Komplettierung bei befallenen SLN.
- Ziel der histologischen Untersuchung ist die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm).

6.1

Makroskopische Bearbeitung

Beschreibung:

- Größe (drei Dimensionen) und Gewicht der gesamten Gewebeprobe (bei axillärem Lymphknotendissektat)
- Orientierung (wenn markiert)
- Anzahl der Lymphknoten
- Dimension des größten Lymphknotens

Präparation:

- sorgfältige Untersuchung des Fettgewebes auf Lymphknoten
- histologische Untersuchung aller enthaltenen Lymphknoten
- bei makroskopisch befallenen und miteinander verbackenen Lymphknoten: Untersuchung eines repräsentativen Querschnittes
- bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: vollständige Einbettung zur histologischen Untersuchung
- wenn es die Größe der Lymphknoten erlaubt, sollten diese entlang der Längsachse halbiert oder in Scheiben von 2–3 mm Dicke lamelliert werden

6.2

Mikroskopische Bearbeitung und Begutachtung

Bearbeitung:

- Sentinel-Lymphknoten [Kuehn, T et al. 2005; Lyman, GH et al. 2005]:
 - bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
 - bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Schnittstufen (Abstand \leq 500 μ m) H&E-gefärbt; Anzahl zur sicheren Detektion aller Makrometastasen ist abhängig von der Gewebedicke

- immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen Zytokeratine werden nicht als Standardvorgehen empfohlen, können aber im Einzelfall (z. B. invasives lobuläres Karzinom) diagnostisch hilfreich sein
- axilläre Lymphknotendissektate:
 - bei makroskopisch befallenen Lymphknoten: ein H&E-Schnitt pro Block
 - bei makroskopisch nicht eindeutig befallenen Lymphknoten: Gemäß internationalen Leitlinien ist ein H&E-Schnitt ausreichend [Amendoeira, I 2006b; Fitzgibbons, PL et al. 2000]. Allerdings ist in Abhängigkeit von der Dicke des insgesamt eingeblockten Lymphknotengewebes die Anfertigung von mindestens 2–3 Schnittstufen (Abstand 100–500 μ m) empfehlenswert, um die Entdeckung aller Makrometastasen (> 2 mm) sicherzustellen.

Begutachtung:

- Dokumentiert werden folgende Angaben, evtl. unter Verwendung eines Formblattes (s. Addendum: Formblatt 2B) [ICSI 2005; NHMRC 2001; NZGG 2009; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2010]:
 - Art der Gewebeprobe
 - Seitenangabe
 - Anzahl der untersuchten Lymphknoten (mit Lokalisation, wenn markiert)
 - Anzahl der befallenen Lymphknoten
 - Ausdehnung der größten metastatischen Infiltration
 - extranodale Infiltration, falls vorhanden
 - pTNM-Stadium [nach UICC 2010] ggf. unter Einbeziehung weiterer Gewebeproben)

Anmerkungen:

- Wenn die pathologische Klassifikation auf einer Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung basiert, wird dies durch das Suffix (sn) gekennzeichnet, also beispielsweise pN0(sn) [UICC 2010].
- Der Nachweis isolierter Tumorzellen (ITC) in regionären Lymphknoten wird als pN0(i+) klassifiziert. ITC sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Cluster von Zellen, die nicht größer als 0,2 mm in der größten Ausdehnung sind. Als zusätzliches Kriterium wurde vorgeschlagen, ein Cluster von weniger als 200 Zellen (in einem histologischen Schnitt) in diese Kategorie einzuschließen [UICC 2010].

7

Addendum

7.1

Histologische Klassifikation

Die Nomenklatur und Gruppierung der Läsionen der Mamma orientiert sich an der WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma [WHO 2003] und ergänzend an den „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung der Pathologie beim Mammographie-Screening“ [Amendoeira, I 2006a; Amendoeira, I 2006b].

Die Europäischen Leitlinien enthalten auch einen Index zur systematischen Kategorisierung der Läsionen für Screening-Stellen, der bei der Formulardokumentation der gutachterlichen Stellungnahmen hilfreich ist.

Im Folgenden werden nur ausgewählte Punkte dargestellt, die differenzialdiagnostisch, im Hinblick auf die pathologisch-radiologische Korrelation oder klinisch von besonderer Bedeutung sind. Außerdem werden einzelne Bezeichnungen der aktuellen WHO-Klassifikation erläutert und kommentiert.

7.1.1

Normalbefund und benigne Läsionen (varia)

„Normalgewebe“ schließt geringgradige altersentsprechende Veränderungen wie eine Fibrose, lobuläre Involution, mikroskopische Dilatation von Azini und Gängen sowie eine geringe mikrozystische Adenose mit ein. Diese Minimalveränderungen sind in der Regel nicht ausreichend, um einen auffälligen klinischen oder radiologischen Befund zu erklären.

Die **fibrös-zystische Mastopathie** bezeichnet Veränderungen, die mit einer ausgeprägten, makroskopisch sichtbaren Zystenbildung, apokrinen Metaplasie und Fibrose einhergehen.

Hiervon abgegrenzt wird die **solitäre Zyste**, die in der Regel größer als 1 cm ist und von einem flachen oder apokrinen Epithel ausgekleidet wird.

Die **periduktale Mastitis (Duktektasie, Plasmazellmastitis)** betrifft größere und mittelgroße Gänge, die in der Regel subareolär gelagert sind. Die häufig plasmazellreiche, chronische Entzündungsreaktion in der Umgebung der Gänge kann eine große Zahl Histiozyten enthalten und einen granulomatösen Aspekt aufweisen. Sie kann mit einer ausgeprägten periduktalen Fibrose einhergehen. Kalzifikationen sind möglich.

7.1.2

Benigne epitheliale Proliferationen

Die **sklerosierende Adenose** ist in der Frühphase eher zellreich. Der Fasergehalt nimmt mit der Zeit zu. Es wird empfohlen, die sklerosierende Adenose in der Dokumentation der gutachterlichen Stellungnahme nur anzugeben, wenn es sich um einen prominenten Befund handelt [Amendoeira, I 2006b]. Kalzifikationen können vorliegen.

Die sklerosierende Adenose ist differenzialdiagnostisch vom tubulären Karzinom, der mikroglandulären Adenose und der radiären Narbe abzugrenzen.

Bei Befall benachbarter Lobuli kann sich ein mammographisch oder palpatorisch auffälliger Tumor bilden, der als **Adenostumor** bezeichnet wird.

Adenosen mit ausgeprägter apokriner Metaplasie, die mindestens 50 % der Adenose einnimmt, werden als **apokrine Adenosen** dokumentiert.

Die **mikroglanduläre Adenose** zeigt im Gegensatz zur sklerosierenden Adenose kein lobulozentrisches organoides Muster. Die runden glandulären Strukturen werden von einem einreihigen Epithel ohne Atypien ausgekleidet. Myoepithelien fehlen. Allerdings lässt sich eine intakte Basalmembran darstellen.

Die **radiäre Narbe** besteht aus einer zentralen, fibrös-elastoiden Zone mit radiär nach außen proliferierenden Duktuli. Die Läsion ist selten größer als 1 cm. Das Epithel ist zweischichtig oder weist eine duktale Hyperplasie auf. Tubuli können in der zentralen hyalinisierten Fibrose eingeschlossen, verzogen und verkantet sein.

Die **komplexe sklerosierende Läsion** täuscht eine Invasion vor. Sie weist sämtliche Merkmale der radiären Narbe auf, ist aber größer als 1 cm und unregelmäßiger strukturiert, häufig mit nodulären Proliferationen in der Peripherie. Die Läsion kann von Veränderungen wie Papillomen, apokriner Metaplasie oder sklerosierender Adenose begleitet werden. Die wichtigste Differenzialdiagnose für beide radiären sklerosierenden Läsionen ist das tubuläre Karzinom, bei dem Myoepithel und eine intakte Basalmembran in der Begrenzung der Tubuli fehlt.

Die Diagnose einer radiären Narbe oder komplexen sklerosierenden Läsion in der Stanz- und Vakuumbiopsie bedeutet in der Regel eine Einstufung der Veränderung in die B3-Kategorie [Amendoeira, I 2006a] und die Indikation für eine operative Exzision. Davon ausgenommen sind kleine radiäre Narben, die in einer Vakuumbiopsie vollständig erfasst sind und einen histologischen Zufallsbefund (ohne mammographisches Korrelat) darstellen. Diese bedürfen keiner Exzision und können gemäß den europäischen Leit-

linien zum Mammographie-Screening als B2 klassifiziert werden.

Grund für die Zuordnung der B3-Kategorie ist, dass in der Peripherie mammographisch entdeckter radiärer Narben und komplexer sklerosierender Läsionen relativ häufig atypische duktales Hyperplasien und Karzinome (in situ und invasiv) nachweisbar sind, insbesondere bei Läsionen mit einer Größe > 0,6 cm und bei Frauen > 50 Jahre [WHO 2003]. In 4–32 % der Exzidate nach stanzbiptischer Diagnose einer radiären Narbe liegt ein DCIS oder invasives Karzinom vor, insbesondere dann, wenn in dem Stanzbiopsat bereits eine ADH registriert wurde.

Die Veränderungen, die als „**duktales Adenom**“ bezeichnet werden, haben ein variables Aussehen. Kennzeichnend ist eine gut umschriebene benigne glanduläre Proliferation, die sich zumindest zum Teil intraduktal ausdehnt. Es bestehen Überschneidungen mit anderen gutartigen Veränderungen wie dem Papillom oder der komplexen sklerosierenden Läsion, weshalb solcherlei Läsionen auch als sklerosierende Papillome bezeichnet werden.

7.1.3

Papillome

Das Papillom kann solitär und multipel auftreten. Das solitäre Papillom liegt gewöhnlich zentral (**zentrales Papillom**), in subareolären Gängen, während die multiplen Papillome eher peripher im Bereich der terminalen dukto-lobulären Einheiten (TDLE) gefunden werden (**periphere Papillome**). Periphere Papillome treten nicht nur gehäuft mit einer gewöhnlichen duktales Hyperplasie (UDH), sondern auch mit einer atypischen duktales Hyperplasie (ADH), einem DCIS oder einem invasiven Karzinom auf. Daher erfordert das Vorliegen dieser Veränderung eine ausgedehnte Gewebseinbettung.

Der Begriff der „Papillomatose“ sollte vermieden werden, da er bislang sowohl für die UDH als auch für multiple Papillome verwendet wurde.

Die Diagnose eines **atypischen Papilloms** nach WHO erfordert eine fokale intraduktale Epithelproliferation, die einer ADH oder einem kleinen Low-grade-DCIS entspricht; d. h. die fokale atypische Proliferation uniformer Zellen mit Low-grade-Kernen [WHO 2003]. Dabei existiert kein einheitlich definierter Grenzwert für die maximale Ausdehnung der atypischen Epithelproliferation.

Die quantitativen Kriterien in der Abgrenzung zwischen einem atypischen Papillom im Sinne einer ADH im Papillom und einem **DCIS im Papillom** sind umstritten. Zum

einen werden atypische Epithelproliferationen von weniger als 3 mm Ausdehnung als ADH aufgefasst [O'Malley, BA et al. 2006], zum anderen atypische Epithelproliferationen, die weniger als 30 % des Papillomquerschnittes einnehmen [Tavassoli FA 2000]. Herde darüber entsprechen einem DCIS in einem Papillom.

Die B-Klassifikation papillärer Läsionen orientiert sich an der epithelialen Komponente. Da die epithelialen Veränderungen innerhalb der papillären Läsion heterogen ausgebildet sein können und die Stanzbiopsie die Läsion in der Regel nicht vollständig erfasst, sind die meisten papillären Läsionen der B3-Kategorie (unsicheres biologisches Potenzial) zuzuordnen. Davon ausgenommen sind kleine Papillome, die ausgedehnt gesampelt wurden und vermutlich vollständig durch die Stanz-/Vakuumbiopsie entfernt sind. Diese können als B2 klassifiziert werden. Eine höhere B-Kategorie ist angemessen, wenn die epithelialen Proliferate Atypien aufweisen, die entweder den Malignitätsverdacht (B4) oder die sichere Diagnose eines DCIS im Papillom oder eines intraduktalen papillären Karzinoms rechtfertigen (B5).

7.1.4

Myoepitheliale Läsionen

Während die **Myoepitheliose** ein zumeist multifokaler, mikroskopischer Prozess ist, imponieren **Adenomyoepitheliome** als umschriebene Knotenbildungen, die multilobuliert sein können. Sie sind durch ihre biphasische zelluläre Differenzierung gekennzeichnet: Das myoepitheliale, teils klarzellige Kompartiment umgibt in der Regel die tubuläre Komponente mit luminaler Epithelauskleidung. Es existieren im Wesentlichen drei verschiedene morphologische Varianten: lobuliert, tubulär und spindelzellig/myoid. Die Differenzialdiagnose umfasst neben Papillom und Adenose (jeweils fließender Übergang) das tubuläre Adenom (scharf begrenzt im Gegensatz zur tubulären Variante des Adenomyoepithelioms) und das invasive Karzinom (kein biphasischer zellulärer Aufbau).

Die Mehrzahl der Adenomyoepitheliome verhält sich benigne. Man schreibt ihnen aber ein geringes malignes Potenzial zu, weshalb sie in der Stanz-/Vakuumbiopsie als B3 eingestuft werden sollten und eine vollständige Exzision empfohlen wird.

Deutlich seltener als das benigne Adenomyoepitheliom sind maligne Formen (maligne Adenomyoepitheliome), bei denen die epitheliale und/oder myoepitheliale Komponente entartet sein kann.

7.1.5

Fibroepitheliale Tumoren

Fibroadenome sind gutartige biphasische Tumoren, die zu meist bei Frauen im gebärfähigen Alter diagnostiziert werden. Eine epitheliale (duktale) Hyperplasie ist beim Fibroadenom nicht ungewöhnlich. Gesondert anzugeben sind in jedem Falle, wenn ADH oder DCIS in einem Fibroadenom auftreten. In diesem Falle erhöht sich bei Stanzbiptischer Diagnose in Abhängigkeit von Grad und Ausdehnung der Atypie die B-Kategorie von B2 auf B3, B4 oder B5.

Das Fibroadenom ist vom **Phylloides-Tumor** zu unterscheiden, der ein zellreicheres Stroma aufweist. Für dessen Dignitätsbeurteilung am Resektat ist eine ausreichende Anzahl von Gewebeschnitten notwendig (Faustregel: ein Gewebestück pro cm Tumordurchmesser), um die charakteristischen Stromamerkmale (Zellularität, Pleomorphie, mitotische Aktivität, Verteilungsmuster) und die Beziehung zum umgebenden Gewebe repräsentativ zu erfassen.

Grundsätzlich werden fibroepitheliale Tumoren, die in der Stanz- oder Vakuumbiopsie aufgrund ihres zellreichen Stromas, dem Überwiegen der Stromakomponente oder einer erhöhten mitotischen Aktivität der Stromazellen das Vorliegen eines Phylloides-Tumors (PT) nahelegen, als B3 klassifiziert.

7.1.6

Intraduktale proliferative Läsionen

In der aktualisierten WHO-Klassifikation [WHO 2003] werden in dieser Gruppe verschiedene intraduktale Proliferationen zusammengefasst, die einen gemeinsamen Ausgangsort haben: die terminale duktulo-lobuläre Einheit (TDLU). Sie sind mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms verknüpft, allerdings von deutlich unterschiedlichem Ausmaß.

Die **gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH)** umfasst sämtliche Fälle intraluminaler Epithelproliferationen, die keine Atypien aufweisen. Üblich ist ein buntes, fließendes Zellbild. Werden Sekundärlumina ausgebildet, so sind diese schlitzförmig, entrundet und unregelmäßig gestaltet mit tangentialer Ausrichtung der Kerne in den begrenzenden epithelialen Zellen. Einer der wichtigsten Indikatoren der UDH ist das Vorhandensein einer Mischung von mindestens zwei Zelltypen (luminal und basal/myoepithelial und/oder metaplastische apokrine Zellen). Sie ist mit einem nur sehr gering erhöhten Risiko (1,5-fach) für die Entwicklung eines Mammakarzinoms verknüpft. Sie geht üblicherweise mit einer diffusen oder mosaikartigen Expression der basalen Zytoke- ratine (u. a. CK5, CK14) einher [Otterbach, F et al. 2000].

Der Begriff der **flachen epithelialen Atypie (FEA)** wurde in der aktuellen WHO- Klassifikation [WHO 2003] neu eingeführt. Diese eher deskriptive Kategorie umfasst Läsionen, die wahrscheinlich neoplastisch sind und auch als „Clinging Carcinoma“ vom monomorphen Typ, atypische zystische Lobuli, atypische Lobuli Typ A, Kolumnarzelle- metaplasie mit Atypie oder Kolumnarzellehyperplasie mit Atypie bezeichnet werden. Charakteristisch ist der Ersatz des ursprünglichen Epithels durch eine einzelne Schicht eines gering atypischen Epithels, das oft apikale „snouts“ zeigt oder 3–5 Schichten einer monoton atypischen Zell- population aus prismatischen Zellen oder Kolumnarzellen. Mikropapillen oder komplexere Strukturen wie Arkaden fehlen oder sind sehr selten. Die befallenen erweiterten Lobuli enthalten häufig sezerniertes Material und Mikro- kalzifikationen.

Wird eine FEA in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diag- nostiziert, so ist diese Veränderung der Kategorie B3 zu- zuordnen.

Unklar ist derzeit die biologische Signifikanz und damit die klinische Bedeutung der FEA. Einerseits finden sich in der Nachbarschaft einer FEA gehäuft weitergehende Verän- derungen im Sinne einer lobulären Neoplasie, einer ADH, eines Low-grade-DCIS oder eines gut differenzierten invasi- ven Karzinoms. Andererseits sprechen die wenigen bislang verfügbaren Beobachtungsstudien für ein nur sehr geringes Progressionsrisiko der reinen FEA (Übersicht bei Pinder und Schnitt [Pinder, SE et al. 2007; Schnitt, SJ 2003]). Somit gilt die FEA derzeit in erster Linie als Markerläsion und weniger als Vorläuferläsion, wenn auch die hohe Ähnlichkeit zytolo- gischer und molekularer Marker dafür spricht, dass es sich in einzelnen Fällen möglicherweise um die Vorstufe eines tu- bulären Karzinoms oder anderer Low-grade-Karzinome han- delt [Abdel-Fatah, TM et al. 2007; Simpson, PT et al. 2005]. Mit einem Upgrade nach Vakuumbiopsie ist in 0–20 % der Fälle zu rechnen. Das Risiko für die Detektion eines In-situ- Karzinoms liegt im Mittel bei 4,7 % und für die Detektion eines invasiven Karzinoms bei 5,5 %, wenn eine offene Biopsie nach Stanz- oder Vakuumbiopsie erfolgt [Sinn, HP et al. 2010]. Üblicherweise wird nach einer Stanzbiopsie die offene Exzision empfohlen, da in diesem Falle nicht von ei- ner vollständigen Entfernung der Läsion ausgegangen wer- den kann. Wurde durch eine Vakuumbiopsie der suspek- te Mikrokalk komplett entfernt, wird vielerorts auf eine offene Exzision verzichtet. Eine Untersuchung an 40 Patientinnen ergab bei Läsionen < 10 mm nach vollständiger Entfer- nung des Mikrokalks kein Upgrade in der nachfolgenden Exzision [David, N et al. 2006].

Wird eine FEA am Resektionsrand eines Exzidates nachgewiesen, so ist keine Nachresektion erforderlich, es sei denn, es ist suspekter Mikrokalk verblieben.

Wie bereits oben beschrieben handelt es sich bei der FEA üblicherweise um eine Kolumnarzellveränderung mit oder ohne Hyperplasie, die geringe bis mäßige zytologische Atypien aufweist. Hiervon abzugrenzen sind **Kolumnarzellhyperplasien** mit **architekturellen Atypien**, in denen vorzugsweise Mikropapillen oder aber Brücken ausgebildet werden, wobei nur geringe zytologische Atypien vorliegen [Amendoeira, I 2006b]. Diese Veränderungen werden mittlerweile in Abhängigkeit von der Art und Ausdehnung der zytologischen und strukturellen Atypien als ADH oder Low-grade-DCIS klassifiziert [Pinder, SE et al. 2007].

Anzumerken ist noch, dass Kolumnarzellproliferationen homogen ER-positiv und üblicherweise CK5-negativ sind. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine ist in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zwischen Kolumnarzellhyperplasien ohne und mit Atypien nicht hilfreich, da das charakteristische mosaikartige Reaktionsmuster der UDH in der Kolumnarzellhyperplasie ohne Atypie meist fehlt.

Die **atypische duktale Hyperplasie (ADH)** gilt mittlerweile als neoplastische intraduktale Epithelproliferation. Sie wird durch eine intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen gekennzeichnet, die Mikropapillen, Bögen, solide oder kribriiforme Baumuster ausbilden können [WHO 2003]. Rundliche, starr erscheinende Sekundärlumina treten gemeinsam mit unregelmäßig geformten auf. Zytologisch entsprechen die Zellen einer ADH somit einem Low-grade-DCIS. Allerdings nehmen in einer ADH die charakteristischen Zellen die TDLUs nur zum Teil ein und/oder treten neben einer gewöhnlichen dukталen Hyperplasie (UDH) auf.

Im Einzelfall kann die Abgrenzung zwischen einer ADH und einem Low-grade-DCIS schwierig sein. Die immunhistochemische Darstellung basaler Zytokeratine hilft differenzialdiagnostisch nicht weiter, da die proliferierenden Epithelien in beiden Läsionen diese nicht exprimieren.

Bezüglich der definitiven Kriterien zur Unterscheidung von ADH und Low-grade-DCIS besteht derzeit kein internationaler Konsens. Einigkeit besteht lediglich darin, dass die ADH einige, aber nicht alle Kriterien eines Low-grade-DCIS aufweist. Uneinigkeit herrscht bei der Frage, ob und welche quantitativen Kriterien angewandt werden sollten. Die Angaben zur Obergrenze der ADH schwanken zwischen weniger als einem Gangquerschnitt und 2–3 mm [Amendoeira, I 2006b; Page, DL et al. 1992; WHO 2003]. In Europa

wird mehrheitlich eine Anwendung quantitativer Kriterien für die Unterscheidung empfohlen. Danach ist in der Regel eine ADH nicht größer als 2–3 mm [Amendoeira, I 2006b]. Infolge der uneinheitlich angewandten Kriterien treten im Rahmen einer Zweitbefundung bekanntermaßen Diskrepanzen in der Beurteilung der intraduktalen proliferativen Läsionen in der Grenzzone zwischen ADH und Low-grade-DCIS auf, auch unter Experten [Collins, LC et al. 2004; Nährig, J et al. 2006; Rosai, J 1991; Sloane, JP et al. 1994; Sloane, JP et al. 1999; Verkooijen, HM et al. 2003]. Diese lassen sich durch die Definition einheitlicher Kriterien zur Beurteilung bislang nur zum Teil beheben, sodass deren weitere Ergänzung und Objektivierung erforderlich ist.

Dennoch besteht wegen der klinischen Konsequenzen die Notwendigkeit der diagnostischen Abgrenzung zwischen ADH und DCIS. Dieser Anforderung wird in der aktuellen WHO-Klassifikation [WHO 2003] Rechnung getragen, indem die traditionelle Terminologie der intraduktalen proliferativen Läsionen mit Unterscheidung der gewöhnlichen dukталen Hyperplasie (UDH) von der atypischen dukталen Hyperplasie (ADH) und dem DCIS beibehalten wurde und nicht durch den Begriff der dukталen intraepithelialen Neoplasie (DIN) ersetzt wurde. Die **DIN-Klassifikation** kann aber fakultativ zusätzlich zur herkömmlichen Terminologie angegeben werden (DIN 1, flacher Typ: flache epitheliale Atypie; DIN 1 (< 2 mm): ADH; DIN 1 (> 2 mm): DCIS, Grad 1; DIN 2: DCIS, Grad 2; DIN 3: DCIS, Grad 3; [Tavassoli, FA et al. 2009]). Bei der Diagnose einer ADH mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie ergibt sich in Abhängigkeit vom Grad der Atypie und der Ausdehnung der Läsion eine B3- oder B4-Kategorie.

7.1.7 Lobuläre Neoplasie (LN)

Gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [WHO 2003] wird mit dem Begriff der lobulären Neoplasie (LN) das gesamte Spektrum atypischer Epithelproliferationen bezeichnet, die aus TDLUs abstammen und durch die Proliferation von zumeist kleinen und nicht kohäsiven Zellen charakterisiert wird – mit oder ohne pagetoider Beteiligung der terminalen Gänge. Somit werden unter der Bezeichnung LN nunmehr Veränderungen im Sinne einer atypischen lobulären Hyperplasie (ALH) und eines lobulären Carcinoma in situ (LCIS) zusammengefasst.

Als Besonderheit der LN ist dessen häufig multizentrisches (46–85 %) und bilaterales Auftreten (30–67 %) zu beachten. Prinzipiell handelt es sich bei der LN nach heutiger Auffassung um eine Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzi-

nomrisiko. Das relative Risiko einer Patientin ist nach der Diagnose einer LN bilateral um den Faktor 6,9–12 erhöht. In einer Studie wurde gezeigt, dass das Risiko für synchrone invasive Karzinome von der Differenzierung der LN abhängt [Bratthauer, GL et al. 2002]. Die LN (= LIN) wurde dabei in drei Differenzierungsgrade unterteilt. Die klassische LN wurde in Abhängigkeit von der Ausdehnung innerhalb der TDLUs und dem Ausmaß der Azinuserweiterung in LIN 1 und LIN 2 unterschieden. Der Begriff LIN 3 beinhaltete die selteneren Varianten (mit maximaler Azinuserweiterung, signifikanter Pleomorphie oder reiner Siegelringzell-Population) und war am häufigsten mit einem invasiven, v. a. lobulären Karzinom assoziiert. Noch ist aber das Grading nicht ausreichend validiert und unklar, ob es für die Entwicklung von invasiven Karzinomen prädiktiv ist. Es wird von der WHO daher bislang nicht generell empfohlen [WHO 2003]. Gemäß WHO wird die klassische Form der LN nicht weiter unterteilt. Es werden von der klassischen LN aber eine **pleomorphe Variante** und eine **Siegelringzell-Variante** sowie ein **nekrotischer Typ** mit massiver Azinuserweiterung unterschieden. Diese Differenzierung ist im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen relevant.

In einzelnen Fällen kann es schwierig sein, eine LN von einem soliden Low-grade-DCIS zu unterscheiden. Auch wenn der immunhistochemische Nachweis von E-Cadherin meist hilfreich ist (LN: E-Cadherin: negativ; DCIS: E-Cadherin: positiv), treten gelegentlich Läsionen auf, die Kriterien der LN und des DCIS aufweisen. Häufig weisen diese problematischen Fälle die zytologischen Charakteristika der klassischen LN auf, zeigen aber ein solides, kohäsives Baumuster, evtl. mit zentralen Nekrosen, oder bilden mikroazinäre Strukturen. Es ist anzunehmen, dass die In-situ-Läsionen mit E-Cadherin-Expression am ehesten echte DCIS repräsentieren, während die E-Cadherin-negativen Fälle als LNs aufzufassen sind. Allerdings ist der natürliche Verlauf dieser Läsionen unklar. Dies gilt auch für histologisch zweifelhafte Fälle mit E-Cadherin-positiven und -negativen Tumorzellen, die derzeit als Kombination aus DCIS und LN klassifiziert werden [O'Malley, BA et al. 2006].

Wird eine klassische LN im Rahmen des Mammographie-Screenings in der Stanz- oder Vakuumbiopsie diagnostiziert, so entspricht dies einer B3-Kategorie. Lässt sich am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial nicht entscheiden, ob eine kleinzellige Epithelproliferation in TDLUs und/oder Gängen als LN oder DCIS zu klassifizieren ist, so empfiehlt sich eine höhere B-Kategorie: B4 oder B5. Die Varianten der LN (v. a. pleomorphe Variante und nekrotischer Typ; LIN 3) werden als B5 klassifiziert [Amendoeira, I 2006a].

7.1.8

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

In der aktuellen WHO-Klassifikation wird das duktales Carcinoma in situ (DCIS) als neoplastische intraduktale Läsion definiert, die durch eine erhöhte epitheliale Proliferation, subtile bis starke zelluläre Atypien sowie eine inhärente, aber nicht unbedingt obligate Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom charakterisiert ist [WHO 2003]. Bei kleinen Low-grade- bzw. Non-high-grade-DCIS ist eine Abgrenzung gegenüber der ADH notwendig. Artefakte am Präparaterand, die retrograde Ausdehnung eines DCIS in terminale duktulo-lobuläre Einheiten (sog. Lappchenkanzerisierung) oder eine duktales Sklerose mit Einschluss atypischer Epithelkomplexe dürfen nicht als Mikroinvasion fehlinterpretiert werden (Pseudoinvasion). Das Anfertigen zusätzlicher Schnittstufen und der Einsatz der Immunhistochemie zur Darstellung der Epithel-Stroma-Grenze ermöglichen oftmals die Klärung der Diagnose. Als besonders hilfreich haben sich Marker zum Nachweis von Myoepithelien (v. a. p63) und Basalmembranbestandteilen (z. B. Kollagen Typ IV) erwiesen.

7.1.8.1

Grading und Klassifikation

Bei allen DCIS ist ein Grading unter Einbeziehung folgender Parameter durchzuführen:

- Kerngrad gemäß „Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia, 1997“ [The Consensus Conference Committee 1997] (vgl. Tabelle 1)
 - komedoartige Nekrosen vorhanden/nicht vorhanden
- Grundlage des Gradings kann derzeit sowohl das Graduierungsschema nach WHO [WHO 2003] als auch die Van-Nuys-Klassifikation [Silverstein, MJ et al. 1995] sein (Tabelle 2 und Tabelle 3). Eine Festlegung auf eines der beiden Graduierungssysteme lässt sich zurzeit nicht ausreichend belegen, da für das Grading nach WHO bislang noch keine publizierten Daten zur Prognoserelevanz verfügbar sind und die prognostische Aussagekraft der Van-Nuys-Klassifikation ausschließlich retrospektiv analysiert wurde [Bijker, N et al. 2001; Silverstein, MJ et al. 1995].

Das Grading des DCIS sollte zur Korrelation mit der Bildgebung und weiteren Therapieplanung nicht nur am Exzidat, sondern auch am Stanz- oder Vakuumbiopsiematerial erfolgen. Allerdings kann das Grading zwischen Stanz-/Vakuumbiopsie und dem endgültigen OP-Präparat aufgrund der intratumoralen Heterogenität variieren.

Tabelle 1: Nukleäres Grading des DCIS [The Consensus Conference Committee 1997]

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	Monoton und isomorph	1,5-2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellularer Durchmesser	Gewöhnlich diffus, feinkörnig	Nur gelegentlich	Selten
2 Intermediär	Weder Kerngrad 1 noch 3				
3 Hoch	Deutlich pleomorph	Gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkern Durchmesser	Gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	Prominent, häufig multipel	Eventuell auffällig

Tabelle 2: Grading des DCIS nach WHO [WHO 2003]

Grad	Zytologie/ Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low-Grade	Kleine, monomorphe Zellen mit uniformen Kernen (KG 1)	-	Lamellär	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate Grade	Zytologie ähnlich Low-grade (KG 1)	+	Lamellär oder amorph	Solide, kribriform, mikropapillär
	oder intermediärer Kerngrad (KG 2)	-/+		
High-Grade	Hochgradige Zelltypen mit pleomorphen Kernen (KG 3)	-/+	Amorph	Eine Zelllage, mikropapillär, kribriform oder solide

Tabelle 3: Van-Nuys-Klassifikation des DCIS [Silverstein, MJ et al. 1995]

Gruppe	Kerngrad	Komedonekrosen
Van-Nuys-Gruppe I	Non-High-Grade	-
Van-Nuys-Gruppe II	Non-High-Grade	+
Van-Nuys-Gruppe III	High-Grade	-/+

Tabelle 4: University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI) [Silverstein, MJ 2003]

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤ 15	16–40	≥ 41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	> 10	1–9	< 1
Pathomorphologische Klassifikation	Non-High-Grade ohne Nekrosen	Non-High-Grade mit Nekrosen	High-Grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40–60	< 40
VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + Pathologische Klassifikation + Alter)			
VNPI (Summenscore)	Rezidivrisiko	Therapieempfehlung	
4–6	Niedrig	Exzision	
7–9	Intermediär	Exzision und Bestrahlung	
10–12	Hoch	Mastektomie	

Bei Vorliegen verschiedener Grade innerhalb eines DCIS bestimmt die höchste Kategorie über die abschließende Einstufung in dem jeweils angewandten Grading-Schema. Neben Kerngrad und Nekrosen wird in der WHO-Klassifikation [WHO 2003] empfohlen, auch die Architektur des DCIS zu dokumentieren. Als Argument hierfür lässt sich anführen, dass bestimmte Baumuster des DCIS mit einem signifikant erhöhten Lokalrezidivrisiko verknüpft sind [Bijker, N et al. 2001; Fisher, ER et al. 2007].

Es werden fünf Architekturmuster unterschieden: Komedotyp (mehrschichtiges neoplastisches Epithel umgibt eine zentrale Nekrosezone), kribriformer Typ (siebartiges Proliferationsmuster mit gleichmäßig verteilten kreisrunden Sekundärlumina), papillärer Typ (Epithelproliferate mit fibrovaskulärem Gerüst), solider Typ (durch atypisches Epithel ausgefüllte Gangstrukturen), mikropapillärer Typ (pseudopapilläre Zellproliferate ohne fibrovaskuläres Gerüst). Allerdings besteht oftmals eine intratumorale Heterogenität, sodass verschiedene Baumuster nebeneinander vorliegen können.

7.1.8.2

Bestimmung der Hormonrezeptorexpression

Die Östrogenrezeptorexpression ist ein prädiktiver Marker für die Wirksamkeit der Tamoxifen-Behandlung beim DCIS [Allred, DC et al. 2002]. Zusätzlich zu den genannten pathomorphologischen Faktoren wird daher die Bestimmung

und Dokumentation des Hormonrezeptorstatus als prädiktiver Marker beim DCIS empfohlen [Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011]. Dabei orientiert sich die Auswertung und Interpretation der Immunhistochemie an den Vorgaben für das invasive Mammakarzinom (s. Abschnitt 7.2.1).

7.1.8.3

University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI)

Der prognostische Wert des University of Southern California/Van-Nuys-Prognostischer Index (USC/VNPI; Tabelle 4) ist nicht gesichert. Dieser wurde eingeführt, um eine Hilfestellung in der therapeutischen Entscheidung zu geben. Größe, Resektionsrandstatus, pathologische Klassifikation und Alter gehen aufgrund ihres prädiktiven Wertes ein [Silverstein, MJ 2003]. Ziel ist es, Patientinnen zu identifizieren, denen, im Falle eines niedrigen Risikos, die alleinige Exzision empfohlen werden kann, oder denen, bei hohem Rezidivrisiko, eine Mastektomie anzuraten ist. Kritisch zu bewerten ist in erster Linie, dass diesen Handlungsempfehlungen lediglich retrospektiv erhobene Daten zugrunde liegen und nicht die Ergebnisse einer prospektiv randomisierten Studie. Versuche anderer Gruppen, die prognostische Stratifizierung durch den USC/VNPI zu bestätigen, kamen nicht zu einheitlichen Ergebnissen [Übersicht bei Maass, N et al. 2009]. Die Anwendung des USC/VNPI wird deshalb nicht generell empfohlen. Seine Angabe ist fakultativ.

Tabelle 5: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome [WHO 2003*]

• Invasives duktales Karzinom (not otherwise specified - NOS)	<ul style="list-style-type: none"> - Gemischter Typ - Pleomorphes Karzinom - Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen - Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen - Karzinom mit melanotischen Merkmalen
• Invasives lobuläres Karzinom	
• Tubuläres Karzinom	
• Invasives kribriiformes Karzinom	
• Medulläres Karzinom	
• Muzinöses Karzinom und andere muzinreiche Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> → Muzinöses Karzinom → Zystadenokarzinom und zylindereelliges muzinöses Karzinom → Siegelringzell-Karzinom
• Neuroendokrine Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> → Solides neuroendokrines Karzinom → Atypischer Carcinoidtumor → Kleinzelliges Karzinom → Großzelliges neuroendokrines Karzinom
• Invasives papilläres Karzinom	
• Invasives mikropapilläres Karzinom	
• Apokrines Karzinom	
• Metaplastische Karzinome	<ul style="list-style-type: none"> → Rein epitheliale metaplastische Karzinome <ul style="list-style-type: none"> - Plattenepithelkarzinom - Adenokarzinom mit Spindelzell-Metaplasie - Adenosquamöses Karzinom - Mukoepidermoides Karzinom → Gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom
• Lipidreiches Karzinom	
• Sekretorisches Karzinom	
• Onkozytäres Karzinom	
• Adenoid-zystisches Karzinom	
• Azinuszell-Karzinom	
• Glykogenreiches Klarzellkarzinom	
• Sebazeöses Karzinom	
• Inflammatorisches Karzinom	

7.1.9

invasive Mammakarzinome

7.1.9.1

Histologische Typisierung

Alle invasiven Karzinome sollen histologisch nach der aktuellen WHO-Klassifikation klassifiziert werden; [WHO 2003*; Amendoira, I 2006b; NCCN 2011; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; WHO 2003].

Dies sollte im Falle einer präoperativen Diagnostik bereits am Stanz- bzw. Vakuumbiopsiematerial erfolgen. Dies dient zum einen der Korrelation mit der Bildgebung und zum anderen der

Therapieplanung. Infolge einer intratumoralen Heterogenität kann es selten Abweichungen zwischen der Stanz-/Vakuumbiopsie und dem OP-Paräparat geben. Für die abschließende Zuordnung des histologischen Typs ist der Befund am Operationspräparat entscheidend. Insbesondere bei den speziellen Typen des Mammakarzinoms (z. B. tubulär, muzinös) ist eine endgültige Klassifikation erst am Operationspräparat möglich. Einige spezielle histologische Typen nehmen einen nachweislich günstigeren Verlauf (Ellis, IO et al. 1992; Rosen, PP et al. 1993). Zu diesen zählen das tubuläre, invasive kribriiforme, muzinöse und das adenoid-zystische Karzinom. Von einigen Autoren werden auch noch das tubulo-lobuläre und das papilläre Karzinom zu dieser Gruppe gerechnet [Fisher, ER et al. 1993].

* Aufgrund des Publikationszeitpunktes der S3-Leitlinie konnte die im Juni 2012 erschienene neue WHO-Klassifikation nicht mehr berücksichtigt werden.

Prognostisch relevant ist die Abgrenzung der Karzinome eines „reinen“ speziellen Typs von gemischten Typen. Gemäß den EU-Leitlinien und der WHO-Klassifikation [Amen-doeira, I 2006b; WHO 2003] ist in der Regel ein Karzinom dann einem „reinen“ Typ zuzuordnen, wenn mindestens 90 % des Tumors das jeweils charakteristische Muster aufweisen (z. B. tubuläres Karzinom). Wenn der Anteil einer zweiten Komponente 10 % übersteigt, liegt ein gemischter Typ vor (z. B. gemischtes duktales (NOS) und muzinöses Karzinom), wobei gemäß WHO 2003 bei gemischten Typen das invasive duktales Muster (NOS) 10–49 % des Tumors ausmacht.

Im Folgenden sollen nur bestimmte histologische Typen näher erläutert werden, die entweder besonders häufig sind oder bei denen die strenge Einhaltung diagnostischer Kriterien für die korrekte Typisierung von besonderer Relevanz ist, da sie über die Abschätzung der Prognose entscheidet. Das **invasive duktales Karzinom (no special type, NST)** ist mit 40–75 % der bei weitem häufigste Tumortyp. Er umfasst eine heterogene Gruppe von Tumoren, die nicht in ausreichendem Umfang Charakteristika aufweisen, um einem speziellen histologischen Typ zugeordnet werden zu können (z. B. lobuläres oder tubuläres Karzinom). Um als invasiver duktales Typ klassifiziert zu werden, muss ein Tumor nach sorgfältiger Untersuchung repräsentativer Schnitte ein nicht spezialisiertes Muster in über 50 % seiner Masse zeigen (zur Abgrenzung des „reinen“ invasiven duktales Karzinoms von Mischformen s. auch oben).

Die Prognose des invasiven duktales Typs ist im Vergleich zur Prognose der Gesamtgruppe aller Mammakarzinome gleich oder etwas schlechter. Die Prognose wird im Wesentlichen durch die etablierten Parameter beeinflusst: Nodalstatus, Tumorgroße, Grading etc. Therapeutisch relevant ist die Steroidhormonrezeptorexpression bei ca. 70–80 % der invasiven duktales Karzinome. Eine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation liegt in ca. 15–25 % der Fälle vor.

Invasive lobuläre Karzinome machen ca. 5–15 % der invasiven Mammakarzinome aus. Das klassische Erscheinungsbild des invasiven lobulären Karzinoms wird im Wesentlichen durch seine Kleinzelligkeit, sein dissoziiertes infiltrierendes Wachstum und eine begleitende Des-

moplasie gekennzeichnet. Von dem klassischen Typ werden verschiedene morphologische Varianten abgegrenzt (solide, alveoläre, pleomorphe und tubulo-lobuläre Variante sowie Mischtypen), deren prognostische Relevanz unklar ist. Die klassische Form des invasiven lobulären Karzinoms ist in mindestens 90 % der Fälle mit einer lobulären Neoplasie assoziiert.

Die Prognose des invasiven lobulären Karzinoms unterscheidet sich bei stadienangepasster Auswertung nicht von jener des invasiven duktales Karzinoms. Die invasiven lobulären Karzinome sind aber durch Multifokalität (9–31 %), Bilateralität (6–47 %) und ein anderes Metastasierungsmuster gekennzeichnet. Knochen, Meningen, Gastrointestinaltrakt und Peritoneum sind häufiger von Fernmetastasen betroffen. Lungenmetastasen werden dagegen seltener als beim duktales Typ beobachtet.

Die invasiven lobulären Karzinome exprimieren üblicherweise Steroidhormonrezeptoren. Eine HER2-Überexpression bzw. -Amplifikation ist beim klassischen invasiven lobulären Karzinom sehr selten. Die pleomorphe Variante (G3) kann eher eine HER2-Überexpression und -Genamplifikation aufweisen.

Das klassische **tubuläre Karzinom** wird durch das Vorliegen neoplastischer rundlich-ovaler Tubuli mit einreihiger kubischer Epithelauskleidung in einem dichten kollagenen Bindegewebe charakterisiert. Die Tubuli können abgewinkelt oder abgekantet sein mit tropfenähnlicher Form. Das Epithel weist häufig „apical snouts“ auf. Die Zellkerne sind geringhyperchromatisch und sollten nur kleine unauffällige Nukleolen aufweisen. Mitosen sind selten. Die Diagnose eines (reinen) tubulären Karzinoms erfordert, dass der Tumor zu > 90 % aus tubulären Strukturen mit den beschriebenen strukturellen und zytologischen Kriterien besteht. Das klassische tubuläre Karzinom macht zwar weniger als 2 % der Mammakarzinome aus, scheint jedoch bei subtiler radiologischer Diagnostik häufiger gefunden zu werden. Sein Anteil an Tumoren von weniger als 1 cm Durchmesser beträgt mindestens 8 %, in reinen Screening-Populationen sogar 9–19 % [WHO 2003].

Die strenge Einhaltung der genannten Kriterien ist für die Abschätzung der Prognose entscheidend. Das reine

tubuläre Karzinom hat eine exzellente Prognose. Selbst das seltene Vorliegen axillärer Lymphknotenmetastasen (6–19 %) hat keinen Einfluss auf die Überlebensrate.

Die tubulären Karzinome sind in der Regel östrogen- und progesteronrezeptorpositiv und HER2-negativ.

Bei **muzinösen Karzinomen** liegen Inseln relativ gleichförmiger Zellen in Seen extrazellulären Schleims. Die Einstufung als (rein) muzinöses Karzinom ist gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation [WHO 2003] nur dann gerechtfertigt, wenn der Tumor vollständig muzinös differenziert ist. Dies trifft auf maximal 2 % der invasiven Mammakarzinome zu. Auch hier dient die strenge Einhaltung der diagnostischen Kriterien dem Ziel, Tumoren mit günstiger Prognose zu identifizieren, die insbesondere bei älteren Patientinnen auftreten. Die Zehnjahresüberlebensrate liegt bei 80–100 % [O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003]. Muzinöse Karzinome sind üblicherweise ER-positiv und etwa 70 % sind PgR-positiv. Eine HER2-Überexpression oder -Genamplifikation ist sehr ungewöhnlich.

Die Diagnose eines **medullären Karzinoms** erfordert die Abgrenzung gegenüber einem invasiven duktalem Karzinom. Es muss jedes der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- synzytiales Wachstumsmuster (> 75 % der Tumorfäche)
- keine glanduläre Differenzierung
- diffuse lymphoplasmazelluläre Infiltration (moderat bis stark) mäßig bis starke Kernpleomorphie (zahlreiche Mitosen) zirkulär scharfe Begrenzung (Übersichtsvergrößerung)

Das medulläre Karzinom macht weniger als 1 % der invasiven Karzinome aus. Dessen Besonderheit besteht darin, dass etablierte Prognosefaktoren wie Tumorgrading und negativer Rezeptorstatus bei diesem Tumortyp offenbar keine signifikanten Determinanten für die Prognose sind; d. h., die Prognose ist besser, als es diese Faktoren vermuten lassen. Die Zehnjahresüberlebensrate liegt bei bis zu 84 % (nodal-negativ) und ist damit besser als bei schlecht differenzierten invasiven duktalem Mammakarzinomen. Dies geht einher mit einer deutlich niedrigeren Rate an Lymphknotenmetastasen (10–25%) [Bässler, R 1997; O'Malley, BA et al. 2006; WHO 2003].

Bei der Beurteilung von Stanz- und Vakuumbiopsien ist zu berücksichtigen, dass das gewonnene Material nur ein-

geschränkt repräsentativ ist. Die endgültige Diagnose ist deshalb erst am Tumorresektat möglich.

Sogenannte **atypische medulläre Karzinome**, die neben einer überwiegend synzytialen Architektur zwei oder drei weitere Kriterien des typischen medullären Karzinoms erfüllen, zeigen keinen Prognosevorteil. Aus diesem Grund wird mittlerweile empfohlen, diese Bezeichnung zu vermeiden und diese Karzinome als invasive duktales Karzinome, NOS, zu klassifizieren [WHO 2003]. Meist sind sie ebenso wie die typischen medullären Karzinome ER-, PgR- und HER2-negativ (triple-negativ). Ein Teil von ihnen hebt sich pathogenetisch ab. **Schlecht differenzierte invasive duktales Karzinome, NOS, die dem medullären Karzinom ähneln und triple-negativ** sind, finden sich gehäuft in der Gruppe der BRCA1-assoziierten Mammakarzinome. Dementsprechend sollte bei Vorliegen dieser histologischen und immunhistologischen Charakteristika im Befundbericht auf die Möglichkeit eines familiären Hintergrundes hingewiesen werden.

7.1.9.2 Histologisches Grading

Bei allen invasiven Mammakarzinomen soll ein Grading nach WHO, Elston-und-Ellis-Modifikation des Bloom-und-Richardson-Gradings [Elston, CW et al. 1991] durchgeführt werden [Amendoeira, I 2006b; NCCN 2011; NHMRC 2001; The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE 2005; UICC 2010; WHO 2003].

Das histologische Grading erfolgt sowohl an den Stanz- und Vakuumbiopsien als auch an den Operationspräparaten. Die Übereinstimmung zwischen dem histologischen Grading an Stanzbiopsien und Operationspräparaten ist mäßig – Kappa-Wert: 0,35–0,65 [Andrade, VP et al. 2004; Badoual, C et al. 2005; Burge, CN et al. 2006; Cahill, RA et al. 2006; Di Loreto, C et al. 1996; Harris, GC et al. 2003; Ough, M et al. 2011; Park, SY et al. 2009; Richter-Ehrenstein, C et al. 2009; Sharifi, S et al. 1999; Usami, S et al. 2007]. Die Stanzbiopsien zeigen in der Tendenz ein niedrigeres Grading, insbesondere aufgrund einer unterschätzten Mitosezahl [Andrade, VP et al. 2004; Badoual, C et al. 2005; Burge, CN et al. 2006; Di Loreto, C et al. 1996; Harris, GC et al. 2003; Kwok, TC et al. 2010; Park, SY et al. 2009; Richter-Ehrenstein, C et al. 2009]. Der Ki-67-(Mib-1-)Proliferationsindex in den Stanzbiopsi-

Tabelle 6: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom [Elston, CW et al. 1991]

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10	3	
Kernpleomorphie	Gering	1	
	Mittelgradig	2	
	Stark	3	
Mitoserate	0-5/10 HPF*	1	
	6-11/10 HPF	2	
	≥ 12/10 HPF	3	
Summenscore: 3-9			
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3, 4, 5	Gering	G1	Gut differenziert
6, 7	Mäßig	G2	Mäßig differenziert
8, 9	Hoch	G3	Schlecht differenziert
* HPF: High Power Field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis [Elston, CW et al. 1991]. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.			

en korreliert besser als die Mitosezahl mit den niedrigen und hohen Mitoseraten in den Exzidaten [Kwok, TC et al. 2010]. Ki-67 kann daher beim histologischen Grading, insbesondere an Stanzbiopsien, hilfreich sein. Weitere Studien sind notwendig, um die Methodik zu standardisieren und einheitliche Grenzwerte zu etablieren.

Das histologische Grading sollte in der Regel an primär fixiertem und in Paraffin eingebettetem Material vorgenommen werden. Die histo- und zytologischen Kriterien, die

semiquantitativ beurteilt werden, sind Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate (vgl. Tabelle 6).

Bei der Quantifizierung der Mitoserate ist die individuelle Gesichtsfeldgröße zu berücksichtigen, um Unschärfen zu vermeiden (vgl. Tabelle 7). Sie wird in zehn konsekutiven High Power Fields (400-fache Vergrößerung im Mikroskop) im Bereich der höchsten mitotischen Aktivität des Tumors bestimmt. Nur eindeutige Mitosefiguren werden gezählt.

Tabelle 7: Zuordnung der Punktwerte für die Mitosezahl in Abhängigkeit von der Gesichtsfeldgröße [Elston, CW et al. 1991]

Gesichtsfelddurchmesser (mm)	Mitosezahl*		
	Score 1	Score 2	Score 3
0,40-0,41	≤ 4	5-9	≥ 10
0,42-0,43	≤ 5	6-10	≥ 11
0,44-0,45	≤ 5	6-11	≥ 12
0,46-0,47	≤ 6	7-12	≥ 13
0,48-0,49	≤ 6	7-13	≥ 14
0,50-0,51	≤ 7	8-14	≥ 15
0,52	≤ 7	8-15	≥ 16
0,53-0,54	≤ 8	9-16	≥ 17
0,55-0,56	≤ 8	9-17	≥ 18
0,57	≤ 9	10-18	≥ 19
0,58-0,59	≤ 9	10-19	≥ 20
0,60	≤ 10	11-20	≥ 21
0,61	≤ 10	11-21	≥ 22
0,62-0,63	≤ 11	12-22	≥ 23
0,64	≤ 11	12-23	≥ 24
0,65-0,66	≤ 12	13-24	≥ 25
0,67	≤ 12	13-25	≥ 26
0,68	≤ 13	14-26	≥ 27
0,69	≤ 13	14-27	≥ 28

* In zehn Gesichtsfeldern

Macht die erfasste Tumorfläche in den Stanz- und Vakuumbiopsien weniger als zehn HPFs aus, so kann die Mitoserate näherungsweise bestimmt werden, indem die Gesamtzahl der Mitosen in den verfügbaren HPFs ausgezählt wird. Die erhaltene Zahl wird durch die Anzahl der ausgewerteten HPFs geteilt und mit dem Faktor 10 multipliziert.

Eine Übersicht der Bewertungskriterien mit Bildbeispielen zur Beurteilung der Kernpleomorphie und einer Tabelle zur Vergabe des Mitosescores bezogen auf die individuelle Gesichtsfeldgröße gibt ein Poster des britischen NHS Cancer Screening Programme, unter: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-poster.pdf>

Tabelle 8: Nottingham-Prognose-Index [Galea, MH et al. 1992; Page, DL et al. 1998]

Merkmal	Kriterium	Scorewert
Grading [Elston, CW et al. 1991]	G1	1
	G2	2
	G3	3
Lymphknotenstatus	pN0	1
	1-3 LK positiv	2
	≥ 4 LK positiv	3
Indexwert = Größe (in cm) x 0,2 + Scorewert Grading + Scorewert Lymphknotenstatus		
Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate
≤ 3,4	Gut	80 %
3,41-5,40	Intermediär	42 %
> 5,40	Schlecht	13 %

Nottingham-Prognose-Index

Ergänzend wird hier noch der Nottingham-Prognose-Index (vgl. Tabelle 8) für invasive Karzinome angeführt, der Tumorgöße, Grading und Lymphknotenstatus einbezieht und prognostisch als sehr aussagekräftig gilt. Seine Angabe ist optional.

7.2

Spezielle Zusatzuntersuchungen

Beim invasiven Mammakarzinom sollen in der Primärdiagnostik der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus sowie der HER2-Status bestimmt werden, vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie [Hammond, ME et al. 2010; ICSI 2005; NCCN 2011; NHMRC 2001; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007a].

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Dies beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen [Carlson, RW et al. 2006; Hammond, ME et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009; Wolff, AC et al. 2007a].

In den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des College of American Pathologists (CAP) wird empfohlen, die ER-/PgR-Bestimmung wegen der schnelleren Fixation des Gewebes vorzugsweise an Stanzbiopsaten

durchzuführen [Hammond, ME et al. 2010]. Dagegen wird für die HER2-Bestimmung vorzugsweise die Verwendung von Resektaten empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit von Artefakten, welche die Interpretation beeinträchtigen können, an Stanzbiopsaten höher sei [Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a]. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass bei adäquater Methodik (einschließlich Fixation und Einbettung) auch die immunhistochemische HER2-Bestimmung an den Stanzbiopsaten valide Ergebnisse liefert [Lebeau, A et al. 2010]. Für die jeweilige Institution sollte belegt sein, dass zwischen Stanzbiopsie und Exzidat eine zuverlässige Übereinstimmung der negativen und positiven Ergebnisse besteht (Kappa-Wert $\geq 0,81$ oder Konkordanz $\geq 95\%$). Außerdem muss sichergestellt sein, dass artefiziell verändertes Gewebe (Rand-, Retraktion- oder Quetschartefakte) von der Beurteilung ausgeschlossen ist [Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a].

Um die Zuverlässigkeit der Hormonrezeptor- und HER2-Bestimmung sicherzustellen, werden ausdrücklich die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (mindestens einmal pro Jahr), z. B. Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie/Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (ER, PgR, HER2) oder Peer-Review, empfohlen [Wasielowski, R et al. 2008].

Tabelle 9: Immunhistochemische Scores zur Hormonrezeptorbewertung

Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)		Färbeintensität (FI)		Score
Immunreaktiver Score (IRS) [Remmele W et al. 1987]				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	PP x FI = IRS (0–12 Punkte)
< 10 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion	1 Punkt	
10–50 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
51–80 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion	3 Punkte	
> 80 % positive Kerne	4 Punkte			
Allred-Score (AS) [Harvey, JM et al. 1999]				
Keine positiven Kerne	0 Punkte	keine Farbreaktion	0 Punkte	PP + FI = AS (0–8 Punkte)
< 1 % positive Kerne	1 Punkt	schwache Färbereaktion	1 Punkt	
1–10 % positive Kerne	2 Punkte	mäßige Färbereaktion	2 Punkte	
11–33 % positive Kerne	3 Punkte	starke Färbereaktion	3 Punkte	
34–66 % positive Kerne	4 Punkte			
> 66 % positive Kerne	5 Punkte			

7.2.1

Hormonrezeptorstatus

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne und die durchschnittliche Färbeintensität anzugeben.

Zusätzlich können Scores unter Nennung des Verfahrens [Allred-Score nach Harvey, JM et al. 1999; Immunreaktiver Score nach Remmele, W et al. 1987] gebildet werden.

Die Bewertung als ER- bzw. PgR-positiv erfordert mindestens 1 % positive Tumorzellkerne [Hammond, ME et al. 2010; NCCN 2011; NICE 2009; NZGG 2009]. Die Berechnungsgrundlagen für die Scores werden in Tabelle 9 dargestellt.

Die Interpretation der immunhistochemischen Reaktionsergebnisse folgt den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien [Hammond, ME et al. 2010]:

Als ER- oder PgR-negativ werden Tumoren dann bewertet, wenn bei positiver interner Kontrolle weniger als 1 % der Tumorzellkerne immunreaktiv sind.

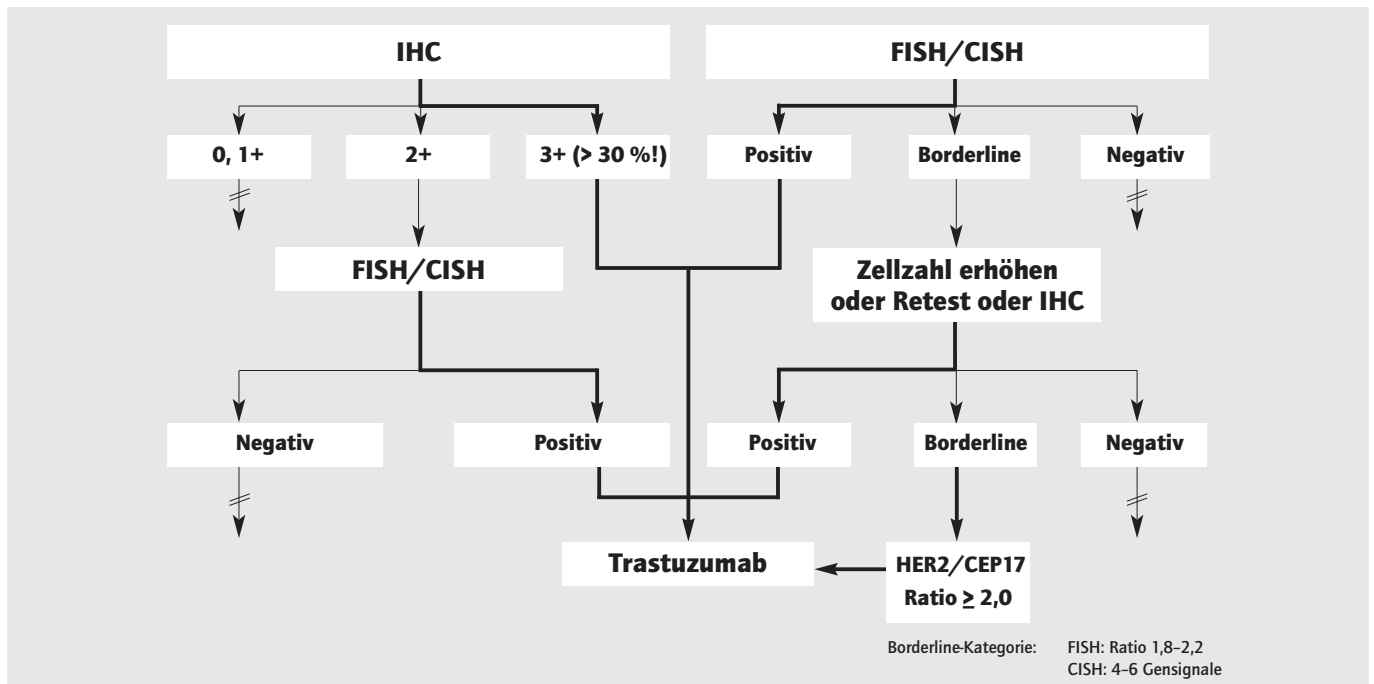
Die Immunhistochemie ist nicht verwertbar und sollte evtl. an einer anderen Probe wiederholt werden, wenn

- externe Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- Artefakte den Großteil des Materials einnehmen,
- normale epitheliale Zellen innerhalb der Probe und/oder einer auf dem gleichen Schnitt aufgezogenen Kontrolle keine nukleäre Anfärbung zeigen,
- das Gewebe in starken Säuren entkalkt wurde,
- ein ER-negativer/PgR-positiver Phänotyp vorliegt (um eine falsch-negative oder falsch-positive PgR-Testung auszuschließen),
- die Fixation des Gewebes nicht optimal war (kalte Ischämiezeit > 1 h, Fixation < 6 h oder > 72 h) und das Testergebnis bei fehlender interner Kontrolle negativ ist.

Auch bei Vorliegen eines histologischen Typs, der üblicherweise ER-/PgR-positiv ist (tubulär, muzinös), sollte vorsichtshalber die Testung (evtl. auch an einer anderen Gewebeprobe) wiederholt werden.

Testalgorithmus und Interpretation des HER2-Status

Abbildung 3: Aktueller empfohlener HER2-Testalgorithmus (adaptiert an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des College of American Pathologists (CAP) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA [Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a])



7.2.2 HER2-Bestimmung

Als Voraussetzung für die Trastuzumab-Therapie wird HER2-Positivität definiert als eine immunhistochemisch nachgewiesene Proteinüberexpression mit einem Score 3+ oder eine vorzugsweise mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesene Genamplifikation [Carlson, RW et al. 2006; Crump M 2005; NCCN 2011; NCRI 2005; Nothacker, M et al. 2007; Wolff, AC et al. 2007a].

Die Validität und Reproduzierbarkeit der HER2-Bestimmung lässt sich mit standardisierten Testkits leichter gewährleisten, weshalb die Verwendung solcher Testkits empfohlen wird. Die Anwendung folgt dabei exakt den Angaben des Herstellers.

Der empfohlene Testalgorithmus (s. Abbildung 3) und die Bewertung der Ergebnisse orientieren sich an den Empfehlungen der ASCO/CAP-Leitlinien und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), USA [Carlson, RW et al. 2006; Wolff, AC et al. 2007a]:

- positiver HER2-Status:
 - IHC-Score 3+ (gleichmäßige intensive zirkuläre Membranreaktion in mehr als 30 % der invasiven Tumorzellen)
 - oder FISH/CISH-positiv:
 - HER2/CEP17-Quotient > 2,2
 - oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl > 6 pro Kern
- zweifelhafter HER2-Status:
 - IHC-Score 2+ (ungleichmäßige oder schwache zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % der invasiven Tumorzellen oder starke zirkuläre Membranreaktion in ≤ 30 % der invasiven Tumorzellen)
 - oder FISH/CISH zweifelhaft:
 - HER2/CEP17-Quotient 1,8–2,2
 - oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern
 - Bei zweifelhaftem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER2-Status erforderlich (s. u.)

- negativer HER2-Status:
 - IHC-Score 0/1+ (keine Membranreaktion oder schwache inkomplette Membranreaktion)
 - oder FISH/CISH-negativ:
 - HER2/CEP17-Quotient < 1,8
 - oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl < 4 pro Kern

Die in den ASCO/CAP- und NCCN-Leitlinien empfohlene Anhebung des immunhistochemischen Cut-off für den Score 3+ auf 30 % und die Einführung der Borderline-Kategorie für die FISH/CISH spiegelt im Wesentlichen das Anliegen wider, bei einem zweifelhaften Testergebnis eine Re-Testung durch eine andere validierte Methode auszulösen [Hammond, ME et al. 2011]. Ziel ist, die Rate falsch-positiver Befunde zu senken und weitere Informationen für die klinische Entscheidungsfindung zu liefern. Bei den Borderline-Kategorien handelt es sich um bislang unzureichend untersuchte Subgruppen, bei denen unsicher ist, wie viele der betroffenen Patientinnen tatsächlich von einer Trastuzumab-Therapie profitieren.

Fälle mit einem immunhistochemischen Ergebnis im zweifelhaften Bereich (Score 2+) benötigen eine Bestätigung durch eine FISH oder CISH. Auch ein Ergebnis der FISH oder CISH in der neu eingeführten Borderline-Kategorie (HER2/CEP17-Quotient 1,8–2,2 oder durchschnittliche HER2-Genkopienzahl 4–6 pro Kern) sollte weitere Maßnahmen zur Klärung nach sich ziehen: die Auszählung weiterer invasiver Tumorzellen oder ggf. die Wiederholung des FISH/CISH-Tests. Bleibt das Ergebnis unklar, wird empfohlen, eine Immunhistochemie durchzuführen (falls diese noch nicht erfolgt ist). Außerdem kann bei FISH/CISH-Assays, die nur die HER2-Sonde enthalten, eine zusätzliche CEP17-Kontrolle hilfreich sein, um Polysomien abzugrenzen.

Im Hinblick auf die klinischen Konsequenzen ist darauf hinzuweisen, dass gemäß den Zulassungskriterien für Trastuzumab auch Tumoren mit einer starken zirkulären Membranreaktion in mehr als 10 % und weniger als 30 % der Zellen (Score 3+ gemäß den Zulassungskriterien) oder mit einem HER2/CEP17-Quotient von 2,0–2,2 als positiv gewertet werden und im Rahmen der adjuvanten Studien mit Trastuzumab behandelt wurden [Dowsett, M et al. 2009; Perez, EA et al. 2010; Piccart-Gebhart, MJ et al. 2005; Romond, EH et al. 2005]. Demgemäß rechtfertigen aus Sicht der Experten der ASCO/CAP-Leitlinie die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit von Trastuzumab in der adjuvanten Therapie nicht, diesen Patientinnen die Behandlung vorzuenthalten [Hammond, ME et al. 2011]. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass bei adäquater Methodik nur sehr selten solche Test-

ergebnisse zu erwarten sind. Deutlich weniger als 0,5 % der Mammakarzinome zeigen eine starke zirkuläre Membranreaktion in mehr als 10 % und weniger als 30 % der Zellen und sind FISH-negativ [Wolff, AC et al. 2007b]. Tumoren mit einem HER2/CEP17-Quotient von 2,0–2,2 machen weniger als 2 % der Mammakarzinome aus [Sauter, G et al. 2009]. Dies bedeutet in der Praxis, dass bei diesen seltenen Fällen eine Re-Testung, evtl. auch an einer anderen Gewebeprobe, hilfreich sein kann. Bleibt aber auch dann das Ergebnis in diesem kritischen Bereich, ist das Testergebnis entsprechend den Zulassungskriterien für Trastuzumab als positiv zu werten und rechtfertigt die Therapie.

In Analogie dazu empfiehlt es sich, bei FISH/CISH-Assays ohne CEP17-Kontrolle bei durchschnittlich 4–6 Signalen pro Kern ähnlich zu verfahren und für die endgültige Bewertung den Cut-off (> 5 Kopien pro Kern in mehr als 50 % der Tumorzellen) anzuwenden. Alternativ lässt sich durch Ergänzung der CEP17-Kontrolle der entsprechende Quotient ermitteln.

Die HER-Immunhistochemie ist nicht verwertbar und sollte evtl. wiederholt oder durch eine FISH/CISH ersetzt werden, wenn

- Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- Artefakte den Großteil des Materials einnehmen,
- normale Gangepithelien eine starke Membranfärbung aufweisen (interne Kontrolle).

Die HER-FISH/CISH ist nicht verwertbar und sollte wiederholt werden, wenn

- Kontrollen nicht das erwartete Ergebnis liefern,
- nicht mindestens zwei Tumorareale ausgewertet werden können (FISH),
- > 25 % der Signale zu schwach sind, um ausgewertet zu werden,
- > 10 % der Signale im Zytoplasma erscheinen, die Kernauflösung schlecht ist,
- Autofluoreszenz stark ist (FISH).

7.2.3

Weitere Spezialuntersuchungen

Frischmaterial für molekulare Zusatzuntersuchungen (z. B. Bestimmung von Proteinase/-inhibitoren mittels ELISA) oder zur Gewebeasservierung in einer Tumorbank kann nur entnommen werden, wenn sichergestellt ist, dass ausreichendes und repräsentatives Material für eine adäquate histopathologische Untersuchung zur Verfügung steht. Die Entnahme des Frischmaterials aus Operationspräparaten für solche Untersuchungen erfolgt ausschließlich unter Kontrolle des Pathologen.

7.2.3.1

Molekulare Subtypisierung und Ki-67

Der prognostische und prädiktive Wert des Proliferationsmarkers Ki-67 ist nicht ausreichend belegt. Außerhalb von Studien soll er daher nicht zur Subtypisierung ER-positiver Mammakarzinome (z. B. Ki-67 < 14 %: Luminal A; Ki-67 ≥ 14 %: Luminal B) als Entscheidungsgrundlage für die systemische Therapie klinisch angewendet werden [de Azambuja, E et al. 2007; Dowsett, M et al. 2011; Stuart-Harris, R et al. 2008; Yerushalmi, R et al. 2010]. Durch die Analyse von Genexpressionsprofilen wurden molekulare Subtypen des Mammakarzinoms identifiziert, die sich in ihrem klinischen Verlauf und Therapieansprechen signifikant unterscheiden: Luminal A und Luminal B, HER2-positiv, Basal-ähnlich [Perou, CM et al. 2000; Sorlie, T et al. 2001]. Weil die hierfür erforderlichen Array-Analysen in der täglichen Diagnostik nicht realisierbar sind, wurde als Ersatz eine vereinfachte Klassifikation vorgeschlagen, in der die Tumoren anhand eines immunhistochemischen Algorithmus unterschieden werden [Cheang, MC et al. 2009; Hugh, J et al. 2009]:

- Luminal A: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 niedrig (< 14 %)
- Luminal B:
 - HER2-negativ: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-negativ und Ki-67 hoch (> / = 14 %)
 - HER2-positiv: ER- und/oder PgR-positiv und HER2-positiv und Ki-67 hoch oder niedrig
- HER2-positiv: ER- und PgR-negativ und HER2-positiv
- triple-negativ: ER-, PgR- und HER2-negativ

In dem aktuellen St.-Gallen-Konsensus folgen die Therapieempfehlungen dieser Klassifikation [Goldhirsch, A et al. 2011]: Bei einem Tumor des Typs Luminal A wird lediglich eine endokrine Therapie für erforderlich gehalten, während bei den übrigen Subtypen in der Mehrzahl der Fälle eine Chemotherapie empfohlen wird, bei HER2-positiver Erkrankung zusätzlich Trastuzumab. Die Indikation zur Chemotherapie bei ER-/PgR-positiven Tumoren hängt somit letztlich vom Ki-67-Proliferationsindex ab. Allerdings ist die technische Durchführung und Auswertung des Ki-67-Proliferationsindex keineswegs standardisiert [Mengel, M et al. 2002]. Die Inter- und Intraobserver-Variabilität ist gerade in dem kritischen Bereich zwischen 10 % und 20 % hoch [Varga, Z et al. 2011]. In der Literatur werden unterschiedliche Grenzwerte für Ki-67 verwendet. Der in der o. g. Klassifikation empfohlene Cut-off von 14 % basiert auf einer retrospektiven Studie [Cheang, MC et al. 2009] und wurde bislang nicht von anderen Arbeitsgruppen validiert.

Kürzlich publizierte Metaanalysen und Übersichtsarbeiten zum prognostischen und prädiktiven Wert von Ki-67 kommen zu dem Schluss, dass derzeit keine ausreichende Evidenz vorliegt, die den klinischen Nutzen von Ki-67 belegt [de Azambuja, E et al. 2007; Stuart-Harris, R et al. 2008; Yerushalmi, R et al. 2010]. Derzeit sei nicht geklärt, ob mithilfe des Ki-67-Proliferationsindex Patientinnen sicher identifiziert werden könnten, die von einer bestimmten systemischen Therapie profitieren. Vor der klinischen Anwendung dieses Markers ist eine Harmonisierung der Methodik und die Herstellung einer besseren Vergleichbarkeit zwischen den Labors und Studien notwendig [Dowsett, M et al. 2011]. Abweichend von dem St.-Gallen-Konsensus wird deshalb die klinische Anwendung von Ki-67 und die o. g. immunhistochemische Subklassifikation der Mammakarzinome an dieser Stelle als Entscheidungsgrundlage für die Therapie nicht empfohlen.

7.2.3.2

Genexpressionsanalysen

Der Einsatz von Analysen der Genexpression – PCR-basiert oder mittels Microarrays – zur Beurteilung der Prognose oder des Therapieansprechens (Prädiktion) ist für den Routineeinsatz nicht ausreichend validiert und kann daher nicht empfohlen werden [EGAPP Working Group 2009; Marchionni, L et al. 2008; Paik, S et al. 2004; Paik, S et al. 2006].

Mittlerweile sind eine Reihe weiterer Genexpressionsprofile publiziert worden. Sie zielen darauf ab, prognostische Information über die herkömmliche klinisch-pathologische Risikostratifizierung hinaus zu liefern, um ggf. die Therapieentscheidung zu beeinflussen. Hierdurch soll das Behandlungsergebnis verbessert werden.

Der Mehrheit der Signaturen ist gemeinsam, dass bei der Gewichtung der analysierten Signalwege jene an erster Stelle stehen, die die Proliferation steuern – trotz allen Unterschieden, was technologische Plattformen, Selektion und Zusammenstellung der analysierten Gene sowie Biostatistik angeht. Für bestimmte Gensignaturen sind mittlerweile standardisierte kommerzielle Tests erhältlich. Derzeit wird die Aussagekraft von zwei dieser kommerziellen Assays in großen prospektiv-randomisierten Studien in den USA und Europa untersucht: dem Recurrence Score (OncotypeDX™) und der 70-Gensignatur des Netherland Cancer Institute (MammaPrint®). Beide Tests werden ausschließlich zentralisiert in firmeneigenen Labors durchgeführt. Sie unterscheiden sich u. a. im Hinblick auf den bestimmungsgemäßen Verwendungszweck und die Ausführungsvoraussetzungen: z. B. ER-

positive, nodal-negative Tumoren, die mit Tamoxifen behandelt werden sollen (OncotypeDX™), versus nodal-negative Tumoren < 5 cm, ER-positiv oder -negativ (MammaPrint®); Frischmaterial (MammaPrint®) versus formalinfixiertes Paraffinmaterial (OncotypeDX™); Unterteilung in zwei Risikogruppen (low und high: MammaPrint®) versus drei Risikogruppen (low, intermediate, high: OncotypeDX™).

Trotz des Fehlens prospektiver Daten wird der OncotypeDX™ in den aktuellen ASCO- und NCCN-Leitlinien sowie dem St.-Gallen-Konsensus zur Prognoseabschätzung bei ER-positiven, nodal-negativen Karzinomen empfohlen [Goldhirsch, A et al. 2011; Harris, L et al. 2007; NCCN 2011]. Wenn die herkömmlichen Marker keine eindeutige Risikozuordnung erlauben, könne dieser Test angewandt werden, um den Benefit einer Chemotherapie abzuschätzen. Dagegen wurde MammaPrint® 2007 als prognostischer Test von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, aber in keiner der Leitlinien empfohlen. Es ist darauf hinzuweisen, dass keine dieser genannten Leitlinien eine systemische Literaturrecherche zum Thema des Genprofilings vorweist.

Dagegen basiert die Empfehlung der „Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group“ zur Frage, ob Genexpressionsprofile die Behandlungsergebnisse von Patientinnen mit Mammakarzinom verbessern können, auf einer systematischen Recherche mit Evidenzbericht [EGAPP Working Group 2009]. Die EGAPP kommt zu dem Schluss, dass wegen mangelhafter Evidenz keine Empfehlung zum Einsatz von Genexpressionsprofilen gegeben werden kann. Diese Einschätzung basiert auf einer differenzierten Betrachtung der analytischen Validität, klinischen Validität und dem klinischen Nutzen der analysierten Tests (Übersicht auf http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/EGAPP/recommend/GEP_provider.htm). Der OncotypeDX™ zeige zwar eine vorläufige Evidenz für den Benefit durch den Test für einige Patientinnen (herabgesetzte Nebenwirkungsrate bei Low-risk-Patientinnen, die infolge des Testergebnisses keine Chemotherapie erhalten), allerdings lässt sich der potenzielle Schaden für andere Patientinnen nicht ausschließen (Rezidive, die durch Chemotherapie hätten verhindert werden können). Insgesamt reiche die Evidenz nicht aus, das Verhältnis von Nutzen und Risiko durch die Anwendung solcher Tests abzuschätzen. Es wird auf die Notwendigkeit weiterer Studien hingewiesen, um wichtige Informationslücken zu schließen. Da die zwischenzeitlich publizierten Studien diese generellen Defizite nicht aufheben, lässt sich entsprechend der EGAPP-Leitlinie derzeit keine Empfehlung aussprechen, in der täglichen Praxis Therapieentscheidungen auf dem Boden von Genexpressionsanalysen zu treffen.

7.2.3.3

uPA/PAI-1

Beim nodal-negativen Mammakarzinom kann die Bestimmung der Tumorkonzentrationen von uPA und PAI-1 mittels ELISA weitere prognostische Informationen liefern [Harbeck, N et al. 2009; Harris, L et al. 2007; Jänicke, F et al. 2001; Look, MP et al. 2002].

Mithilfe der Invasionsfaktoren uPA/PAI-1 kann das Rezidivrisiko für Patientinnen mit nodal-negativem G2-Mammakarzinom besser abgeschätzt werden. Bei niedriger uPA/PAI-1-Konzentration kann insbesondere Patientinnen mit nach traditionellen Kriterien unklarem Rezidivrisiko (G2) eine adjuvante Chemotherapie erspart werden [Harbeck, N et al. 2002; Jänicke, F et al. 2001]. Die prognostische Aussagekraft von uPA und PAI-1 ist ausschließlich bei Bestimmung mittels ELISA im Gewebeaufschluss aus frischem oder tiefgefrorenem Tumorgewebe (200–300 mg) validiert. Das entnommene Gewebe sollte nicht aus dem Rand einer Biopsiehöhle stammen, da uPA und PAI-1 auch im Rahmen der Wundheilung exprimiert werden und sonst die Gefahr falsch-positiver Ergebnisse besteht [Haas, S et al. 2008]. Eine immunhistochemische Bestimmung ergibt aus methodischen Gründen (extrazelluläre Faktoren) keine verlässliche Aussage.

7.3

Spezielle Aspekte bei der Bearbeitung und Befundung von Gewebeproben vor und nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie

7.3.1

Prädiktive Faktoren für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission

Prädiktive Faktoren, die im Vorfeld einer neoadjuvanten Systemtherapie erhoben werden sollen, da sie einen signifikanten Vorhersagewert für das Eintreten einer pathologischen Komplettremission (pCR) besitzen:

- *Alter*
- *cT*
- *cN*
- *histologischer Typ*
- *histologisches Grading*
- *ER- und PgR-Status*
- *HER2-Status*

[von Minckwitz, G et al. 2011]

Patientinnen mit einer pCR nach neoadjuvanter Chemotherapie haben eine signifikant bessere Überlebenschance.

ce als Patientinnen, bei denen keine pCR erreicht wurde. Dies zeigt eine Metaanalyse von 16 Studien mit 3.776 PatientInnen [Kong, X et al. 2011]. Die pCR wird heute als Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten definiert [Gralow, JR et al. 2008]. DCIS-Reste nach primärer Chemotherapie beeinträchtigen das Langzeitüberleben der Patientinnen nicht [Mazouni, C et al. 2007]. Für die folgenden Faktoren konnten Subgruppen definiert werden, die sich in ihrer pCR-Rate signifikant unterscheiden:

- Alter: < 40 Jahre versus > 40 Jahre [Huober, J et al. 2010]
- cT: cT1, cT2 versus cT3, cT4 [Huober, J et al. 2010; Kaufmann, P et al. 2006]
- cN: cN negativ versus cN positiv [Fernandez-Sanchez, M et al. 2006; von Minckwitz, G et al. 2008]
- histologischer Typ: non-lobulär versus lobulär [Cristofanilli, M et al. 2005; Huober, J et al. 2010]
- Grading: Grad 3 versus Grad 1/2 [Huober, J et al. 2010; Jones, RL et al. 2010; Untch, M et al. 2011; von Minckwitz, G et al. 2008]
- ER- und PgR-Status: negativ versus positiv (Gianni, L et al. 2005; Guarneri, V et al. 2006; Huober, J et al. 2010; Jones, RL et al. 2010; Untch, M et al. 2011; von Minckwitz, G et al. 2008)

Bei Patientinnen mit einem positiven HER2-Status wird durch die zusätzliche neoadjuvante Behandlung mit Trastuzumab eine signifikant höhere pCR-Rate erreicht als durch eine primäre Chemotherapie allein [Petrelli, F et al. 2011; von Minckwitz, G et al. 2011].

7.3.2

Beurteilung der Tumorregression

Die pathomorphologische Untersuchung der Operationspräparate nach neoadjuvanter Chemotherapie liefert eine objektive Information über den Effekt der Therapie und die Prognose.

Zur histologischen Diagnostik sollten folgende Informationen von der Klinik an den Pathologen übermittelt werden:

- die Information, dass eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt ist
- die Lokalisation des Tumors
- die klinisch prätherapeutisch bestimmte Größe des Tumors

Die Bearbeitung der Operationspräparate erfolgt im Wesentlichen in Analogie zu dem Vorgehen bei primärer operativer Therapie. Besonderheiten ergeben sich durch

die unterschiedlich ausgeprägte Tumorregression beim Zuschnitt und der Beurteilung der Größe des residualen Tumors sowie der Resektionsränder.

Bei **makroskopisch gut abgrenzbarem** Tumor erfolgt die Einbettung analog zu den tastbaren Tumoren bei primärer operativer Therapie.

Falls **makroskopisch kein eindeutiger Tumorherd** abgrenzbar ist, sollte eine systematische Untersuchung des ehemaligen Tumorbettes erfolgen, um das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie zu dokumentieren. Dazu sollten Ausdehnung und Lage/Quadrant des ursprünglichen Tumors klinisch angegeben bzw. markiert werden. Wenn in diesem klinisch angegebenen Bereich das Tumorbett dann als unscharf begrenztes Fibroseareal zu erkennen ist, richtet sich das Ausmaß des Zuschnittes nach der klinisch angegebenen prätherapeutischen Tumorgöße. Es sollte mindestens ein Querschnitt des größten Tumordurchmessers unter Berücksichtigung der Resektionsränder eingebettet werden (als Richtwert mindestens ein Block pro cm der prätherapeutischen Tumorgöße). Zusätzlich sollten tumorverdächtige fibrosierte Areale aus der Umgebung des Tumorbettes und aus dem Bereich der Resektionsränder untersucht werden.

Wenn makroskopisch auch unter Berücksichtigung der klinischen Informationen **kein eindeutiges Tumorbett** zu erkennen ist, ist es ratsam, kleinere diagnostische Exzidate primär vollständig einzubetten. Bei größeren Resektaten sollte zunächst ein orientierender Zuschnitt aus fibrosierten Arealen erfolgen. Das Ausmaß des Zuschnittes richtet sich nach der prätherapeutischen Tumorgöße und der Präparategöße. Als Faustregel wird empfohlen, mindestens einen Block pro 2 cm des größten Präparatedurchmessers sowie Proben aus den Resektionsrändern (je Dimension mindestens einen Block) zu entnehmen. Bei mikroskopischem Nachweis von Tumorresiduen oder entzündlich/regressiven Veränderungen sollte dann in einem erweiterten Zuschnitt gezielt Gewebe aus diesem Bereich unter Berücksichtigung der Resektionsränder nachuntersucht werden, ggf. auch des gesamten ehemaligen Tumorbettes.

Bei ausgeprägter resorptiver Entzündungsreaktion kann die Abgrenzung zwischen regressiv veränderten Tumorzellen und Histozyten schwierig sein. Hier helfen immunhistologische Untersuchungen mit Panzytokeratin-Antikörpern.

Die Diagnose einer pathologischen Komplettremission (pCR) setzt das Fehlen invasiver Tumorresiduen in Mamma und Lymphknoten voraus [Gralow, JR et al. 2008]. Somit liegt eine pCR auch dann vor, wenn ausschließlich DCIS-Reste nachzuweisen sind. Das Langzeitüberleben

Tabelle 10: Regressionsgrad nach Sinn et al. [Sinn, HP et al. 1994]

Regressionsgrad	0	Kein Effekt
Regressionsgrad	1	Vermehrte Tumorsklerose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlich zytopathische Effekte
Regressionsgrad	2	Weitgehende Tumorsklerose mit nur fokal noch nachzuweisendem, eventuell auch multifokalem, minimal invasivem Resttumor ($\leq 0,5$ cm), häufig ausgedehnte intraduktale Tumorausbreitung
Regressionsgrad	3	Kein invasiver Resttumor
Regressionsgrad	4	Kein Resttumor

der Patientinnen nach primärer Chemotherapie wird durch DCIS-Reste nicht beeinträchtigt [Mazouni, C et al. 2007]. Im Falle residualen Tumors sind verschiedene histopathologische Klassifikationssysteme für die Graduierung der Tumorregression in Diskussion. Keines davon wird derzeit international allgemein akzeptiert und empfohlen. Die Angabe eines Regressionsgrads in der Dokumentation ist daher fakultativ. In Deutschland erfolgt meist das Regressionsgrading nach Sinn [Sinn, HP et al. 1994] (s. Tabelle 10). Neuere Systeme berücksichtigen nicht nur die residuale Tumorgröße, sondern auch Tumorzellularität, Lymphgefäßinvasion oder die Anzahl und Größe der Lymphknotenmetastasen [Huang, EH et al. 2006; Symmans, WF et al. 2007].

Die Bestimmung der residualen Tumorgröße erfolgt unter Berücksichtigung des mikroskopischen und makroskopischen Befundes. Therapieinduzierte Pseudomultifokalität und echte Multifokalität müssen unterschieden werden. Falls sich in einem makroskopisch identifizierbaren Tumorbett mikroskopisch Tumorzellinseln zeigen, die durch

Fibrosezonen getrennt werden, sollte die makroskopische Gesamtausdehnung der Tumorresiduen und nicht der größte Einzelherd der Bestimmung der Tumorgröße zugrunde gelegt werden. Ein **multifokaler Tumor** sollte nur dann diagnostiziert werden, wenn es sich um verschiedene Tumorherde handelt, die auch unter Berücksichtigung des makroskopischen Befundes nicht in einem gemeinsamen fibrosierten Areal liegen, das dem prätherapeutischen Tumorbett entspricht.

Folgende Tumoreigenschaften signalisieren beim Ausbleiben einer pCR ein erhöhtes Rezidivrisiko [Chen, AM et al. 2004; Huang, EH et al. 2006; Rastogi, P et al. 2008; Rouzier, R et al. 2001]:

- residuale Tumorgröße > 2 cm
- multifokale Residuen
- Lymphgefäßinvasion
- Sicherheitsabstände < 2 mm
- Lymphknotenbefall

Bei der pTNM-Klassifikation nach primärer systemischer Therapie ist das Präfix y voranzustellen [UICC 2010].

Literatur

- Abdel-Fatah T. M., Powe D. G., Hodi Z., Lee A. H., Reis-Filho J. S., Ellis I. O.** High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(3): 417–426
- Allred D. C., Bryant J., Land S.** Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Canc Res Treat* 2002; (76[1 Suppl.1]): S36
- Amendoeira I.** Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Perry N. M, (ed.) *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Office for Official Publications of the European Communities, 2006a: 221–256
- Amendoeira I.** Quality assurance guidelines for pathology: Open biopsy and resection specimens. In: Perry N. M, (ed.) *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Office for Official Publications of the European Communities, 2006b: 256–311
- Andrade V. P., Gobbi H.** Accuracy of typing and grading invasive mammary carcinomas on core needle biopsy compared with the excisional specimen. *Virchows Arch* 2004; 445(6): 597–602
- ASCO clinical notice. HER2 clinical notice.** [http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20\(derivative%20products\)/HER%20/HER%20%20Clinical%20Notice%201.13.11.pdf](http://www.asco.org/ASCO/Downloads/Cancer%20Policy%20and%20Clinical%20Affairs/Clinical%20Affairs%20(derivative%20products)/HER%20/HER%20%20Clinical%20Notice%201.13.11.pdf)
- Badoual C., Maruani A., Ghorra C., Lebas P., Avigdor S., Michenet P.** Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies: correlation with subsequent surgical excisions. *Breast* 2005; 14(1): 22–27
- Bässler R.** Mamma. In: Remmele W, (ed.) *Pathologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1997
- Bijker N., Peterse J. L., Duchateau L., Julien J. P., Fentiman I. S., Duval C., Di Palma S., Simony-Lafontaine J., de Mascarel, I., van de Vijver M. J.** Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19(8): 2263–2271
- Bratthauer G. L., Tavassoli F. A.** Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002; 440(2): 134–138
- Burge C. N., Chang H. R., Apple S. K.** Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *Breast* 2006; 15(2): 167–172
- Cahill R. A., Walsh D., Landers R. J., Watson R. G.** Pre-operative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1): 45–51
- Carlson R. W., Moench S. J., Hammond M. E., Perez E. A., Burstein H. J., Allred D. C., Vogel C. L., Goldstein L. J., Somlo G., Gradishar W. J., Hudis C. A., Jahanzeb M., Stark A., Wolff A. C., Press M. F., Winer E. P., Paik S., Ljung B. M.** HER2 testing in breast cancer: NCCN Task Force report and recommendations. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl 3: S1–22
- Cheang M. C., Chia S. K., Voduc D., Gao D., Leung S., Snider J., Watson M., Davies S., Bernard P. S., Parker J. S., Perou C. M., Ellis M. J., Nielsen T. O.** Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(10): 736–750
- Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Thames H. D., Oswald M. J., Outlaw E. D., Strom E. A., McNeese M. D., Kuerer H. M., Ross M. I., Singletary S. E., Ames F. C., Feig B. W., Sahin A. A., Perkins G. H., Schechter N. R., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A.** Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2303–2312

Collins L. C., Connolly J. L., Page D. L., Goulart R. A., Pisano E. D., Fajardo L. L., Berg W. A., Caudry D. J., McNeil B. J., Schnitt S. J. Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle biopsies: results from a randomized clinical trial. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(1): 126–131

Cristofanilli M., Gonzalez-Angulo A., Sneige N., Kau S. W., Broglio K., Theriault R. L., Valero V., Buzdar A. U., Kuerer H., Buchholz T. A., Hortobagyi G. N. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 41–48

Crump M. The role of trastuzumab (Herceptin) in the treatment of women with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. Practice Guideline Report #1–15, Version 2.2004. 2005

Cserni G., Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq J. P., Bianchi S., Bussolati G., Boecker W., Borisch B., Connolly C. E., Decker T., Dervan P., Drijkoningen M., Ellis I. O., Elston C. W., Eusebi V., Faverly D., Heikkilä P., Holland R., Kerner H., Kulka J., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., De Miguel C., Peterse J. L., Rank F., Regitnig P., Reiner A., Sapino A., Sigal-Zafrani B., Tanous A. M., Thorstenson S., Zozaya E., Wells C. A. 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(12): 1654–1667

Cserni G., Gregori D., Merletti F., Sapino A., Mano M. P., Ponti A., Sandrucci S., Baltas B., Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91(10): 1245–1252

David N., Labbe-Devilliers C., Moreau D., Loussouarn D., Champion L. Diagnosis of flat epithelial atypia (FEA) after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast: What is the best management: systematic surgery for all or follow-up? *J Radiol* 2006; 87(11 Pt 1): 1671–1677

de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G., Jr., Colozza M., Mano M. S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M. J., Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96(10): 1504–1513

Decker T., Ruhnke M., Schneider W. Standardized pathologic examination of breast excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practice protocol for quality management of breast saving therapy. *Pathologie* 1997; 18(1): 53–59

Di Loreto C., Puglisi F., Rimondi G., Zuiani C., Anania G., Della Mea, V., Beltrami C. A. Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A(10): 1693–1700

Dowsett M., Nielsen T. O., A'hern R., Bartlett J., Coombes R. C., Cuzick J., Ellis M., Henry N. L., Hugh J. C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I. E., Viale G., Zujewski J. A., Hayes D. F. Assessment of ki67 in breast cancer: recommendations from the international ki67 in breast cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22): 1656–1664

Dowsett M., Procter M., McCaskill-Stevens W., de Azambuja E., Dafni U., Rueschoff J., Jordan B., Dolci S., Abramovitz M., Stoss O., Viale G., Gelber R. D., Piccart-Gebhart M., Leyland-Jones B. Disease-free survival according to degree of HER2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab: the HERA Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2962–2969

EGAPP Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2009; 11(1): 66–73

Ellis I. O., Galea M., Broughton N., Locker A., Blamey R. W., Elston C. W. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1992; 20(6): 479–489

Elston C. W., Ellis I. O. 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): 403–410

Faverly D. R., Burgers L., Bult P., Holland R. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3): 193–198

Fernandez-Sanchez M., Gamboa-Dominguez A., Uribe N., Garcia-Ulloa A. C., Flores-Estrada D., Candelaria M., Arrieta O. Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Med Oncol* 2006; 23(2): 171–183

Fisher E. R., Anderson S., Redmond C., Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 1993; 71(8): 2507–2514

Fisher E. R., Land S. R., Saad R. S., Fisher B., Wickerham D. L., Wang M., Costantino J. P., Wolmark N. Pathologic variables predictive of breast events in patients with ductal carcinoma in situ. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(1): 86–91

Fitzgibbons P. L., Connolly J. L., Page D. L. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 1026–1033

Galea M. H., Blamey R. W., Elston C. E., Ellis I. O. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; 22(3): 207–219

Gianni L., Baselga J., Eiermann W., Guillem Porta, V., Semiglazov V., Lluch A., Zambetti M., Sabadell D., Raab G., Llombart Cussac A., Bozhok A., Martinez-Agullo A., Greco M., Byakhov M., Lopez Lopez J. J., Mansutti M., Valagussa P., Bonadonna G. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(24 Pt 1): 8715–8721

Goldhirsch A., Wood W. C., Coates A. S., Gelber R. D., Thurlimann B., Senn H. J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736–1747

Gralow J. R., Burstein H. J., Wood W., Hortobagyi G. N., Gianni L., von Minckwitz G., Buzdar A. U., Smith I. E., Symmans W. F., Singh B., Winer E. P. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 814–819

Guarneri V., Broglio K., Kau S. W., Cristofanilli M., Buzdar A. U., Valero V., Buchholz T. A., Meric F., Middleton L., Hortobagyi G. N., Gonzalez-Angulo A. M. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24(7): 1037–1044

Haas S., Park T. W., Hahne J. C., Fischer H. P. Influence of preoperative core biopsies on uPA/PAI-1 expression in breast cancer tissue. *Virchows Arch* 2008; 452(3): 277–283

Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M., Allred D. C., Hagerty K. L., Badve S., Fitzgibbons P. L., Francis G., Goldstein N. S., Hayes M., Hicks D. G., Lester S., Love R., Mangu P. B., McShane L., Miller K., Osborne C. K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J. N., Sweep F. C., Taube S., Torlakovic E. E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R. B., Wittliff J. L., Wolff A. C. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(16): 2784–2795

Hammond M. E., Hayes D. F., Wolff A. C. Clinical Notice for American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): e458

Harbeck N., Kates R. E., Look M. P., Meijer-Van Gelder M. E., Klijn J. G., Kruger A., Kiechle M., Jänicke F., Schmitt M., Foekens J. A. Enhanced benefit from adjuvant chemotherapy in breast cancer patients classified high-risk according to urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (n = 3424). *Cancer Res* 2002; 62(16): 4617–4622

Harbeck N., Schmitt M., Meisner C., Friedel C., Untch M., Schmidt M., Lisboa B., Sweep C., Jänicke F., Thomsen C. Final 10-year analysis of prospective multicenter Chemo N0 trial for validation of ASCO-recommended biomarkers uPA/PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; (27): 15s (suppl.; abstr. 511)

Harris G. C., Denley H. E., Pinder S. E., Lee A. H., Ellis I. O., Elston C. W., Evans A. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1): 11–15

Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M. R., Hayes D. F., Bast R. C., Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287–5312

Harvey J. M., Clark G. M., Osborne C. K., Allred D. C. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(5): 1474–1481

Huang E. H., Strom E. A., Perkins G. H., Oh J. L., Chen A. M., Meric-Bernstam F., Hunt K. K., Sahin A. A., Hortobagyi G. N., Buchholz T. A. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(2): 352–357

Hugh J., Hanson J., Cheang M. C., Nielsen T. O., Perou C. M., Dumontet C., Reed J., Krajewska M., Treilleux I., Rupin M., Magherini E., Mackey J., Martin M., Vogel C. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1168–1176

Huober J., von Minckwitz G., Denkert C., Tesch H., Weiss E., Zahm D. M., Belau A., Khandan F., Hauschild M., Thomssen C., Hogel B., Darb-Esfahani S., Mehta K., Loibl S. Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124(1): 133–140

ICSI. Health Care Guideline: Breast Cancer Treatment. 2005.

Jänicke F., Prechtel A., Thomssen C., Harbeck N., Meisner C., Untch M., Sweep C.G., Selbmann H.K., Graeff H., Schmitt M. German N0 Study Group. Randomized adjuvant therapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type I. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(12): 913–920

Jones R. L., Salter J., A'hern R., Nerurkar A., Parton M., Reis-Filho J. S., Smith I. E., Dowsett M. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119(2): 315–323

Kaufmann P., Dauphine C. E., Vargas M. P., Burla M. L., Isaac N. M., Gonzalez K. D., Rosing D., Vargas H. I. Success of neoadjuvant chemotherapy in conversion of mastectomy to breast conservation surgery. *Am Surg* 2006; 72(10): 935–938

Kong X., Moran M. S., Zhang N., Haffty B., Yang Q. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011; 47(14): 2084–2090

Kreienberg R., Albert U. S., Follmann M., Kopp I., Kühn T., Wöckel A., Zemmler T., Angele M., Bartsch H. H., Baum E., Beckmann M. W., Bick U., Blohmer J., Buck A., Budach W., Bungard S., Degenhardt F., Dunst J., Emons G., Engel J., Ernst B., Feller A., Gärtner J., Geraedts M., Gerber B., Gerlach C., Heitmann C., Henschler U., Heywang-Köbrunner S., Hübner J., Hölzel D., Jackisch C., Janni W., Knauth K., Klinkhammer-Schalke M., König K., Kreipe H. H., Kühn T., Lebeau A., Leinung S., Link H., Lück H. J., Maas N., Madjar H., Marschner N., Marx M., Meindl A., Möbus V., Naß-Griegoleit I., Paradies K., Possinger K., Pottkämper K., Rhiem K., Ruppert H., Scharl A., Schlake W., Schneeweiss A., Schmutzler R., Schreer I., Skoetz N., Schulte H., Souchon R., Thomssen C., Untch M., von Minckwitz G., Wagner U., Weis J., (2012) Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2012. Leitlinienprogramm Onkologie – R. Kreienberg (Hrsg.). 3. Auflage, München: W. Zuckschwerdt Verlag

Kuehn T., Bembenek A., Decker T., Munz D. L., Sautter-Bihl M. L., Untch M., Wallwiener D. 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(3): 451–461

Kwok T. C., Rakha E. A., Lee A. H., Grainge M., Green A. R., Ellis I. O., Powe D. G. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology* 2010; 57(2): 212–219

Lebeau A., Turzynski A., Braun S., Behrhof W., Fleige B., Schmitt W. D., Grob T. J., Burkhardt L., Hölzel D., Jackisch C., Thomssen C., Müller V., Untch M. Reliability of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry in breast core needle biopsies. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3264–3270

Lester S. C., Bose S., Chen Y. Y., Connolly J. L., de Baca M. E., Fitzgibbons P. L., Hayes D. F., Kleer C., O'Malley F. P., Page D. L., Smith B. L., Tan L. K., Weaver D. L., Winer E. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009a; 133(10): 1515–1538

Lester S. C., Bose S., Chen Y. Y., Connolly J. L., de Baca M. E., Fitzgibbons P. L., Hayes D. F., Kleer C., O'Malley F. P., Page D. L., Smith B. L., Weaver D. L., Winer E. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009b; 133(1): 15–25

Look M. P., van Putten W. L., Duffy M. J., Harbeck N., Christensen I. J., Thomssen C., Kates R., Spyrtos F., Ferno M., Eppenberger-Castori S., Sweep C. G., Ulm K., Peyrat J. P., Martin P. M., Magdelenat H., Brunner N., Duggan C., Lisboa B. W., Bendahl P. O., Quillien V., Daver A., Ricolleau G., Meijer-Van Gelder M. E., Manders P., Fiets W. E., Blankenstein M. A., Broet P., Romain S., Daxenbichler G., Windbichler G., Cufer T., Borstnar S., Kueng W., Beex L. V., Klijn J. G., O'Higgins N., Eppenberger U., Janicke F., Schmitt M., Foekens J. A. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116–128

Lyman G. H., Giuliano A. E., Somerfield M. R., Benson A. B. III, Bodurka D. C., Burstein H. J., Cochran A. J., Cody H. S. III, Edge S. B., Galper S., Hayman J. A., Kim T. Y., Perkins C. L., Podoloff D. A., Sivasubramaniam V. H., Turner R. R., Wahl R., Weaver D. L., Wolff A. C., Winer E. P. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7703–7720

Maass N., Alkasi O., Bauer M., Jonat W., Souchon R., Meinhold-Heerlein I. Actual management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Gynecol Obst et* 2009; 280(5): 699–705

Marchionni L., Wilson R. F., Wolff A. C., Marinopoulos S., Parmigiani G., Bass E. B., Goodman S. N. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 358–369

Mazouni C., Peintinger F., Wan-Kau S., Andre F., Gonzalez-Angulo A. M., Symmans W. F., Meric-Bernstam F., Valero V., Hortobagyi G. N., Pusztai L. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25(19): 2650–2655

Mengel M., von Wasielewski R., Wiese B., Rudiger T., Muller-Hermelink H. K., Kreipe H. Inter-laboratory and inter-observer reproducibility of immunohistochemical assessment of the Ki-67 labelling index in a large multi-centre trial. *J Pathol* 2002; 198(3): 292–299

Nährig J., Höfler H., Heywang-Kobrunner S. H., Prat N., Hölzel D., Wünsch P. H., Lebeau A. Experiences of the Bavarian mammography screening program. *Pathologie* 2006; 27(5): 387–391

NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer. V. 2.2011. 2011. NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2011

NCRI. UK Clinical Guidelines for the use of adjuvant Trastuzumab (Herceptin®) with or following chemotherapy in HER2-positive early breast Cancer. 2005

NHMRC. Clinical Practice Guidelines for the management of early breast cancer. 2001

NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening (NHSBSP Publication No. 50). Non-operative Diagnosis Subgroup of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP). NHS Cancer Screening Programmes 2001; Publication No. 50

NHSBSP. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Guidelines Working Group of the National Coordinating Committee for Breast Pathology. 2005

NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009

Nothacker, M., Lelgemann, M., Giersiepen, K., Weinbrenner, S. Evidenzbericht 2007 zur S3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. 2007

NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington. 2009

O'Higgins N., Linos D. A., Blichert-Toft M., Cataliotti L., de Wolf C., Rochard F., Rutgers E. J., Roberts P., Mattheiem W., da Silva M. A., Holmberg L., Schulz K. D., Smola M. G., Mansel R. E. European guidelines for quality assurance in the surgical management of mammographically detected lesions. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(2): 96–98

O'Malley B. A., Pinder S. E. Breast Pathology. Philadelphia PA: Churchill Livingstone Elsevier. 2006

Osborne C. K. Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3): 227–238

Otterbach F., Bankfalvi A., Bergner S., Decker T., Krech R., Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology* 2000; 37(3): 232–240

Ough M., Velasco J., Hieken T. J. A comparative analysis of core needle biopsy and final excision for breast cancer: histology and marker expression. *Am J Surg* 2011; 201(5): 692–694

Page D. L., Jensen R. A., Simpson J. F. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 51(3): 195–208

Page D. L., Rogers L. W. Combined histologic and cytologic criteria for the diagnosis of mammary atypical ductal hyperplasia. *Hum Pathol* 1992; 23(10): 1095–1097

Paik S., Shak S., Tang G., Kim C., Baker J., Cronin M., Baehner F. L., Walker M. G., Watson D., Park T., Hiller W., Fisher E. R., Wickerham D. L., Bryant J., Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817–2826

Paik S., Tang G., Shak S., Kim C., Baker J., Kim W., Cronin M., Baehner F. L., Watson D., Bryant J., Costantino J. P., Geyer C. E., Jr., Wickerham D. L., Wolmark N. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726–3734

Park S. Y., Kim K. S., Lee T. G., Park S. S., Kim S. M., Han W., Noh D. Y., Kim S. W. The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer. *Am J Surg* 2009; 197(2): 266–269

Perez E. A., Reinholz M. M., Hillman D. W., Tenner K. S., Schroeder M. J., Davidson N. E., Martino S., Sledge G. W., Harris L. N., Gralow J. R., Dueck A. C., Ketterling R. P., Ingle J. N., Lingle W. L., Kaufman P. A., Visscher D. W., Jenkins R. B. HER2 and chromosome 17 effect on patient outcome in the N9831 adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(28): 4307–4315

Perou C. M., Sorlie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. R., Ross D. T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., Zhu S. X., Lonning P. E., Borresen-Dale A. L., Brown P. O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747–752

Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs* 2011; 22(2): 128–135

Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., Goldhirsch A., Untch M., Smith I., Gianni L., Baselga J., Bell R., Jackisch C., Cameron D., Dowsett M., Barrios C. H., Steger G., Huang C. S., Andersson M., Inbar M., Lichinitser M., Lang I., Nitz U., Iwata H., Thomssen C., Lohrisch C., Suter T. M., Ruschoff J., Suto T., Gatrex V., Ward C., Strahle C., McFadden E., Dolci M. S., Gelber R. D. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1659–1672

Pinder S. E., Provenzano E., Reis-Filho J. S. Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. *Pathology* 2007; 39(2): 208–216

Rastogi P., Anderson S. J., Bear H. D., Geyer C. E., Kahlenberg M. S., Robidoux A., Margolese R. G., Hoehn J. L., Vogel V. G., Dakhil S. R., Tamkus D., King K. M., Pajon E. R., Wright M. J., Robert J., Paik S., Mamounas E. P., Wolmark N. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26(5): 778–785

Remmele W., Stegner H. E. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 1987; 8: 138–140

Richter-Ehrenstein C., Muller S., Noske A., Schneider A. Diagnostic accuracy and prognostic value of core biopsy in the management of breast cancer: a series of 542 patients. *Int J Surg Pathol* 2009; 17(4): 323–326

Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., Suman V. J., Geyer C. E., Jr., Davidson N. E., Tan-Chiu E., Martino S., Paik S., Kaufman P. A., Swain S. M., Pisansky T. M., Fehrenbacher L., Kutteh L. A., Vogel V. G., Visscher D. W., Yothers G., Jenkins R. B., Brown A. M., Dakhil S. R., Mamounas E. P., Lingle W. L., Klein P. M., Ingle J. N., Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1673–1684

Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15(3): 209–221

Rosen P. P., Groshen S., Kinne D. W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993; 11(11): 2090–2100

Rouzier R., Extra J. M., Carton M., Falcou M. C., Vincent-Salomon A., Fourquet A., Pouillart P., Bourstyn E. Primary chemotherapy for operable breast cancer: incidence and prognostic significance of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol* 2001; 19(18): 3828–3835

Sauter G., Lee J., Bartlett J. M., Slamon D. J., Press M. F. Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing: biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1323–1333

Schnitt S. J. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: flat epithelial atypia-classification, pathologic features and clinical significance. *Breast Cancer Res* 2003; 5(5): 263–268

Schnitt S. J., Abner A., Gelman R., Connolly J. L., Recht A., Duda R. B., Eberlein T. J., Mayzel K., Silver B., Harris J. R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. *Cancer* 1994; 74(6): 1746–1751

Sharifi S., Peterson M. K., Baum J. K., Raza S., Schnitt S. J. Assessment of pathologic prognostic factors in breast core needle biopsies. *Mod Pathol* 1999; 12(10): 941–945

Silverstein M. J. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003; 186(4): 337–343

Silverstein M. J., Poller D. N., Waisman J. R., Colburn W. J., Barth A., Gierson E. D., Lewinsky B., Gamagami P., Slamon D. J. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345(8958): 1154–1157

Simpson P. T., Gale T., Reis-Filho J. S., Jones C., Parry S., Sloane J. P., Hanby A., Pinder S. E., Lee A. H., Humphreys S., Ellis I. O., Lakhani S. R. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(6): 734–746

Sinn H. P., Elsawafa Z., Helmchen B., Aulmann S. Early breast cancer precursor lesions: lessons learned from molecular and clinical studies. *Breast Care* 2010; (5): 218–226

Sinn H. P., Schmid H., Junkermann H., Huober J., Leppien G., Kaufmann M., Bastert G., Otto H. F. Histologic regression of breast cancer after primary (neoadjuvant) chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1994; 54(10): 552–558

Sinn, H. P., Hermanek, P., Wagner, G., Wittekind, C. Organspezifische Tumordokumentation. 2003.

Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Thorsen T., Quist H., Matese J. C., Brown P. O., Botstein D., Eystein Lonning P., Borresen-Dale A. L. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10869–10874

Sloane J. P., Amendoeira I., Apostolikas N., Bellocq J. P., Bianchi S., Boecker W., Bussolati G., Coleman D., Connolly C. E., Eusebi V., De Miguel C., Dervan P., Drijkoningen R., Elston C. W., Faverly D., Gad A., Jacquemier J., Lacerda M., Martinez-Penuela J., Munt C., Peterse J. L., Rank F., Sylvan M., Tsakraklides V., Zafrani B. Consistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries in diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Virchows Arch* 1999; 434(1): 3–10

Sloane J. P., Ellman R., Anderson T. J., Brown C. L., Coyne J., Dallimore N. S., Davies J. D., Eakins D., Ellis I. O., Elston C. W. Consistency of histopathological reporting of breast lesions detected by screening: findings of the U. K. National External Quality Assessment (EQA) Scheme. U. K. National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. *Eur J Cancer* 1994; 30A(10): 1414–1419

Stuart-Harris R., Caldas C., Pinder S. E., Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008; 17(4): 323–334

Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C., Rajan R., Kuerer H., Valero V., Assad L., Poniecka A., Hennessy B., Green M., Buzdar A. U., Singletary S. E., Hortobagyi G. N., Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4414–4422

Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd ed. Stamford CT: Appleton & Lange. 2000

Tavassoli FA, Eusebi V. *Tumors of the mammary gland*. Washington D. C.: The American Registry of Pathology. 2009

The Association of Breast Surgery at BASO RCoSoE. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 Suppl. 1: 1–21

The Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee. *Cancer* 1997; 80(9): 1798–1802

Thomas J., Evans A., Macartney J., Pinder S. E., Hanby A., Ellis I., Kearins O., Roberts T., Clements K., Lawrence G., Bishop H. Radiological and pathological size estimations of pure ductal carcinoma in situ of the breast, specimen handling and the influence on the success of breast conservation surgery: a review of 2564 cases from the Sloane Project. *Br J Cancer* 2010; 102(2): 285–293

UICC. *TNM Classification of malignant tumours*. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. (eds.). 7th ed. Wiley-Liss, New York. 2010

Untch M., Fasching P. A., Konecny G. E., von Koch F., Conrad U., Fett W., Kurzeder C., Luck H. J., Stickeler E., Urbaczyk H., Liedtke B., Salat C., Harbeck N., Muller V., Schmidt M., Hasmüller S., Lenhard M., Schuster T., Nekljudova V., Lebeau A., Loibl S., von Minckwitz G. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel +/- darbeopetin alfa in primary breast cancer – results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 1988–1998

Usami S., Moriya T., Amari M., Suzuki A., Ishida T., Sasano H., Ohuchi N. Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37(4): 250–255

Varga Z., Diebold J., Domman-Scherrer C. Efforts to standardise Ki-67 counting in breast cancer. *Pathologe* 2011; 32 (Suppl. 1): 143 (Abstr. So-089)

Verkooijen H. M., Peterse J. L., Schipper M. E., Buskens E., Hendriks J. H., Pijnappel R. M., Peeters P. H., Borel Rinkes, I., Mali W. P., Holland R. Interobserver variability between general and expert pathologists during the histopathological assessment of large-core needle and open biopsies of non-palpable breast lesions. *Eur J Cancer* 2003; 39(15): 2187–2191

Viale G., Maiorano E., Pruneri G., Mastropasqua M. G., Valentini S., Galimberti V., Zurrada S., Maisonneuve P., Paganelli G., Mazzarol G. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(2): 319–325

von Minckwitz G., Sinn H. P., Raab G., Loibl S., Blohmer J. U., Eidtmann H., Hilfrich J., Merkle E., Jackisch C., Costa S. D., Caputo A., Kaufmann M. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; 10(2): R30

von Minckwitz G., Untch M., Nuesch E., Loibl S., Kaufmann M., Kummel S., Fasching P. A., Eiermann W., Blohmer J. U., Costa S. D., Mehta K., Hilfrich J., Jackisch C., Gerber B., du Bois A., Huober J., Hanusch C., Konecny G., Fett W., Stickeler E., Harbeck N., Muller V., Juni P. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1): 145–156

von Wasielewski R., Hasselmann S., Ruschoff J., Fissler-Eckhoff A., Kreipe H. Proficiency testing of immunohistochemical biomarker assays in breast cancer. *Virchows Arch* 2008; 453(6): 537–543

WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds.) IARC Press 2003; Lyon: 9–112

Wolff A. C., Hammond M. E., Schwartz J. N., Hagerty K. L., Allred D. C., Cote R. J., Dowsett M., Fitzgibbons P. L., Hanna W. M., Langer A., McShane L. M., Paik S., Pegram M. D., Perez E. A., Press M. F., Rhodes A., Sturgeon C., Taube S. E., Tubbs R., Vance G. H., van de, V, Wheeler T. M., Hayes D. F. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007a; 25(1): 118–145

Wolff A. C., Hammond M. E. H., Schwartz J. N., Hayes D. F. In Reply. *J Clin Oncol* 2007b; (25): 4021–4023.

Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P. M., Hayes M. M., Gelmon K. A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 174–183

Verfasser

Verantwortlich für die Redaktion:
Annette Lebeau (Hamburg, Lübeck)

Im Auftrag des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e. V.
und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V.
in Beratung mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der
Deutschen Gesellschaft für Senologie

Unter beratender Mitwirkung von

Manfred Dietel (Berlin)
Hans Kreipe (Hannover)
Werner Schlake (Gelsenkirchen)

Fassung vom: November 2012
Revision geplant: November 2017

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Annette Lebeau
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

und

Gemeinschaftspraxis für Pathologie
Pferdemarkt 12
23552 Lübeck
E-Mail: a.lebeau@uke.de

Formblatt 1: Begleitschein zur Einsendung

Patientendaten

Einsender:

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

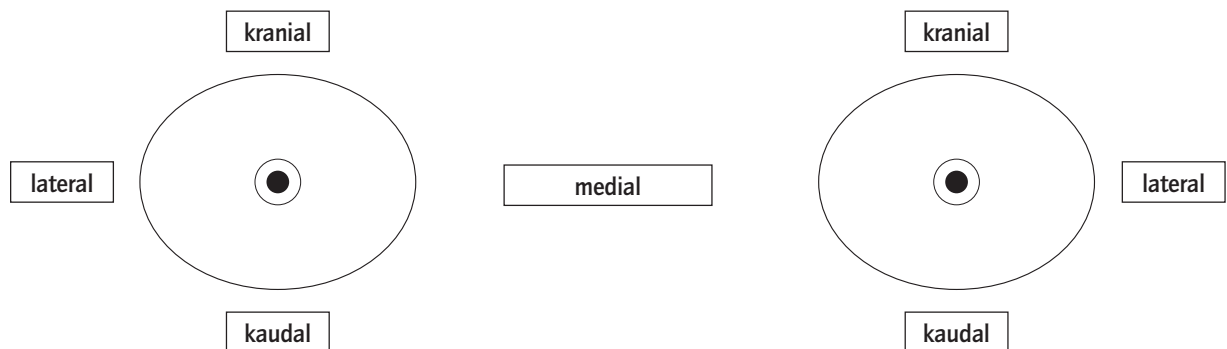
Journal-Nr. (Pathologie): _____

Lokalisation Mamma:

Stanzbiopsien und Exzisate: Entnahmestelle skizzieren; Mastektomien: Tumorlokalisierung

Rechts

Links



Topographische Markierungen:

1: _____

2: _____

3: _____

Entfernung in einem Stück:

Ja

Nein

Wenn nein, wie viele Nachresektate: _____

Formblatt 1: Begleitschein zur Einsendung (Fortsetzung)

Klinisch-radiologischer Befund:

- Herdbefund palpabel Ja Nein
- Mikrokalk Ja Nein; Präparatradiographie beigelegt Ja Nein
- Weitere Angaben (z. B. Hautbefund, neoadjuvante Chemotherapie geplant/durchgeführt, Vorbefund):

Art der Probe:

- Stanzbiopsie Vakuumbiopsie Anzahl Gewebezylinder: _____
- Steuerung mittels Mammographie Sonographie MRT
- Diagnostisches Exzizat/offene Biopsie Segmentresektat/Lumpektomiepräparat
- tastbarer Befund nicht tastbarer Befund/Lokalisation mit Markierungsdraht
- Steuerung mittels Mammographie Sonographie MRT
- Mastektomiepräparat
- Lymphknoten: Sentinel Axilläres Dissektat, Level _____
- Sonstige; welche: _____
- Lokalisation Rechts Links
- Sonstige; welche:

Formblatt 2A: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung an der Stanz- oder Vakuumbiopsie

Einsender

Patientendaten

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Journal-Nr.: _____

Berichtsdatum: _____

Vorgehen, makroskopische Beschreibung:

- Stanzbiopsie
 Vakuumbiopsie

Gesamtlänge der Stanzzyylinder: _____ cm

Anzahl der Stanzan: _____

Präparatradiogramm gesehen

Ja Nein

Anzahl Schnitte: _____

Verkalkungen > 100 µm

Ja Nein

Wenn ja:

Lamellär Amorph

Histopathologische Diagnose:

- Nicht verwertbar
 Normalgewebe

Benigne Läsionen

- Fibrös(-zystisch)e Mastopathie
 Solitäre Zyste
 Periduktale Mastitis/Duktektasie
 Adenose
 Sklerosierende Adenose/apokine Adenose

- Papillom(e)
 Adenom der Mamille
 Fibroadenom
 Gewöhnliche duktale Hyperplasie

Sonstige benigne Läsionen: _____

Benigne Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial oder malignitätsverdächtig

- Komplexe sklerosierende Läsion/radiäre Narbe
 Flache epitheliale Atypie
 Atypische duktale Hyperplasie (ADH)
 Lobuläre Neoplasie

- Intraduktale papilläre Läsion
 Nicht sicher vollständig erfasst
 Mit duktaler Hyperplasie
 Mit geringer Epithelatypie (ADH)

Sonstige benigne Läsionen mit unsicherem Potenzial: _____

Formblatt 2A: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung an der Stanz- oder Vakuumbiopsie (Fortsetzung)

Maligne Läsion, nicht invasiv (DCIS)

- | | | | |
|-----------------|-------------------------------------|--|---|
| Kerngrading | <input type="checkbox"/> Gering | <input type="checkbox"/> Intermediär | <input type="checkbox"/> Hoch |
| Komedonekrosen | <input type="checkbox"/> Vorhanden | <input type="checkbox"/> Nicht vorhanden | |
| WHO-Grading | <input type="checkbox"/> Low-grade | <input type="checkbox"/> Intermed. gr. | <input type="checkbox"/> High-grade |
| Van-Nuys-Gruppe | <input type="checkbox"/> I | <input type="checkbox"/> II | <input type="checkbox"/> III |
| Wachstumsmuster | <input type="checkbox"/> Kribriform | <input type="checkbox"/> Papillär | <input type="checkbox"/> Mikropapillär <input type="checkbox"/> Solid |
| | <input type="checkbox"/> Komedo | <input type="checkbox"/> Sonst. Wachstumsmuster: _____ | |

Maligne Läsion, invasiv

- | | | | |
|---|-----------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> Invasiv duktal | M8500/3 | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| <input type="checkbox"/> Intraduktale Komponente: | | <input type="checkbox"/> Mischtyp: | _____ |
| <input type="checkbox"/> Invasiv lobulär | M8520/3 | <input type="checkbox"/> Sonst. Mamma-Ca: | _____ |
| <input type="checkbox"/> Tubulär | M8211/3 | <input type="checkbox"/> Nicht beurteilbar | |
| <input type="checkbox"/> Medullär | M8510/3 | | |
| <input type="checkbox"/> Muzinös | M8480/3 | | |
| Grading | <input type="checkbox"/> G1 | <input type="checkbox"/> G2 | <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> nicht beurteilbar |

Sonstige maligne Neoplasie: _____

Unklare Läsion

- Unklar, ob invasiv oder nicht invasiv
 Unklar, ob lobuläre Neoplasie oder DCIS

B-Klassifikation

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> B1a: Nicht verwertbar | <input type="checkbox"/> B3: Benigne mit unsicherem Malignitätspotenzial | |
| <input type="checkbox"/> B1b: Ausschl. Normalgewebe | Biopsische Abklärung | <input type="checkbox"/> empfohlen |
| <input type="checkbox"/> Ohne Mammaparenchym | | <input type="checkbox"/> nicht empfohlen |
| <input type="checkbox"/> Mit Mammaparenchym | <input type="checkbox"/> B4: Malignitätsverdächtig | |
| <input type="checkbox"/> B2: Benigne | <input type="checkbox"/> B5: Maligne | <input type="checkbox"/> a. In situ |
| | | <input type="checkbox"/> b. Invasiv |
| | | <input type="checkbox"/> c. Unklar, ob in situ oder invasiv |
| | | <input type="checkbox"/> d. Sonstige Malignome |

Bei Nachweis von Mikrokalk: Assoziation mit der diagnostizierten Läsion?

- Nein
- Ja, mit: invas. Ca DCIS ADH Sonst.: _____
- Unsicher

Hormonrezeptoren:

IHC-Score: ER: _____ % positive Tumorzellen PgR: _____ % positive Tumorzellen

HER2:

IHC-Score: _____ FISH/CISH: Amplifiziert Nicht amplifiziert Zweifelhaf

Kommentar/zusätzliche Informationen:

Datum: _____ Unterschrift: _____

Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat

Einsender

Patientendaten

Name: _____

Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Journal-Nr.: _____

Berichtsdatum: _____

Seite:

Rechts Links

Präparat topographisch markiert:

Ja Nein

Präparat eingeschnitten übersandt:

Ja Nein

Art der Probe:

Diagnostisches Exzidat/offene Biopsie

Tumorektomie/Segmentresektion/Lumpektomie

Mastektomie

Lymphknoten: Sentinel

Axilläres Dissektat,

Level: _____

Sonstige;

welche: _____

Sonstige; welche: _____

Gewicht der Probe: _____ g

Größe der Probe: _____ mm X _____ mm x _____ mm

Präparatradiographie der Probe gesehen?

Ja Nein

Mammographische Anomalie in der Probe?

Ja Nein

Histologische Kalzifikation in der Probe?

Unsicher

In benigner In Malignom

Veränderung

In beidem Fehlt

Histopathologische Diagnose

Normalgewebe

Benigne Läsion (evtl. auch begleitend bei Malignom)

Fibrös-zystische Mastopathie

Solitäre Zyste

Periduktale Mastitis/Duktektasie

Sklerosierende Adenose

Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion

Solitäres Papillom

Multiple Papillome

Fibroadenom

Sonstige: _____

Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat (Fortsetzung)

Patient _____ Journal-Nr.: _____

Intraduktale Epithelproliferation

- Gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH) Atypische duktale Hyperplasie (ADH)
- Flache epitheliale Atypie (ADH) Sonstige: _____

ICD-O-Code
8520/2

Lobuläre Neoplasie

- Klassischer Typ Mit zentralen Nekrosen
- Mit massiver Azinuserweiterung Siegelringzell-Variante
- Pleomorphe Variante

Maligne Läsion, nicht invasiv

- DCIS
- Größe: _____ mm 1 2 3
- Kerngrading: Vorhanden Nicht vorhanden
- Komedonekrosen Low-grade Intermediate grade High-grade
- WHO-Grad: I II III
- Van-Nuys-Gruppe Vorhanden Nicht vorhanden
- M. Paget Vorhanden Nicht vorhanden
- Kombination aus DCIS und lobulärer Neoplasie

8500/2

Invasives Karzinom

- Vorhanden Nicht vorhanden

Histologischer Typ:

- Invasiv duktal, NOS
intraduktale Komponente Keine Gering Extensiv
- Invasiv lobulär Tubulär Mischtyp: _____
- Medullär Muzinös
- Sonstiges primäres Mammakarzinom: _____
- Sonstiger maligner Mammatumor: _____

8500/3

8211/3

Histologischer Differenzierungsgrad

- G1 G2 G3 Nicht zu beurteilen

Tumorgroße

- Maximaler Durchmesser des invasiven Karzinoms: _____ mm Nicht zu beurteilen
- Größe des assoziierten DCIS: _____ mm Nicht zu beurteilen
(bei extensiver intraduktaler Tumorkomponente)

Peritumorale Gefäßinvasion

- Vorhanden Nicht gesehen

Multifokalität

- Vorhanden Nicht vorhanden

Multizentrität [nach Faverly, DR et al. 1994]

- Vorhanden Nicht vorhanden

Formblatt 2B: Dokumentation der gutachterlichen diagnostischen Beurteilung am OP-Präparat (Fortsetzung)

Patient _____ Journal-Nr.: _____

Resektionsränder

DCIS unmittelbar am Rand

 Ja Nein

Wenn ja, Angabe wo: _____

Invasives Karzinom unmittelbar am Rand

 Ja Nein

Wenn ja, Angabe wo: _____

Wenn nein; nächstgelegener Rand:

Angabe wo: _____

 DCIS Invasives Karzinom

Sicherheitsabstand: _____

Nicht beurteilbar

Axilläre Lymphknoten (LK)

Zahl untersuchte LK: _____

Zahl befallene Lymphknoten: _____

 Makrometastase Mikrometastase Isolierte Tumorzellen

Sonstige Lymphknoten

Lokalisation: _____

Zahl untersuchte LK: _____

Zahl befallene Lymphknoten: _____

pTNM-Klassifikation:

___ pT ___ pN ___ (___ / ___) pM ___ L ___ V ___ R ___

Hormonrezeptoren:

ER: _____ % pos. Tumorzellen

PgR: _____ % pos. Tumorzellen

IHC-Score:

 Remmele
und Stegner Allred

ER: _____

PgR: _____

HER2:

IHC-Score: _____

FISH/CISH:

 Amplifiziert Nicht amplifiziert Zweifelhaft

Kommentar/zusätzliche Informationen:

Datum: _____ Unterschrift: _____