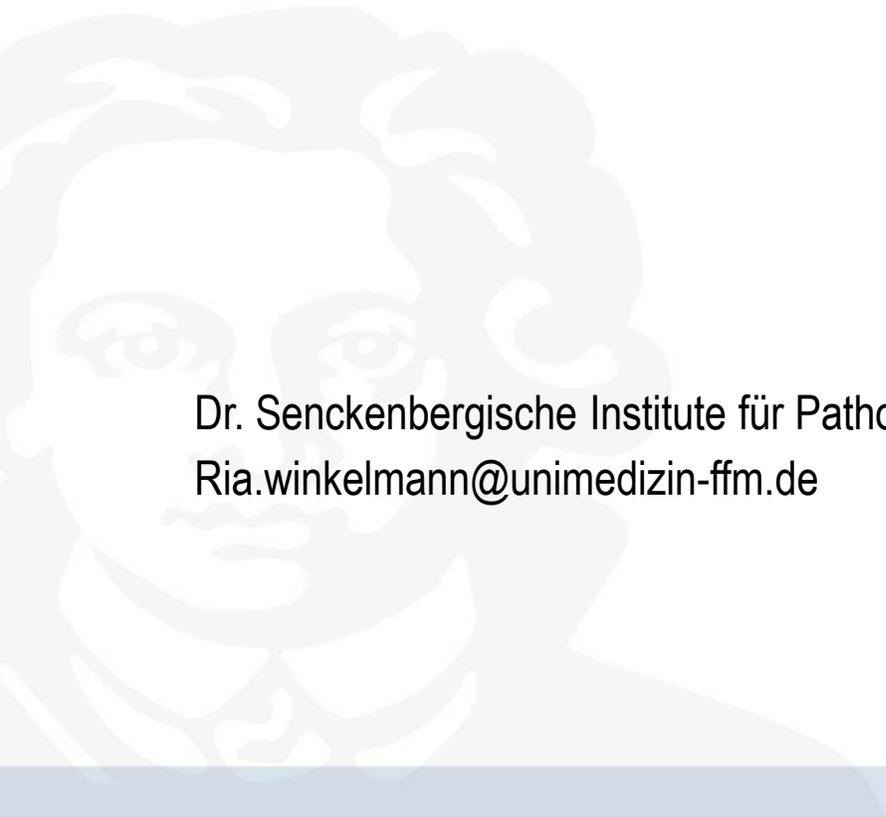


Ria Winkelmann

Mamma II/II

Dr. Senckenbergische Institute für Pathologie und Humangenetik
Ria.winkelmann@unimedizin-ffm.de



Das letzte Mal:

Anatomie/Histologie

Entzündliche Veränderungen

Benigne proliferative Läsionen

- Einfache duktale Hyperplasie

- Sklerosierende Adenose

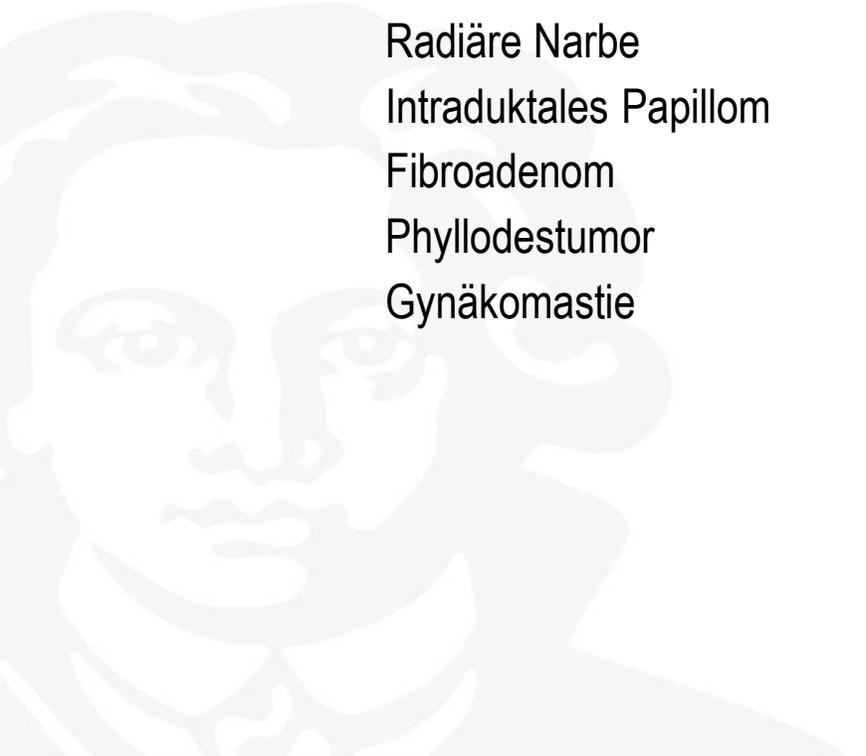
- Radiäre Narbe

- Intraduktales Papillom

- Fibroadenom

- Phyllodestumor

- Gynäkomastie



Heute: Maligne Neoplasien der Mamma

Epitheliale Tumoren

- Nicht Invasiv
 - Duktales Carcinoma in Situ, Lobuläres Carcinoma in Situ
- Invasiv
 - invasives Mammakarzinom (NST)
 - invasiv-lobulär
 - Sonderformen

Prognoseabschätzung:

Histologischer Subtyp, TNM, (Lymph-) angioinvasion und Perineuralscheideninfiltration, Grading, R-Klassifikation, Proliferationsaktivität, Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor), Her2/neu Status

Mesenchymale Tumoren, Lymphome, Sekundär: Metastasen

Genetische Tumorsyndrome der Brust

Nicht invasive maligne Neoplasien der Mamma: Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

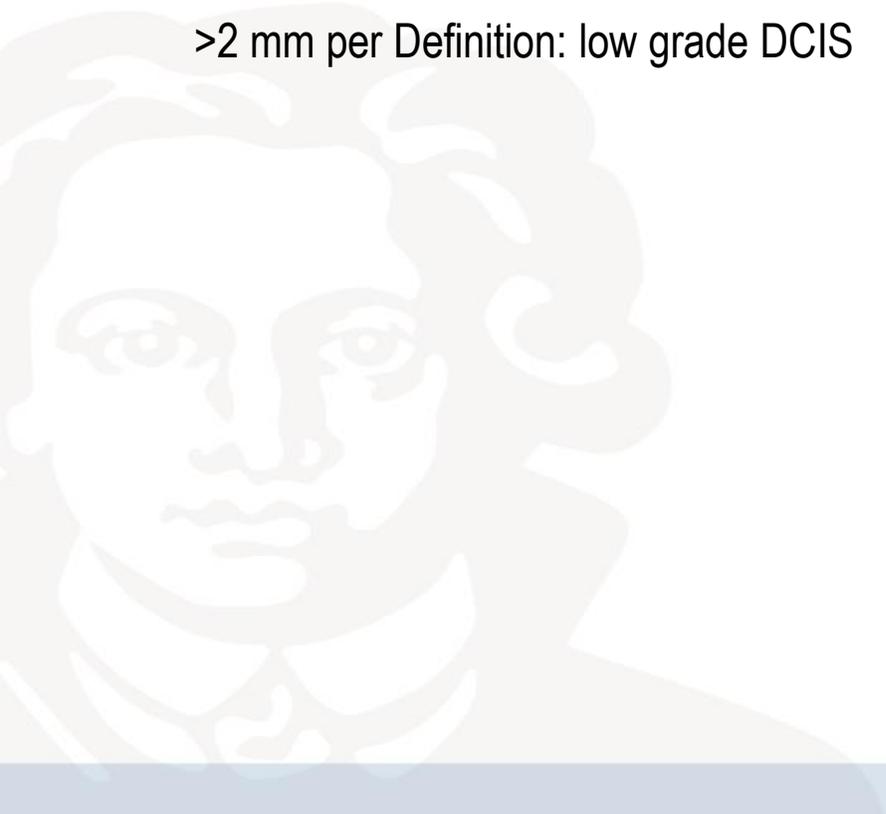
Definition: Neoplastische intraepitheliale Proliferation duktaler Zellen innerhalb des duktal-lobulären Systems (TDLE)

Minimalform: ADH (atypische duktale Hyperplasie)

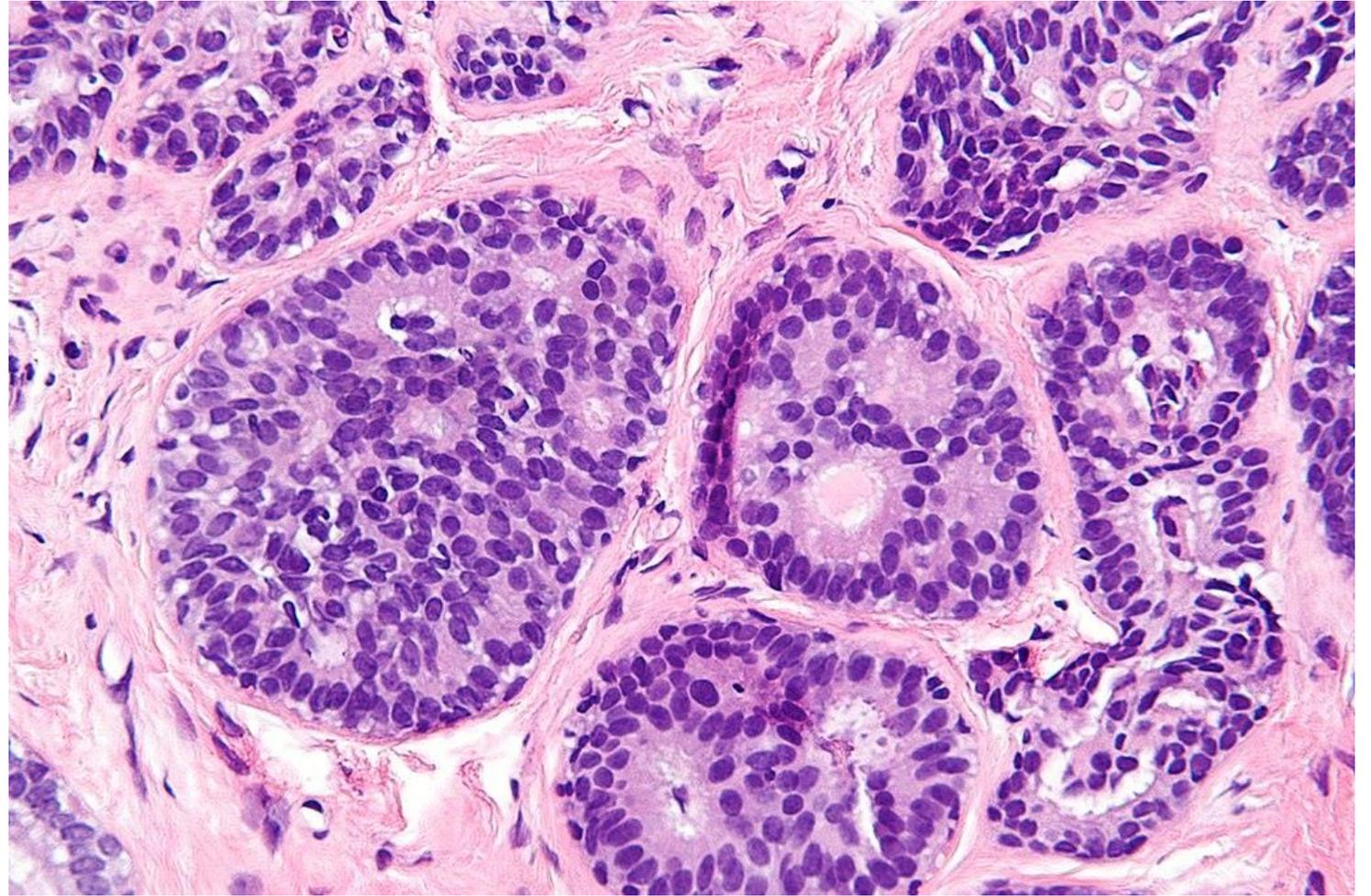
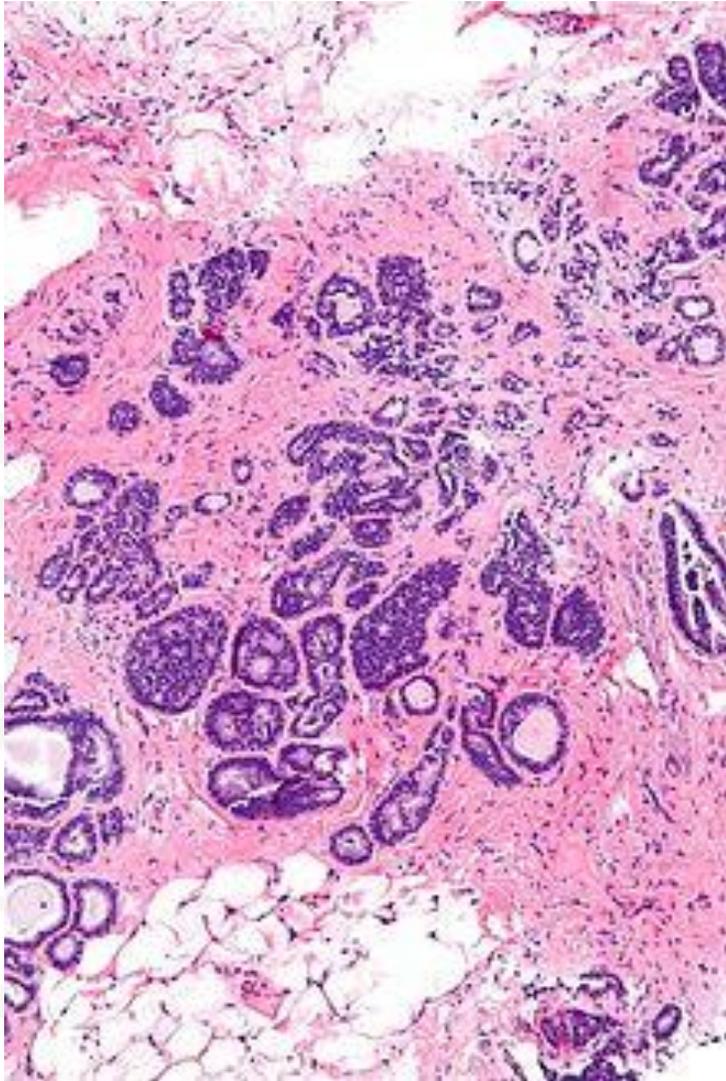
Definition: auf ein singuläres Läppchen begrenzte duktale intraepitheliale Neoplasie mit intraluminalem Wachstum

Maximaler Durchmesser vollständig befallener Duktuli bis 2 mm, CK5/6 Negativität, starres Zellbild

>2 mm per Definition: low grade DCIS



ADH (atypische duktale Hyperplasie)



Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Ausbildung von Sekundärstrukturen (verschiedene architektonische Muster: Cribriform, mikropapillär) mit oder ohne Komedonekrosen, oft assoziiert mit Mikrokalk

DCIS Graduierung

Low grade (KG1), intermediate grade (KG2), high grade (KG3)

-> richtet sich nach der Kernpleomorphie

DCIS ist assoziiert mit einem erhöhtem Karzinomrisiko

Makroskopisch ist der überwiegende Anteil der DCIS Fälle nicht erkennbar

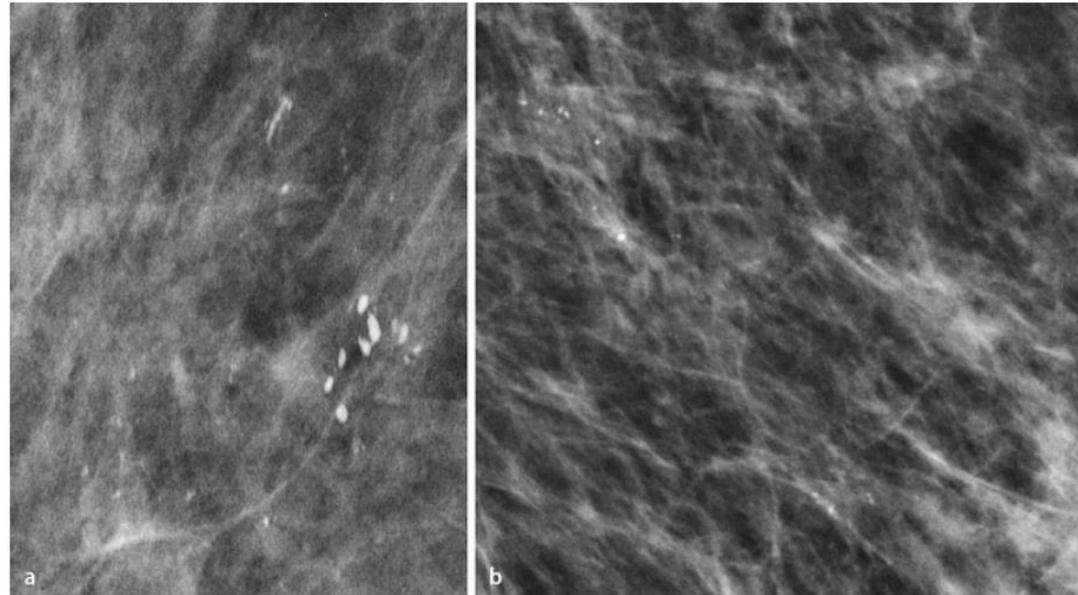


Abb. 1 ◀ Digitale vs. analoger Mammographie. **a** DCIS high grade, polymorpher Mikrokalk, teils grobe amorphe, teils duktale Verkalkungen, teils gruppiert, teils disseminiert angeordnet, bildgebend BI-RADS 4 (Ausschnitt aus analoger Mikrofokusvergrößerung 1,8-fach). **b** DCIS high grade, polymorpher Mikrokalk, teils ovale, teils feingranuläre, mitunter duktale Verkalkungen, segmental angeordnet, bildgebend BI-RADS 4 (Ausschnitt aus streng seitlicher digitaler Übersichtsmammographie)

TABELLE 2

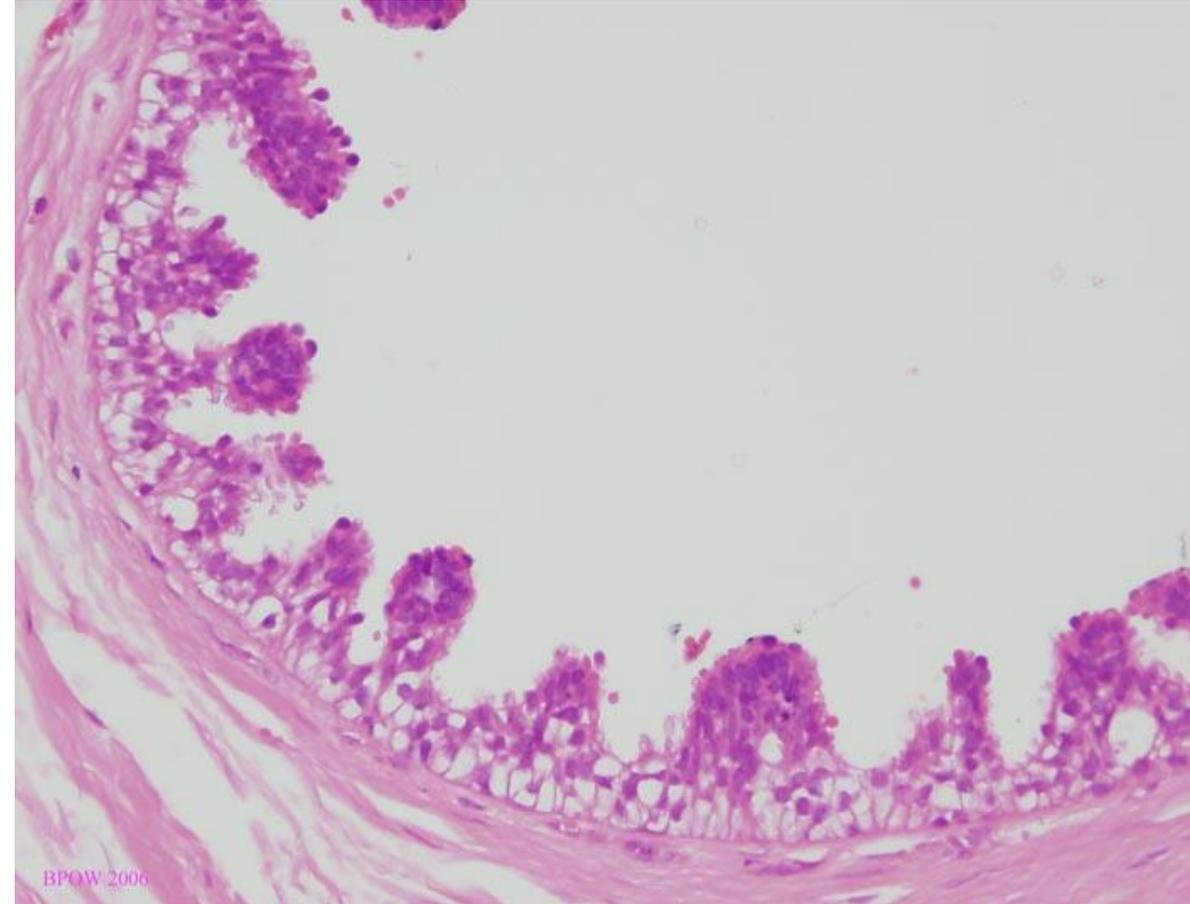
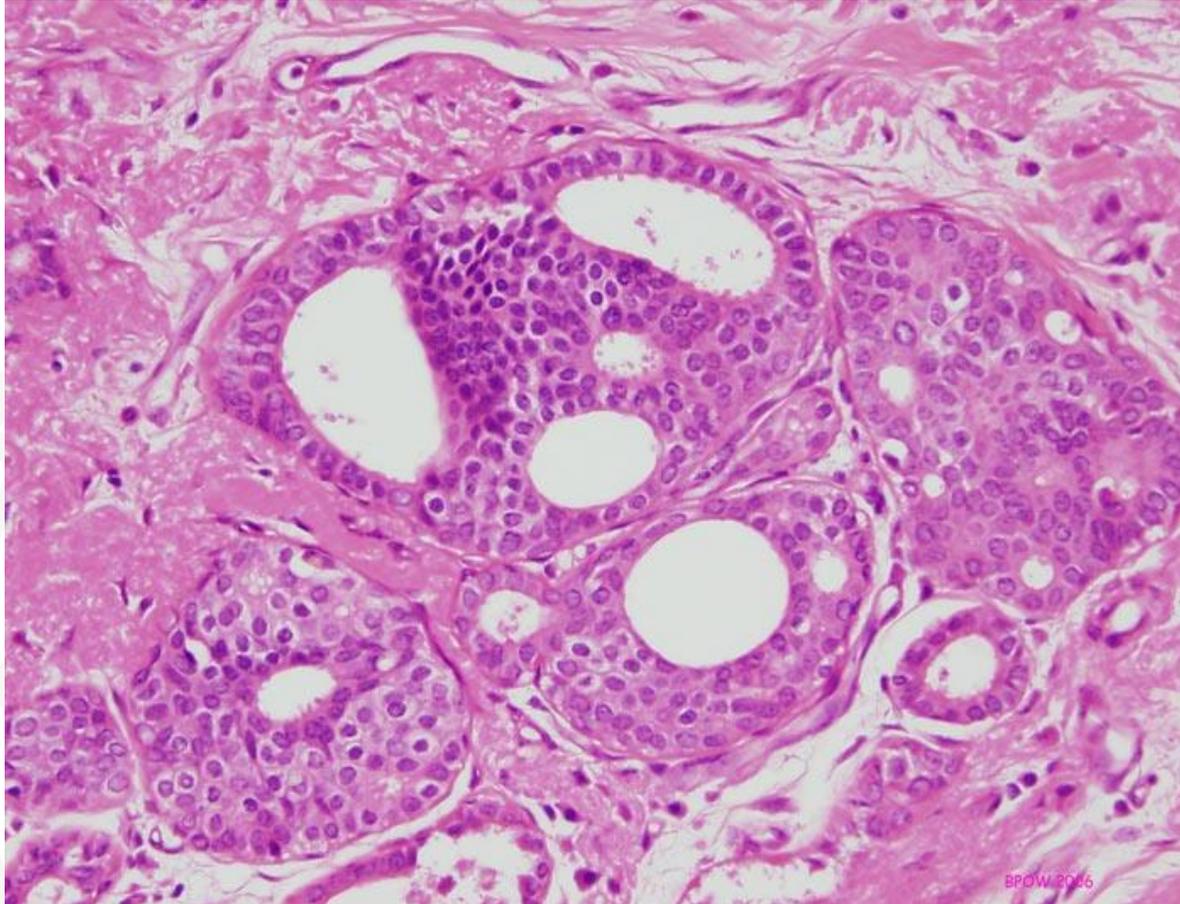
BI-RADS-Bewertungskategorien zur Klassifikation radiologischer Befunde der Mamma und resultierende Handlungsempfehlungen, modifiziert von (4)

BI-RADS-Kategorie	BIRADS-Code	Handlungsempfehlung
Diagnostik nicht abgeschlossen	0	Vergleich mit Voraufnahmen bzw. zusätzliche Diagnostik notwendig
negativ	1	Brustkrebsfrüherkennung
benigne	2	Brustkrebsfrüherkennung
wahrscheinlich benigne	3	kurzfristige Verlaufskontrolle (nach sechs Monaten)
suspekt	4	histologische Abklärung empfohlen
hochgradig malignomverdächtig	5	histologische Diagnosesicherung und Einleitung der Therapie erforderlich

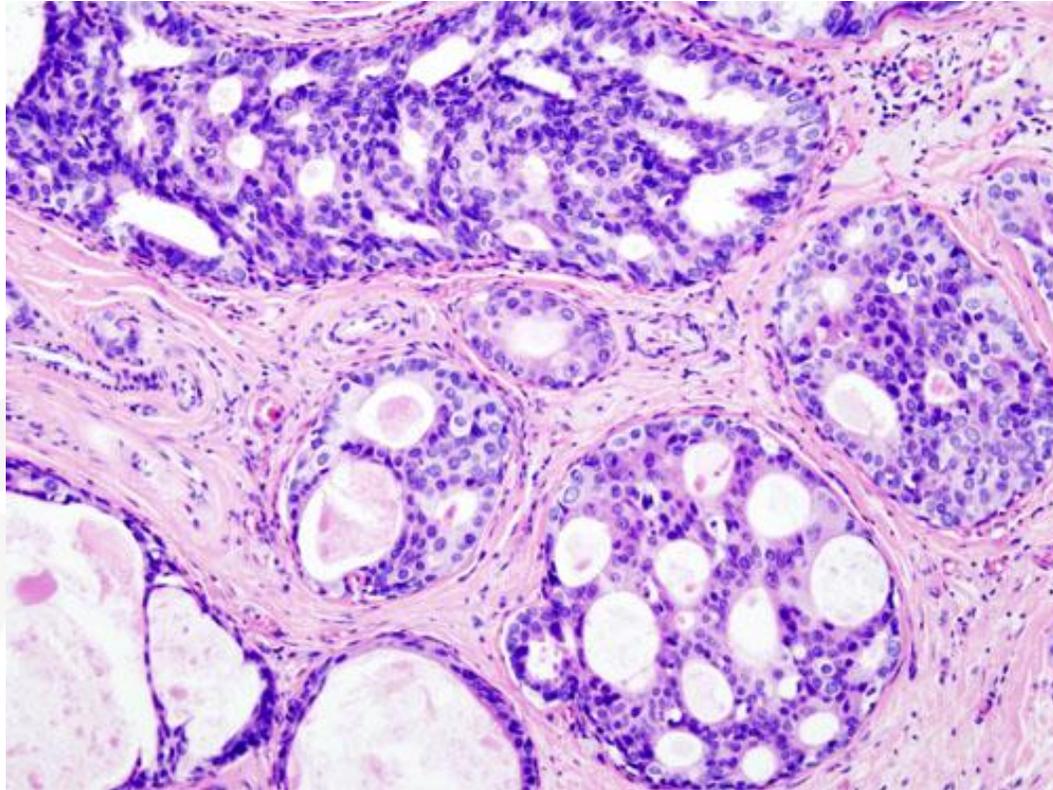


BI-RADS, „Breast Imaging, Reporting and Data System“

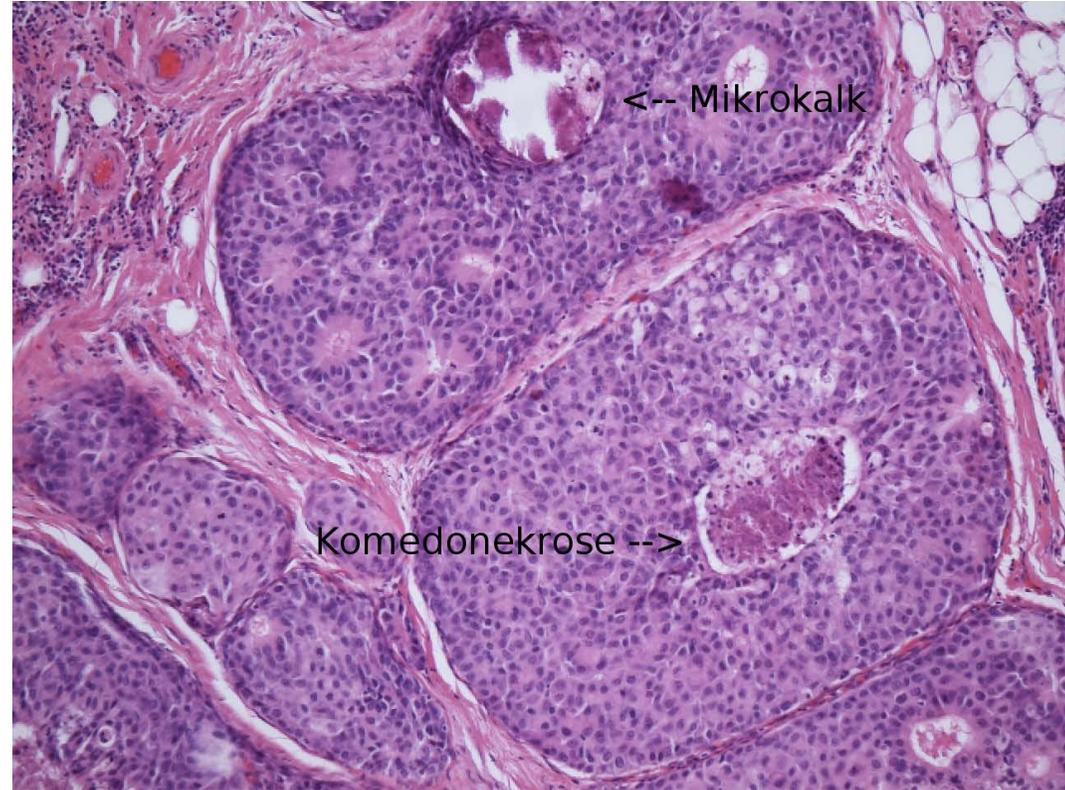
DCIS (KG1) low grade



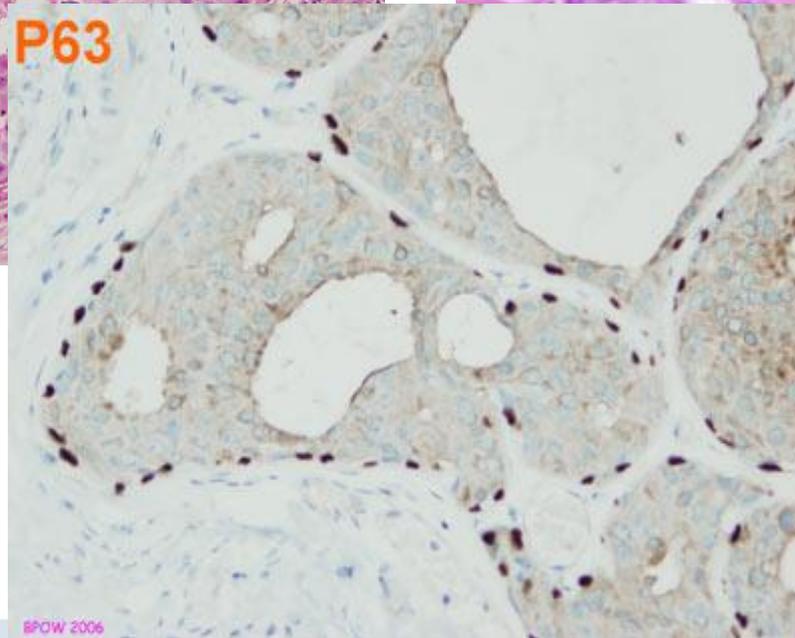
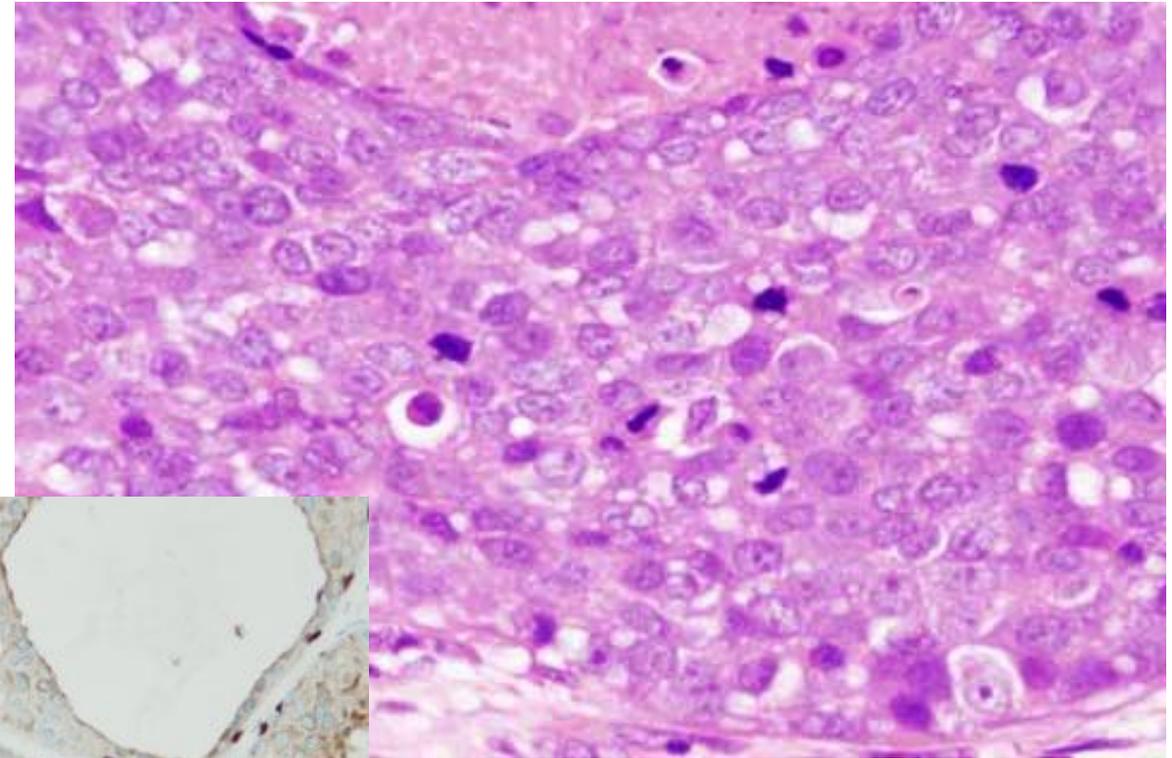
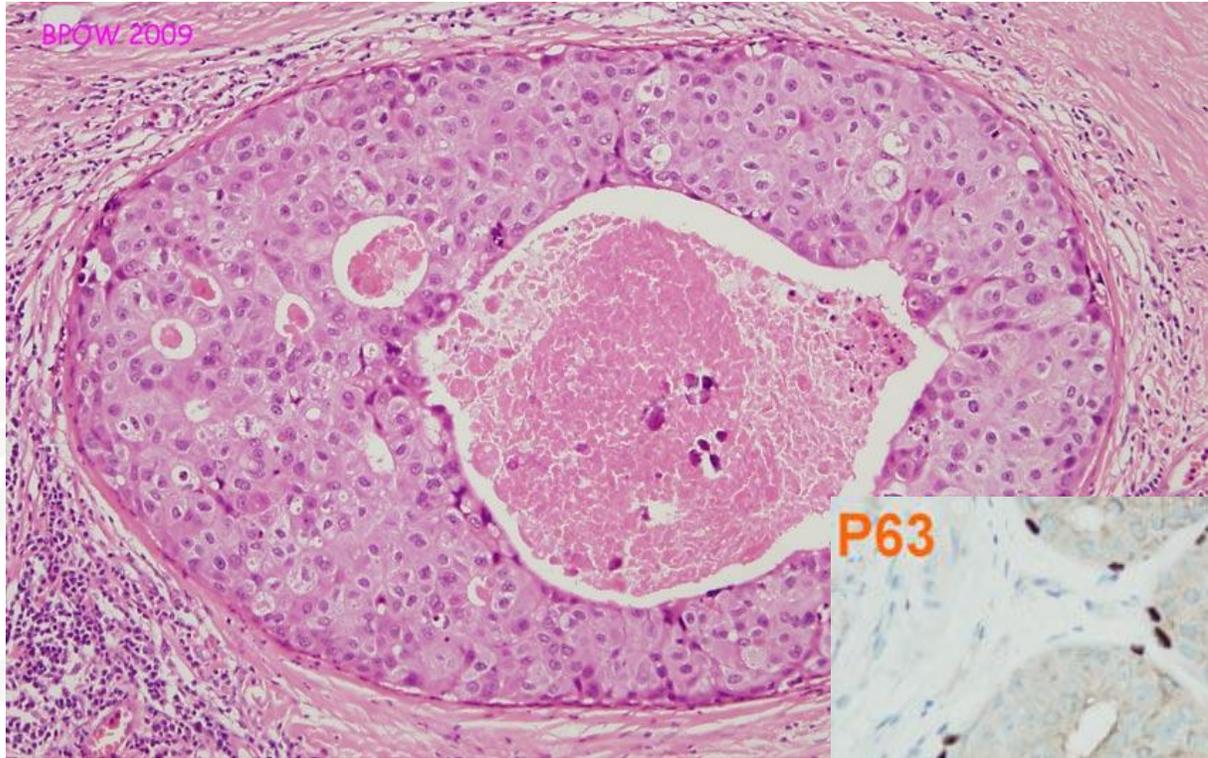
DCIS cribriformer Typ KG1-KG2



DCIS (KG1-2) mit Mikrokalk und kleiner Komedonekrose



DCIS high grade (KG3) mit Komedonekrosen



DCIS Grading

Tabelle 10: Nukleäres Grading des DCIS [451]

Kerngrad	Kernform	Kerngröße	Chromatin	Nukleoli	Mitosen
1 Niedrig	monoton und isomorph	1,5-2 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich diffus, feinkörnig	nur gelegentlich	selten
2 Intermediär	weder Kerngrad 1 noch 3				
3 Hoch	deutlich pleomorph	gewöhnlich > 2,5 Erythrozyten- oder Gangepithelzellkerndurchmesser	gewöhnlich vesikulär bzw. unregelmäßig	prominent, häufig multipel	evtl. auffällig

Grundlage des Gratings ist das Graduierungsschema nach WHO [59] (vgl. Tabelle 11)

Nicht invasive maligne Neoplasien der Mamma: Lobuläre Neoplasie (LN): Gemäß WHO-Klassifikation

LN umfasst atypische Epithelproliferationen der TDLUs, charakterisiert durch kleine, nicht-kohäsive Zellen.

Unterteilt in

atypische lobuläre Hyperplasie (ALH): Geringer Befall: atypische monomorphe lobuläre Zellproliferation in einem Azinus, die weniger als die Hälfte eines Läppchens einnimmt und das Lumen inkomplett ausfüllt

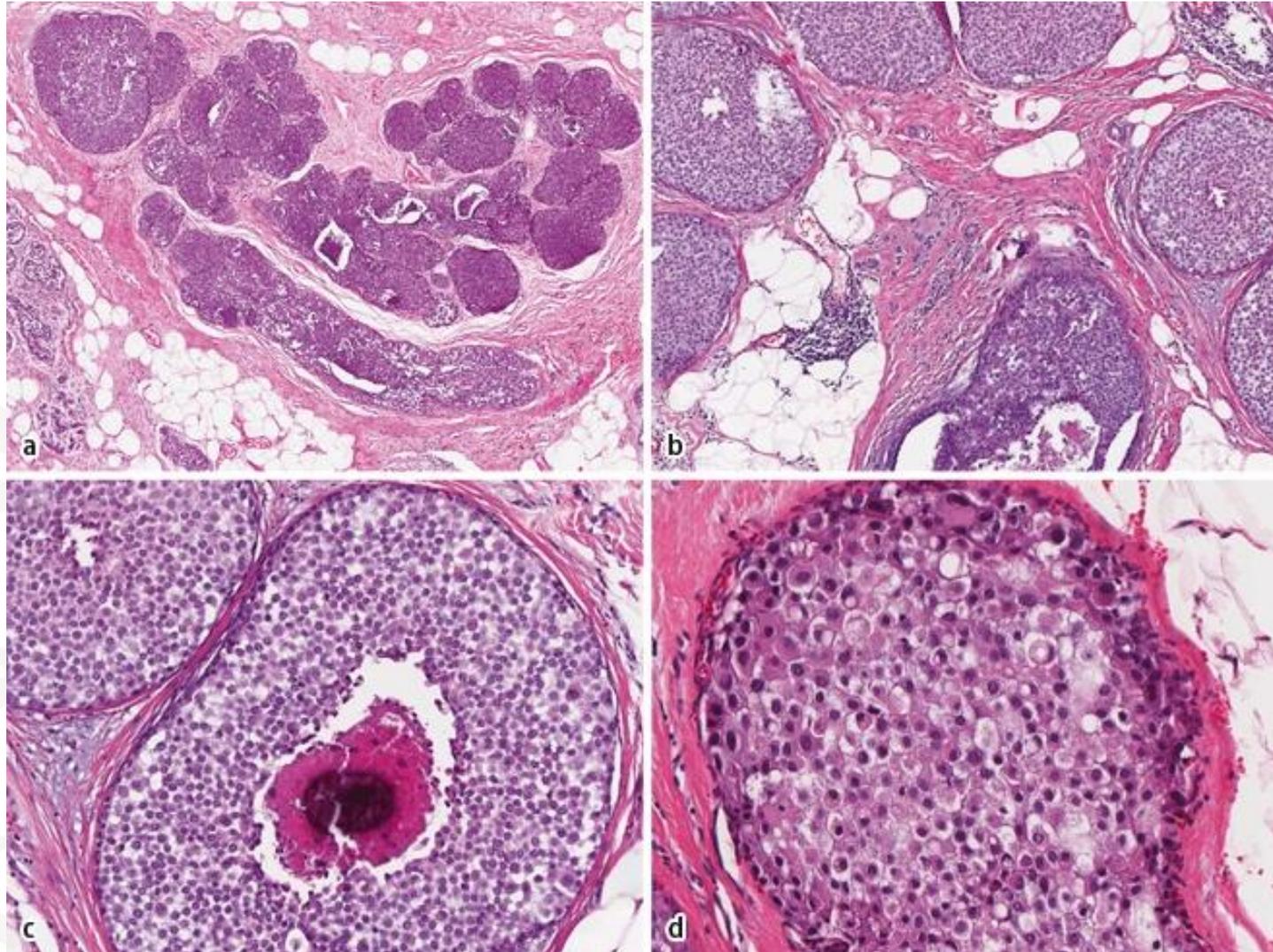
lobuläres Carcinoma in situ (LCIS): LCIS: >50 % der Azini betroffen: vergrößerte Läppchen, die vollständig von atypischen (pleomorphen) lobulären Zellproliferaten ausgefüllt sind mit Ausdehnung auf terminale Gangsegmente und Verlust der Kohäsion mit/ohne Nekrosen bzw. Mikrokalk.

Häufig Multizentrisch (46–85 %) und bilateral (30–67 %).

Indikatorläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko: 4–12-fach erhöhtes Karzinomrisiko (ALH: halb so hoch wie LCIS)

Varianten (z. B. pleomorphes LCIS) zunehmend diagnostiziert, Bedeutung & Therapie unklar.

LCIS



Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) mit hohem Risiko.
a Florides LCIS,
b florides LCIS mit
Mikroinvasion,
c pleomorphes LCIS,
d pleomorph-apokrines LCIS

Mammakarzinom

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Ländern die häufigste maligne Erkrankung der Frau (24%)
Hauptursache für den krebsbedingten Tod von Frauen weltweit

Männer können ebenfalls, allerdings erheblich seltener, betroffen sein

In Deutschland erkranken jährlich etwa 50 000 Frauen an Brustkrebs

Erkrankungsinzidenz in Nord-und Westeuropa liegt bei 70-120/100 000 Frauen pro Jahr.

Jede 8-10. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs

Häufigste Todesursache der Frau zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr

Risikofaktoren

Familienanamnese

Eigenanamnese

Frühe Menarche

Kinderlosigkeit

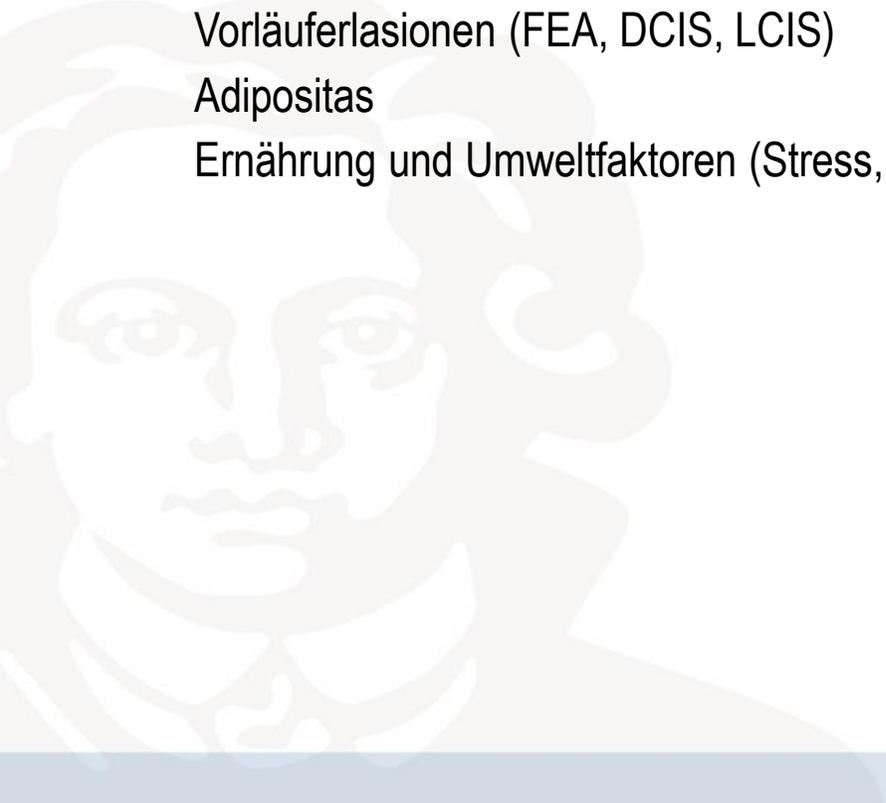
Späte Menopause

Hormonelle Imbalancen (z.B. exogenes Östrogen, Hormonersatztherapie)

Vorläuferlasionen (FEA, DCIS, LCIS)

Adipositas

Ernährung und Umweltfaktoren (Stress, Nikotin)



Diagnostik

Mammographie

Palpation

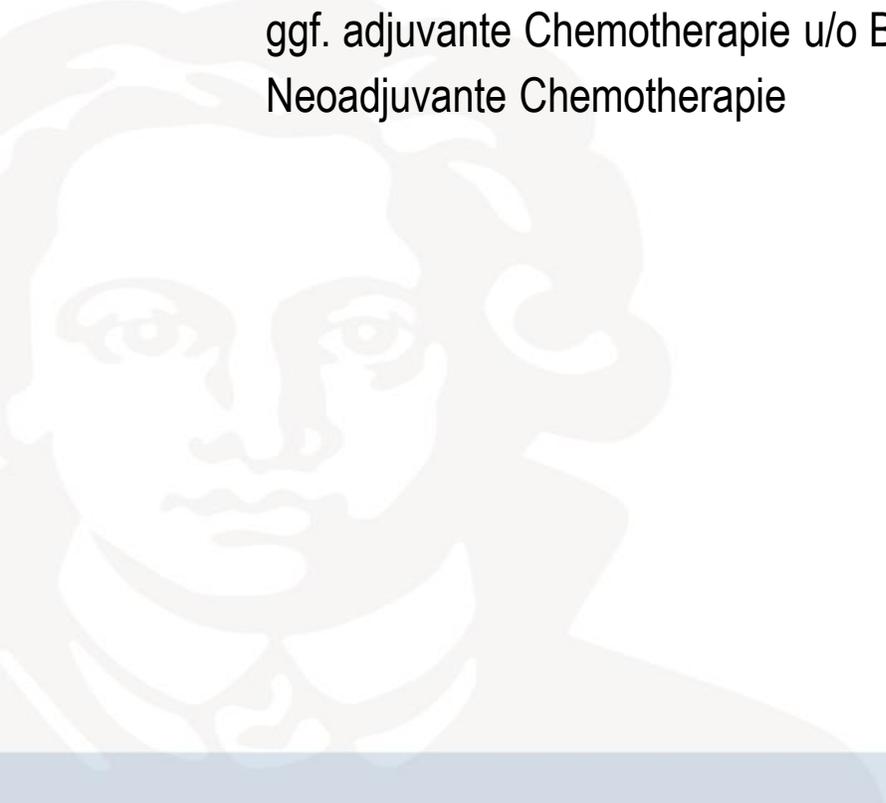
Sonographie

Stanzbioptische Sicherung

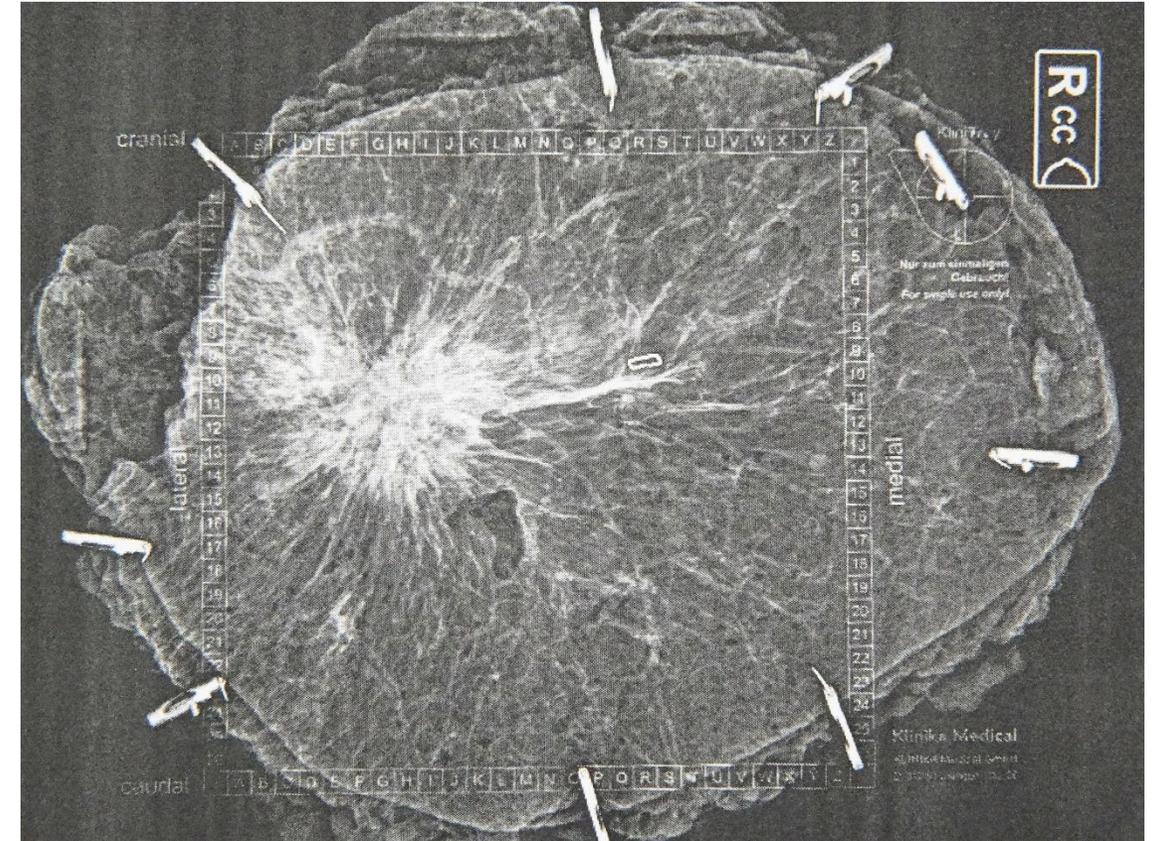
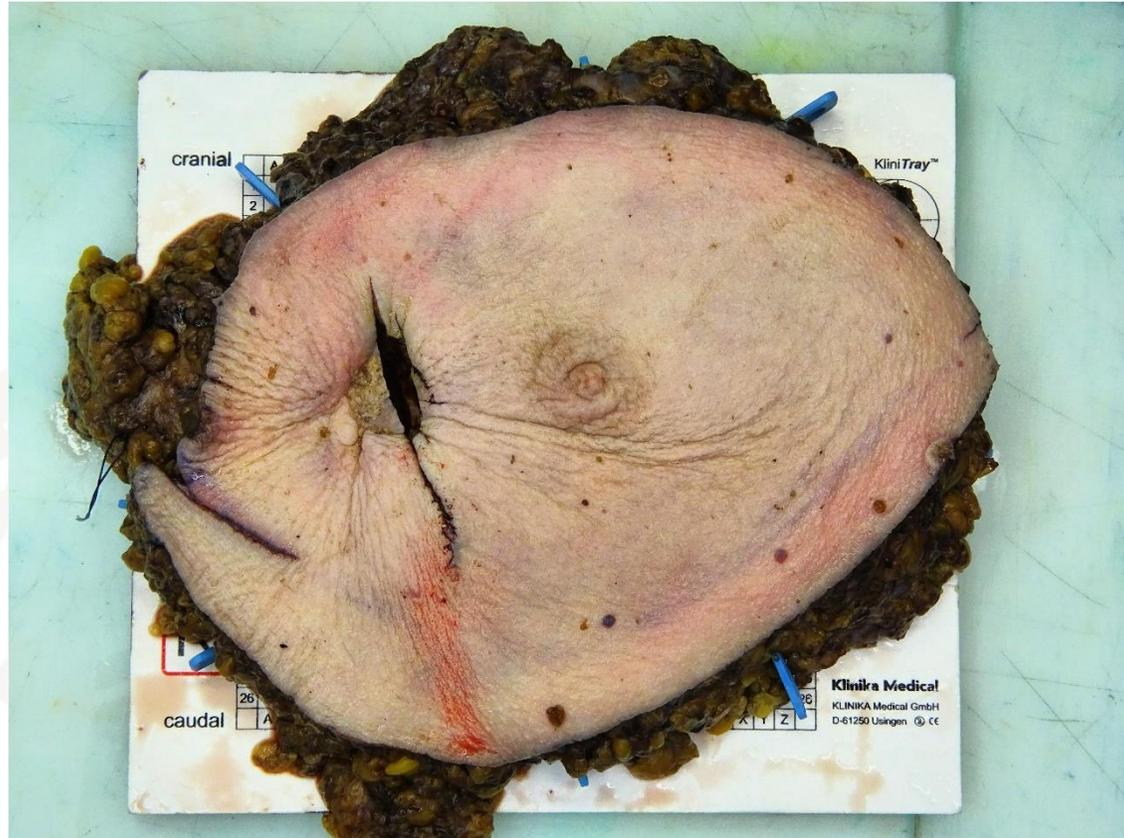
Therapie:

Operatives Vorgehen: BET (Segmentresektion- Brusterhaltene Therapie) oder Mastektomie,
ggf. adjuvante Chemotherapie u/o Bestrahlung)

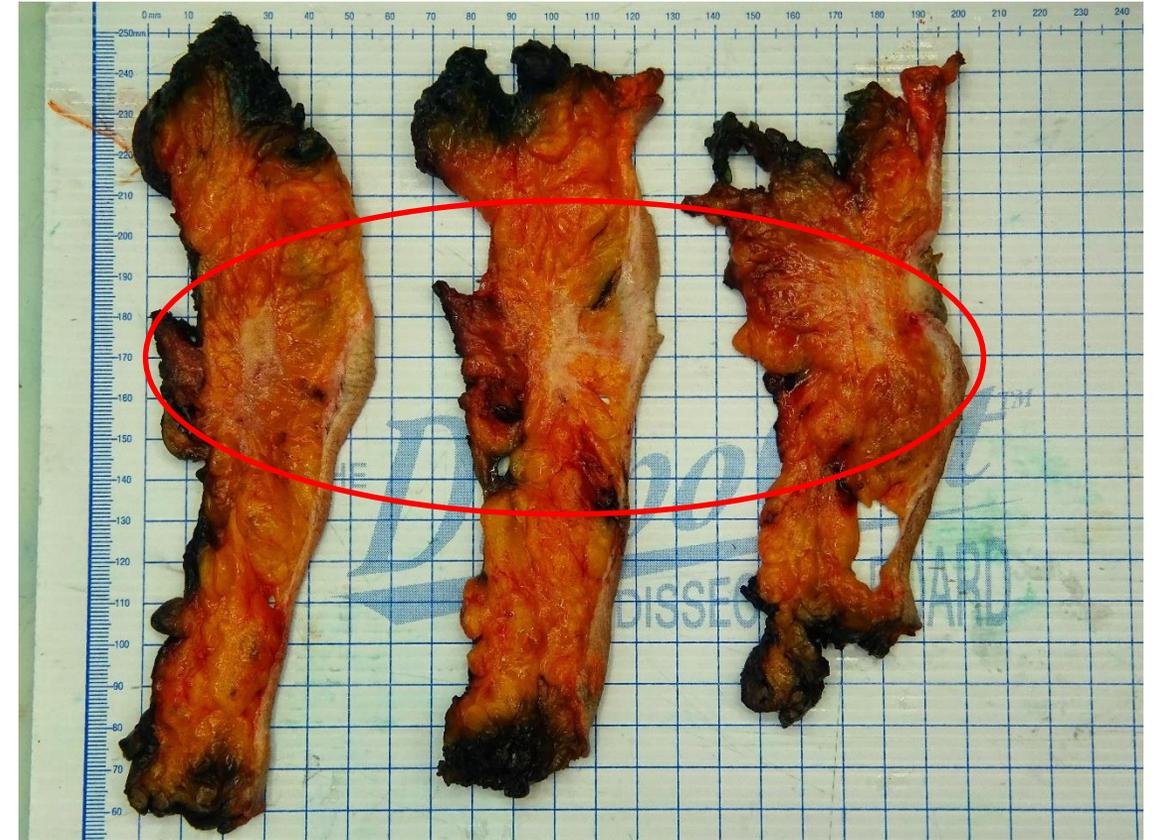
Neoadjuvante Chemotherapie



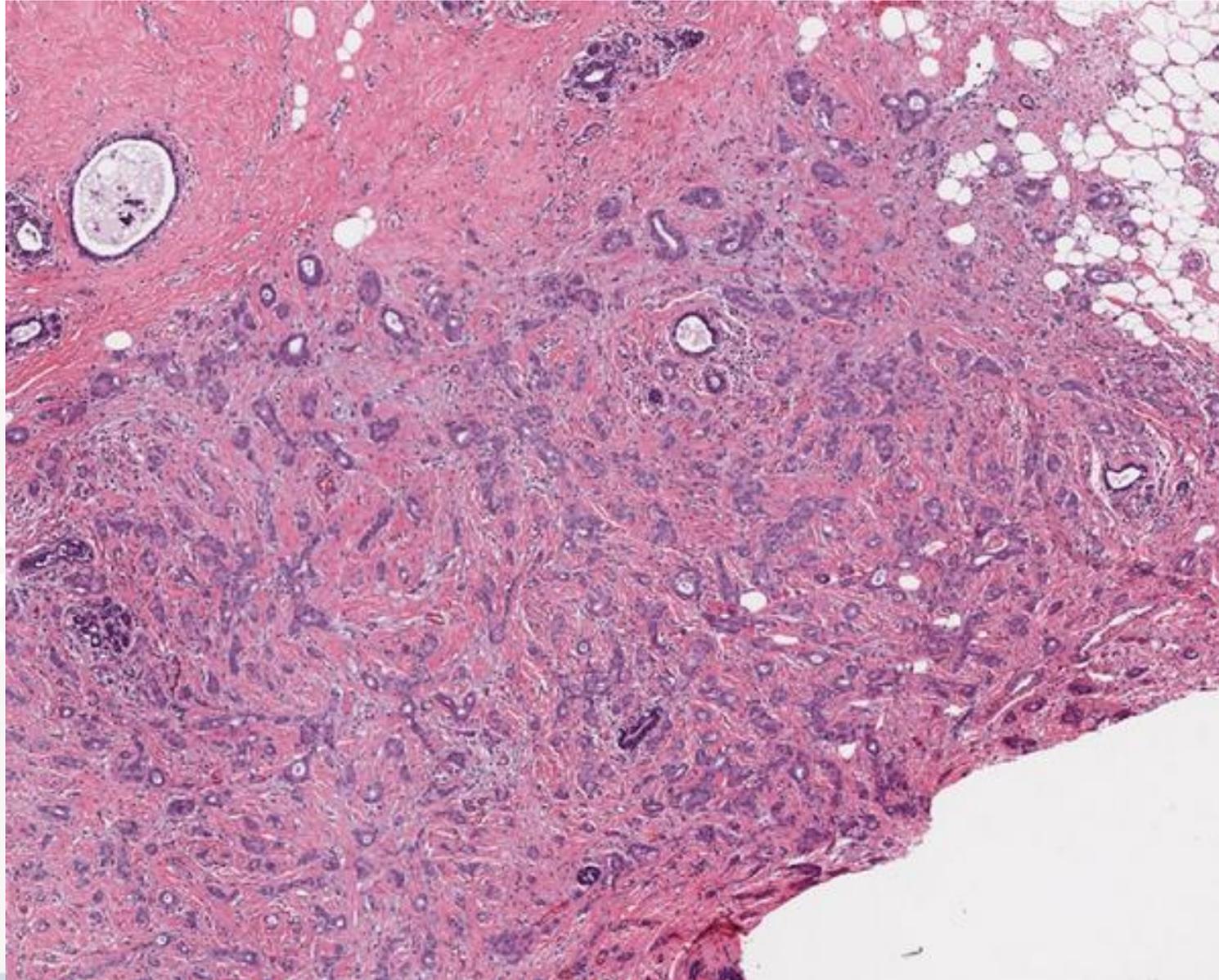
Makroskopie



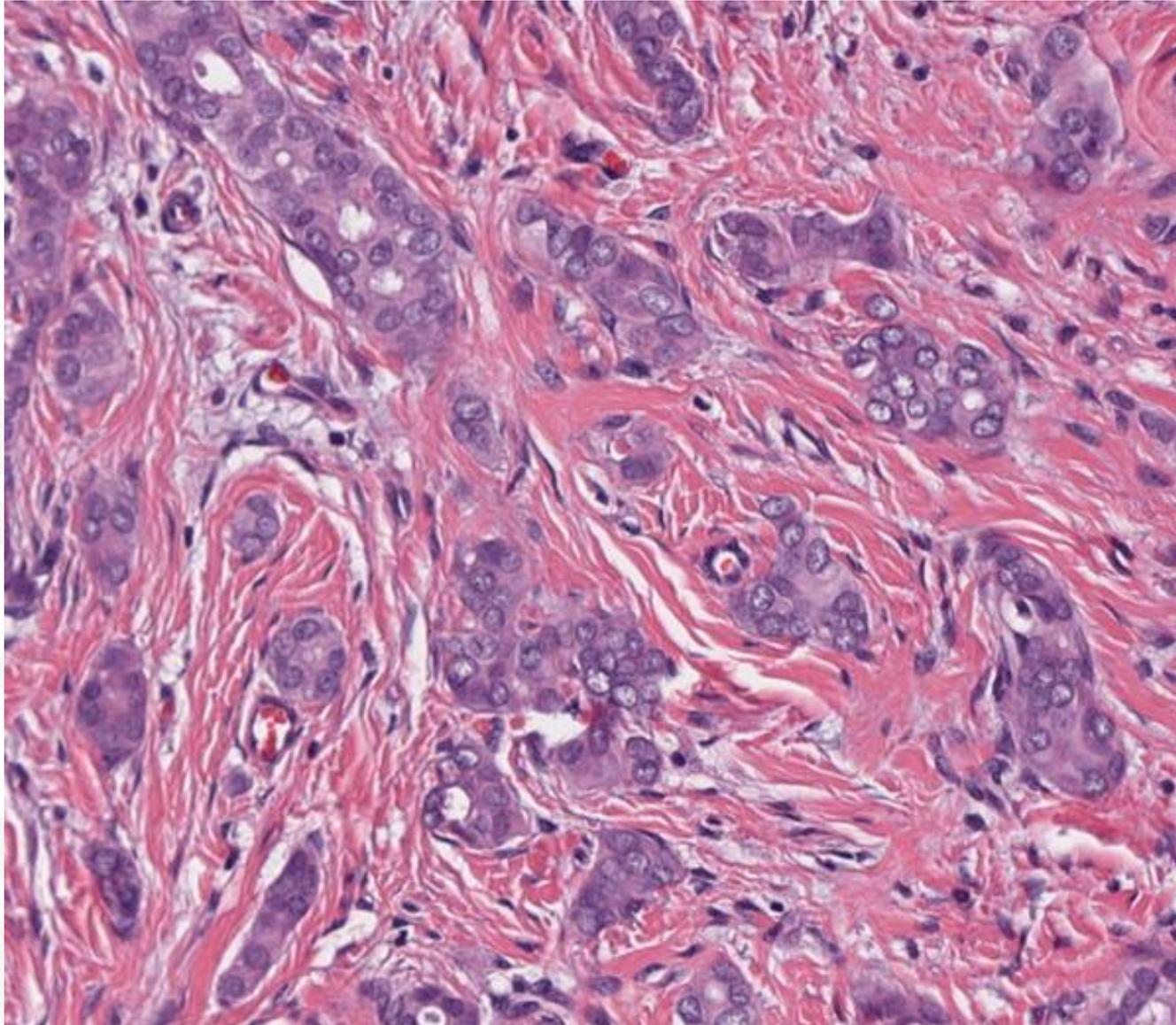
Makroskopie



Invasives Mammakarzinom NST



Invasives Mammakarzinom NST



kohäsive Tumorzellverbände mit tubulärem oder solidem Wuchsmuster

Stroma ödematös, myxoid, desmoplastisch

Tumorzellverbände haben keine Myoepitheliale Zellgrenze (**p63-Verlust**)

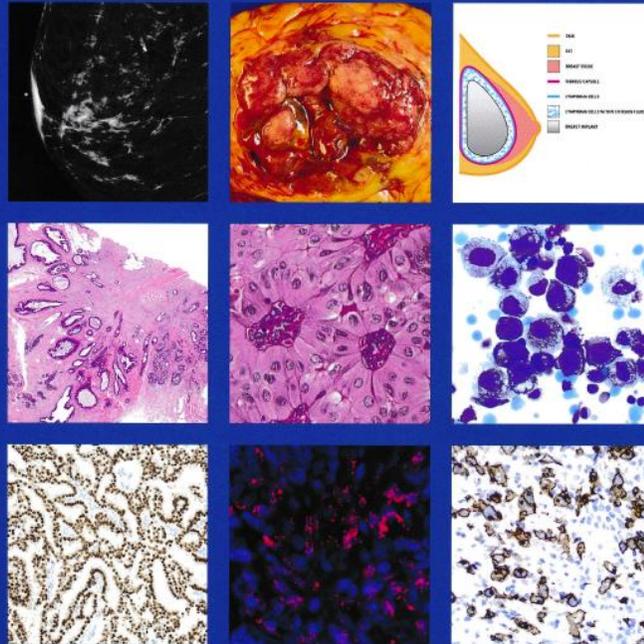
Membranäre E-cadherin Expression

Intraduktale Tumorkomponente liegt häufig vor: duktal oder lobulär

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Breast Tumours

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



WHO classification of epithelial tumours of the breast

Benign epithelial proliferations and precursors

- Usual ductal hyperplasia
- Columnar cell lesions, including flat epithelial atypia
- Atypical ductal hyperplasia

Adenosis and benign sclerosing lesions

- Sclerosing adenosis
- 8401/0 Apocrine adenoma
- Microglandular adenosis
- Radial scar / complex sclerosing lesion

Adenomas

- 8211/0 Tubular adenoma NOS
- 8204/0 Lactating adenoma
- 8503/0 Duct adenoma NOS

Epithelial-myoepithelial tumours

- 8940/0 Pleomorphic adenoma
- 8983/0 Adenomyoepithelioma NOS
- 8983/3 Adenomyoepithelioma with carcinoma
- 8562/3 Epithelial-myoepithelial carcinoma

Papillary neoplasms

- 8503/0 Intraductal papilloma
- 8503/2 Ductal carcinoma in situ, papillary
- 8504/2 Encapsulated papillary carcinoma
- 8504/3 Encapsulated papillary carcinoma with invasion
- 8509/2 Solid papillary carcinoma in situ
- 8509/3 Solid papillary carcinoma with invasion
- 8503/3 Intraductal papillary adenocarcinoma with invasion

Non-invasive lobular neoplasia

- Atypical lobular hyperplasia
- 8520/2 Lobular carcinoma in situ NOS
 - Classic lobular carcinoma in situ
 - Florid lobular carcinoma in situ
- 8519/2 Lobular carcinoma in situ, pleomorphic

Ductal carcinoma in situ (DCIS)

- 8500/2 Intraductal carcinoma, non-infiltrating, NOS
 - DCIS of low nuclear grade
 - DCIS of intermediate nuclear grade
 - DCIS of high nuclear grade

Invasive breast carcinoma

- 8500/3 Infiltrating duct carcinoma NOS
- 8290/3 Oncocytic carcinoma
- 8314/3 Lipid-rich carcinoma
- 8315/3 Glycogen-rich carcinoma
- 8410/3 Sebaceous carcinoma
- 8520/3 Lobular carcinoma NOS
- 8211/3 Tubular carcinoma
- 8201/3 Cribriform carcinoma NOS
- 8480/3 Mucinous adenocarcinoma
- 8470/3 Mucinous cystadenocarcinoma NOS
- 8507/3 Invasive micropapillary carcinoma of breast
- 8401/3 Apocrine adenocarcinoma
- 8575/3 Metaplastic carcinoma NOS

Rare and salivary gland-type tumours

- 8550/3 Acinar cell carcinoma
- 8200/3 Adenoid cystic carcinoma
 - Classic adenoid cystic carcinoma
 - Solid-basaloid adenoid cystic carcinoma
 - Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation
- 8502/3 Secretory carcinoma
- 8430/3 Mucoepidermoid carcinoma
- 8525/3 Polymorphous adenocarcinoma
- 8509/3 Tall cell carcinoma with reversed polarity

Neuroendocrine neoplasms

- 8240/3 Neuroendocrine tumour NOS
- 8240/3 Neuroendocrine tumour, grade 1
- 8249/3 Neuroendocrine tumour, grade 2
- 8246/3 Neuroendocrine carcinoma NOS
- 8041/3 Neuroendocrine carcinoma, small cell
- 8013/3 Neuroendocrine carcinoma, large cell

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) (921). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; /3 for malignant tumours, primary site; and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

Invasives Mammakarzinom NST

Große heterogene Gruppe invasiver Mammakarzinome, die morphologisch keinem spezifischen Subtyp zugeordnet werden kann: 75% invasiver Mammakarzinome

variable morphologische Muster

Subklassifizierung in durch Biomarker definierte Subgruppen basierend auf dem Östrogenrezeptorstatus (ER) und dem ERB2 (HER2) Status:

ER-positiv, HER2-negativ

ER-positiv, HER2 positiv

ER-negativ, HER2-positiv

ER-negativ, HER2-negativ (a.k.a. triple negative Mammakarzinom)

Vermutlich ist die ER Expression abhängig vom Zelltyp; HER2 Expression ist ein späteres Event der Karzinogenese

Invasiv lobuläres Mammakarzinom

5-15% aller invasiven Mammakarzinome

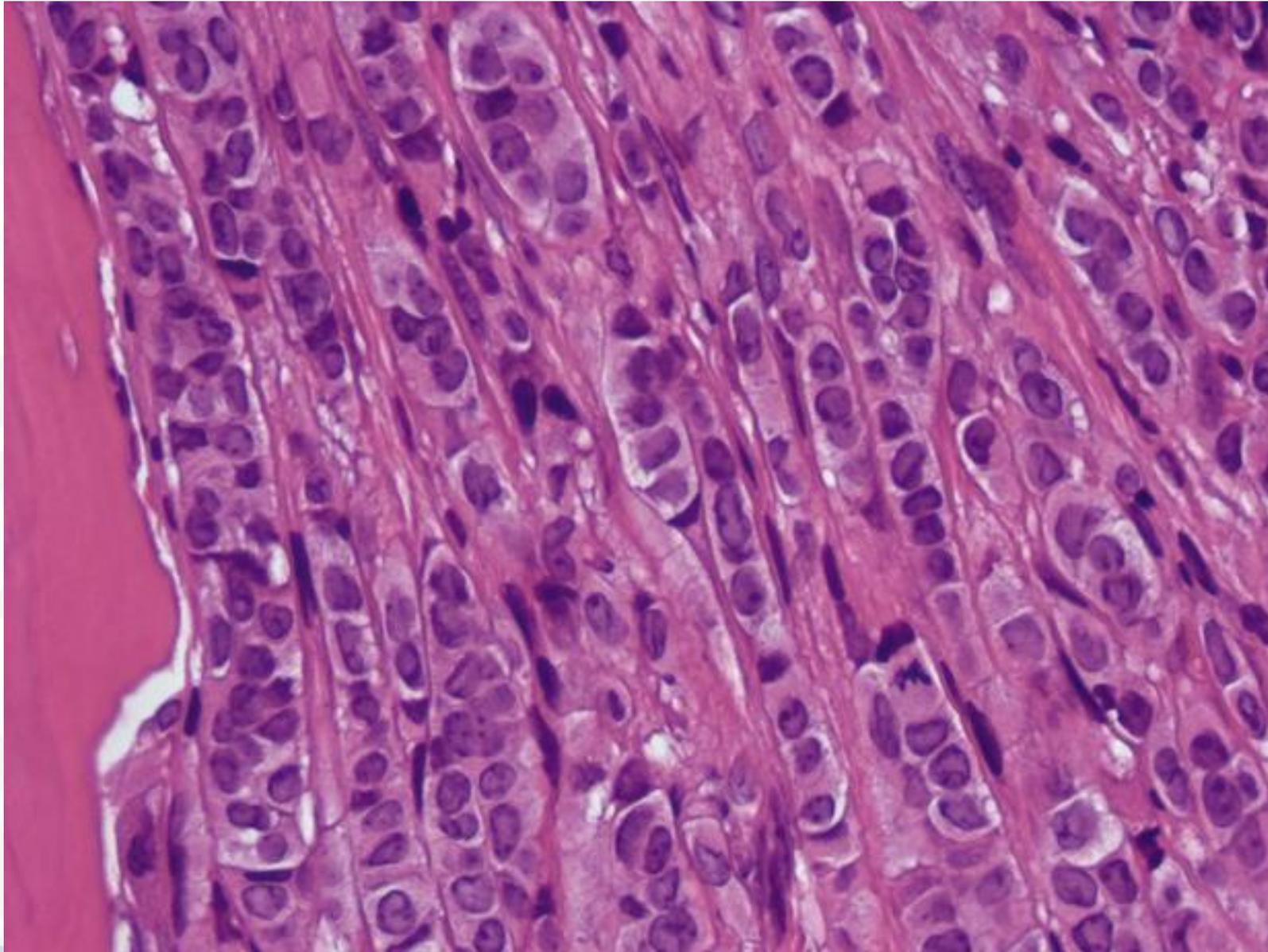
Diskohäsives diffus-infiltrierendes Wachstum; Verlust der E-cadherin Expression in ca. 85%

Multizentrisches Wachstumsmuster möglich

Tumoren können subklinisch sein mittels Palpation und Mammographie/Sonographie (Metastasen)!



Invasiv lobuläres Mammakarzinom



Diffus-infiltrierendes Wachstum mit fehlender Adhäsion zwischen den Tumorzellen (E-Cadherin-)

Lineare Anordnung der Zellen (Einzelzellreihen, Gänsemarschmuster, „indian file pattern“)

Ringförmige Umwachsung von vorbestehenden Strukturen

Diskontinuierliches Wachstum

Selten desmoplastische Stromareaktion (Grund für das häufige Fehlen eines umschriebenen Herdbefundes makroskopisch)

Invasives Mammakarzinom: Spezifische Subtypen

Tubuläres/kribriiformes Mammakarzinom

Muzinöses Mammakarzinom

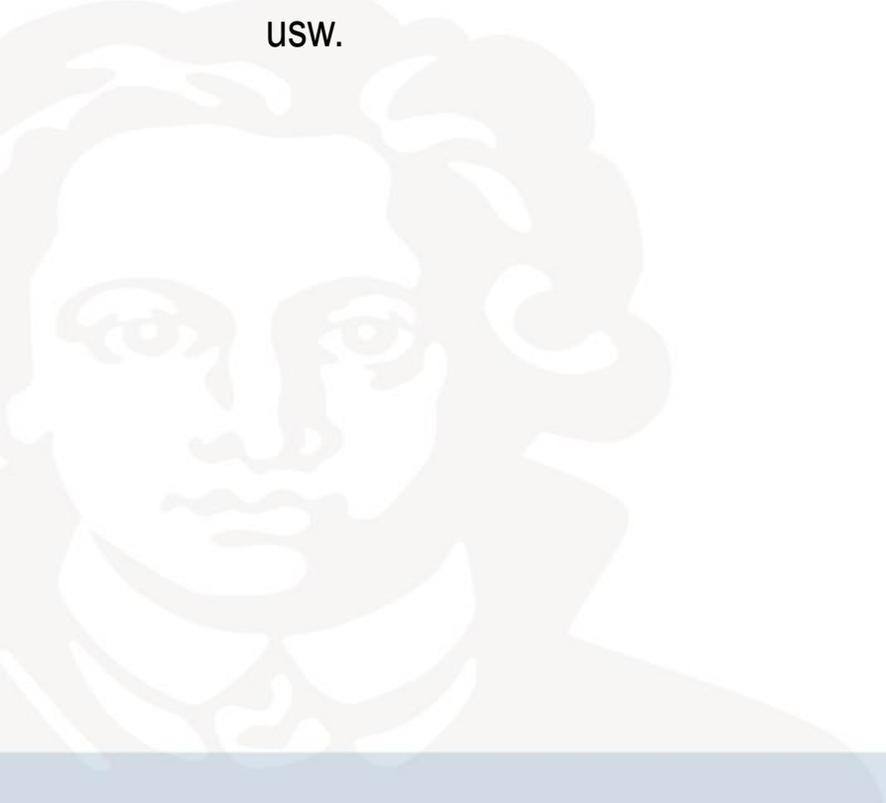
Medulläres Mammakarzinom

Papilläres Mammakarzinom

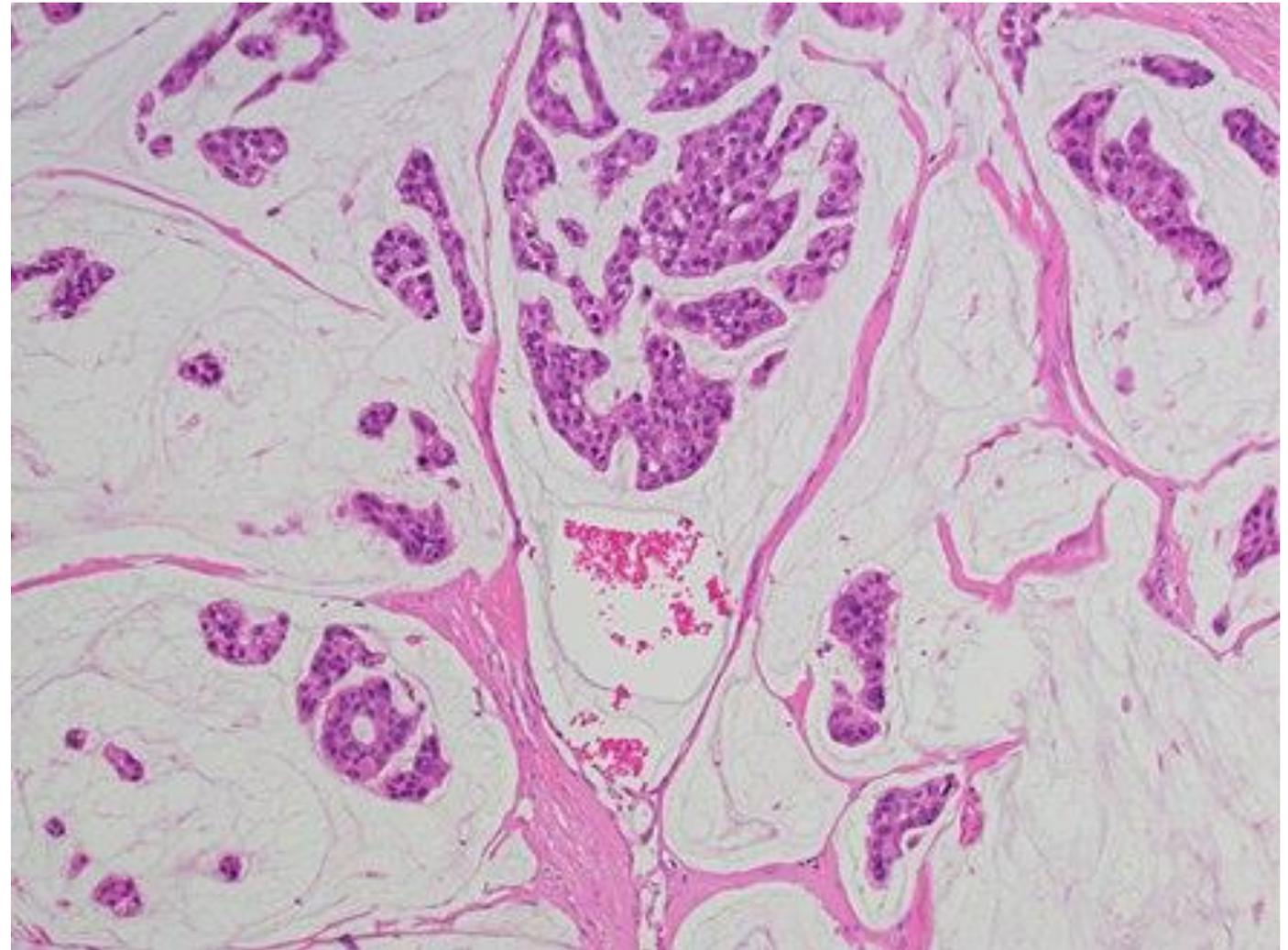
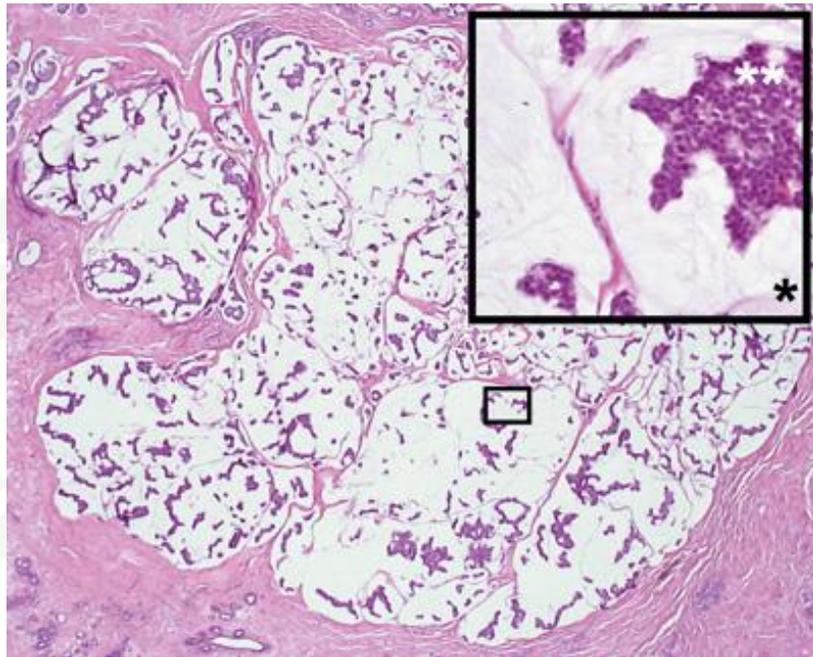
Metaplastisches Mammakarzinom

Karzinom mit extensiver intraduktaler Komponente

usw.



Spezifischer Subtyp (Beispiel: Muzinös)



Prognose der Mammakarzinome

Histologischer Subtyp

Ausbreitungsstadium (TNM) inkl. Aussage zur (Lymph-) angioinvasion und Perineuralscheideninfiltration

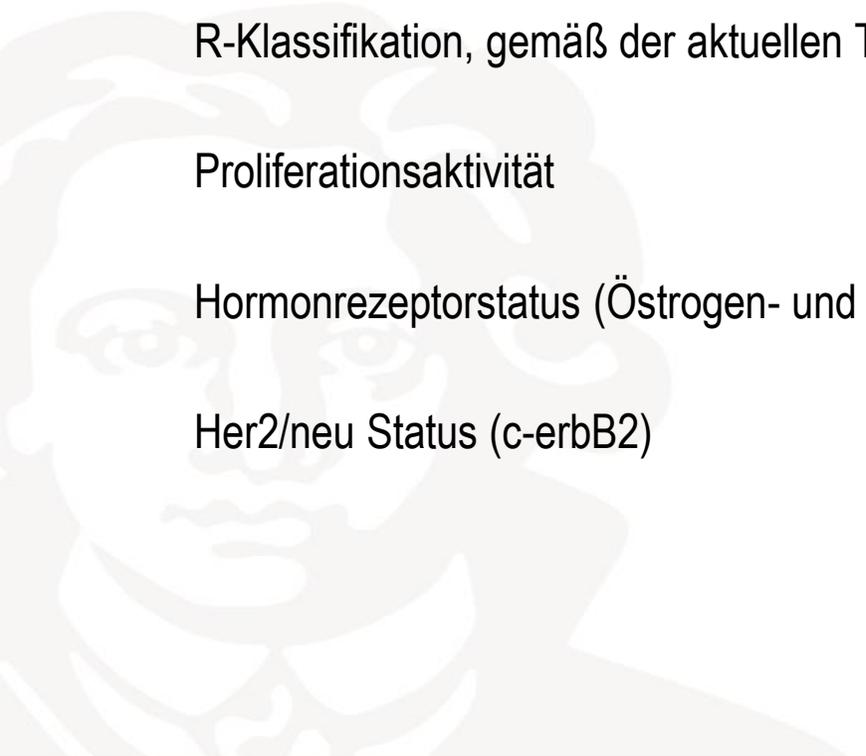
Graduierung (Grading)

R-Klassifikation, gemäß der aktuellen TNM Klassifikation, derzeit 8. Auflage

Proliferationsaktivität

Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor)

Her2/neu Status (c-erbB2)



pTNM (derzeit 8. Auflage)

TNM: Klinische Klassifikation

T-Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung:

Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden.

Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein [705].

T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

pTNM (derzeit 8. Auflage)

pN1	Mikrometastasen; Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen Lymphknoten und/oder mikroskopische Metastasen in Sentinel-Lymphknoten entlang der ipsilateralen A. mammaria interna (nicht klinisch erkennbar)
pN1mi	Mikrometastase(n) (> 0,2 mm und/oder mehr als 200 Tumorzellen, aber nicht größer als 0,2 cm)
pN1a	1–3 axilläre Lymphknotenmetastase(n), mindestens eine > 2 mm
pN1b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n)
pN1c	Metastasen in 1-3 axillären Lymphknoten <i>und</i> Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
pN2	Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten <i>oder</i> in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4–9 axillären Lymphknoten, darunter mindestens eine > 2 mm
pN2b	Metastasen in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen wie nachfolgend beschrieben:
pN3a	Metastase(n) in ≥10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (wenigstens eine > 2 mm) <i>oder</i> in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
pN3b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase <i>oder</i> Lymphknotenmetastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Untersuchung des/der Sentinellymphknoten(s), aber nicht klinisch erkennbar
pN3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

pNX Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder bereits früher entfernt)

pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

Metastasierungswege

Lymphogen

- Innere Quadranten: intrathorakal und retrosternale Lk
- Äußere Quadranten: axilläre Lk und supraclaviculäre Lk

Hämatogen:

- Lunge, Knochen, ZNS und Leber



Nottingham Grading nach Elston und Ellis

Table 2.06 Semiquantitative method for assessing histological grade in breast tumours {585}

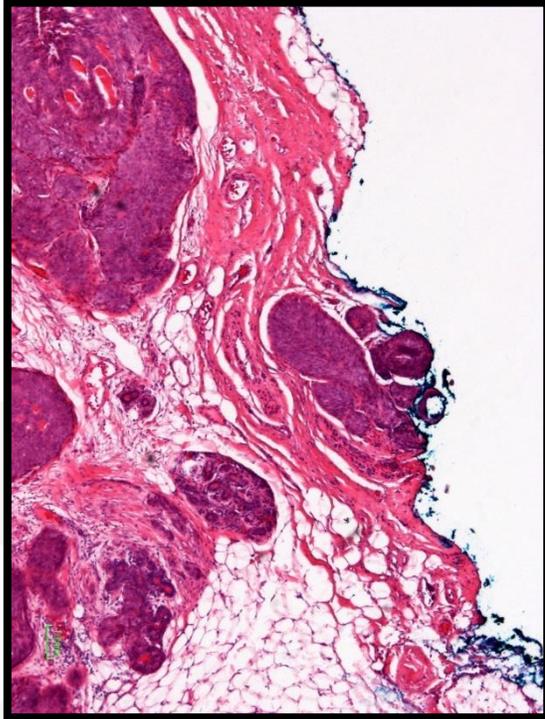
Feature	Score
Tubule and gland formation	
Majority of tumour (> 75%)	1
Moderate degree (10–75%)	2
Little or none (< 10%)	3
Nuclear pleomorphism	
Small, regular, uniform cells	1
Moderate increase in size and variability	2
Marked variation	3
Mitotic count	
Dependent on microscope field area ^a	1–3
Total score	Final grading
Add the scores for gland formation, nuclear polymorphism, and mitotic count:	
3–5	Grade 1
6 or 7	Grade 2
8 or 9	Grade 3

Table 1.01 Score thresholds for mitotic counts based on the diameter of the high-power field and its corresponding area

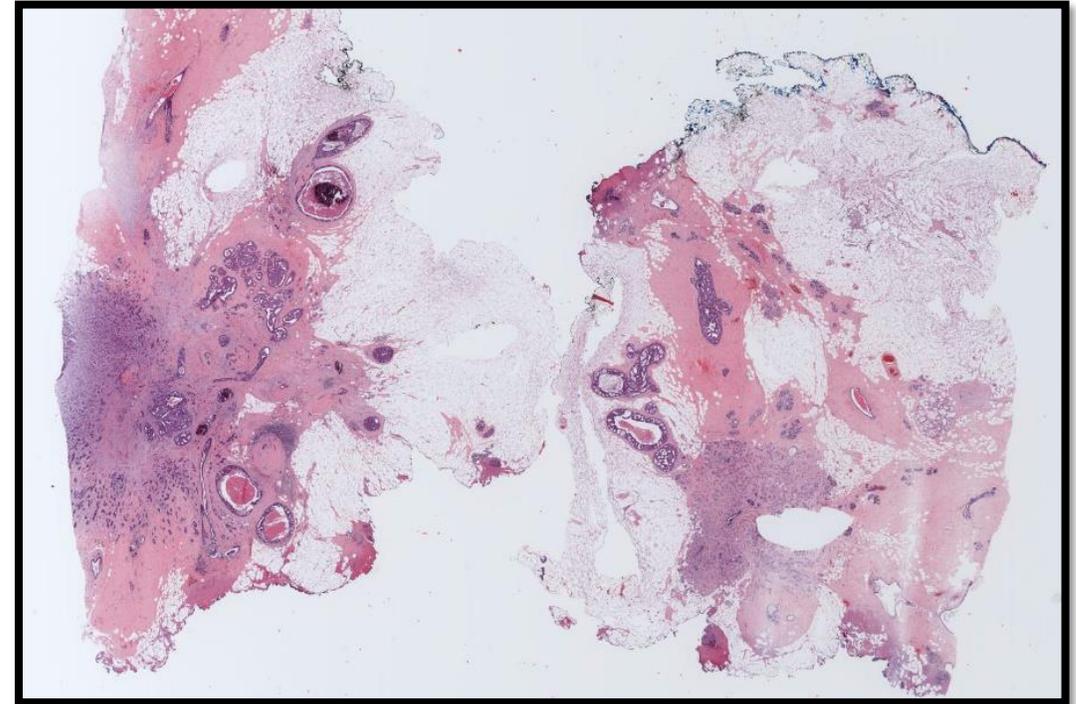
Field diameter (mm)	Field area (mm ²)	Mitotic count (score)		
		1	2	3
0.40	0.126	≤ 4	5–9	≥ 10
0.41	0.132	≤ 4	5–9	≥ 10
0.42	0.138	≤ 5	6–10	≥ 11
0.43	0.145	≤ 5	6–10	≥ 11
0.44	0.152	≤ 5	6–11	≥ 12
0.45	0.159	≤ 5	6–11	≥ 12
0.46	0.166	≤ 6	7–12	≥ 13
0.47	0.173	≤ 6	7–12	≥ 13
0.48	0.181	≤ 6	7–13	≥ 14
0.49	0.188	≤ 6	7–13	≥ 14
0.50	0.196	≤ 7	8–14	≥ 15
0.51	0.204	≤ 7	8–14	≥ 15
0.52	0.212	≤ 7	8–15	≥ 16
0.53	0.221	≤ 8	9–16	≥ 17
0.54	0.229	≤ 8	9–16	≥ 17
0.55	0.237	≤ 8	9–17	≥ 18
0.56	0.246	≤ 8	9–17	≥ 18
0.57	0.255	≤ 9	10–18	≥ 19
0.58	0.264	≤ 9	10–19	≥ 20
0.59	0.273	≤ 9	10–19	≥ 20
0.60	0.283	≤ 10	11–20	≥ 21
0.61	0.292	≤ 10	11–21	≥ 22
0.62	0.302	≤ 11	12–22	≥ 23
0.63	0.312	≤ 11	12–22	≥ 23
0.64	0.322	≤ 11	12–23	≥ 24
0.65	0.332	≤ 12	13–24	≥ 25
0.66	0.342	≤ 12	13–24	≥ 25
0.67	0.352	≤ 12	13–25	≥ 26
0.68	0.363	≤ 13	14–26	≥ 27
0.69	0.374	≤ 13	14–27	≥ 28



R-Klassifikation



- R steht für Residualtumor
- R0 – kein Residualtumor
- R1 – mikroskopischer Residualtumor
- R2 – makroskopischer Residualtumor
- Rx – Residualtumor nicht bestimmbar



- R0 – Tumorfreier Resektionsrand, Tumor ist vollständig entfernt
Angabe der Sicherheitsabstände!
- R1 – Tumor erreicht den Resektionsrand
- R2 – z.B. bei Tumordebuling, Metastasen
- Rx – Resektionsrand bei Vorliegen mehrerer Teilpräparate nicht beurteilbar

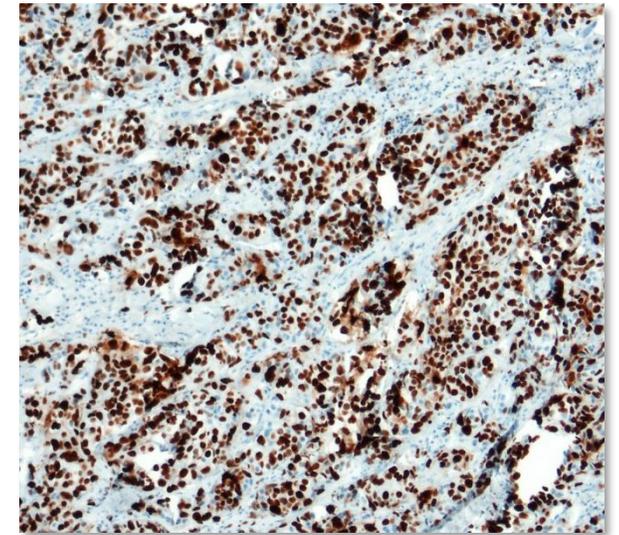
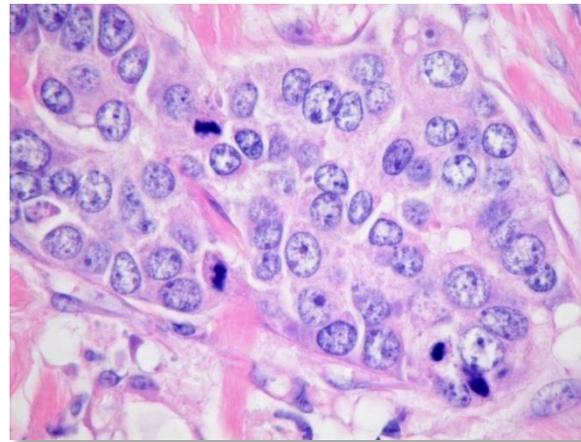
Proliferationsmarker

Mitosen

- Bestandteil des Grading

Ki-67

- Immunhistologie (z.B. Klon mib-1)
- In Stanzbiopsien Ki-67 zuverlässiger als Grading selbst
- St. Gallen-Konsens 2013 Grenzwert 20%
- Für Objektivierung des Grading
 - $\leq 10\%$ entspricht G1
 - $>10\%$ bis $<25\%$ entsprechen G2
 - $\geq 25\%$ entsprechen G3 (Christgen et al., Der Pathologe 2014, 35:54-60)
- Auswertekriterien **nicht** standardisiert!
- Zunahme von ki67 zu den konventionellen Prognosefaktoren verbessert die Prognoseabschätzung bei ER/PR+ und Her2- MaCa für Entscheidung einer möglichen adjuvanten CHT

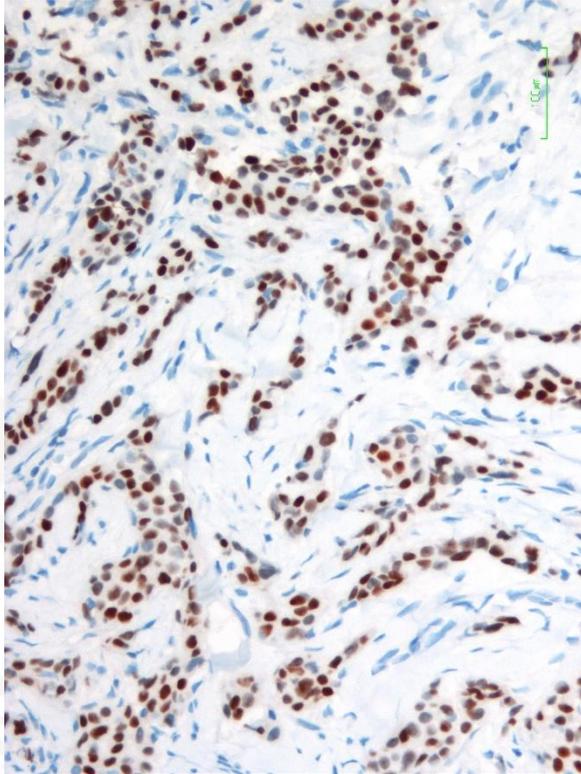


Molekulare Klassifikation der Mammakarzinome

Correlation of Breast Cancer Molecular Subtypes with Clinicopathologic Features

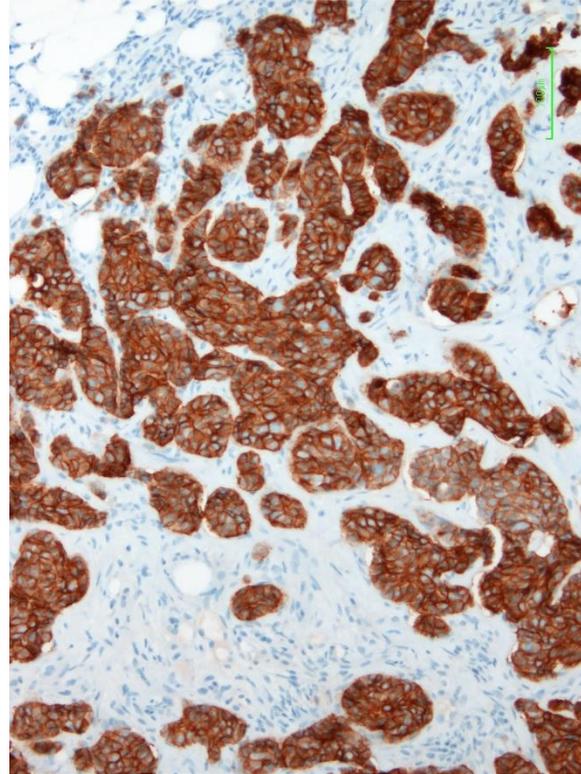
Molecular Subtypes:	Basal	HER2-E	Luminal B	Luminal A
% of breast cancers:	15-20%	10-20%	20-30%	40-60%
Receptor expression:		HER2+		ER+
Histologic grade:	High grade			Low grade
Recurrence risk:	High risk in short term			Low risk but over longer term
Therapies used:	Chemotherapy	HER2 Rx		Hormone Rx

Hormonrezeptoren (ER/PgR)



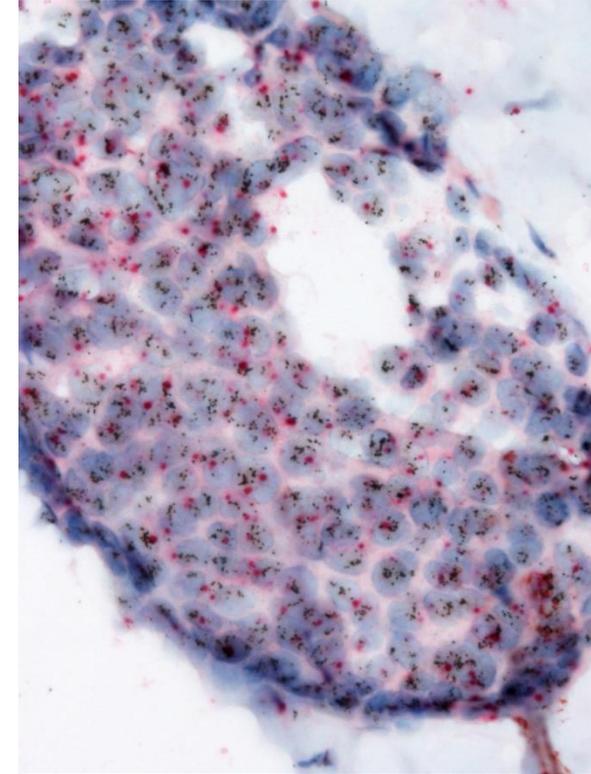
- Östrogen-Rezeptor- α und Progesteron-Rezeptor
- Nukleäre Transkriptionsfaktoren; Bestimmung seit ca. 40 Jahren
- Immunhistochemie - Verschiedene Scoring-Systeme: **Remmele-Score**; **Allred-Score**
- $\geq 1\%$ pos. Tumorzellen \rightarrow antihormonelle Therapie
- Ca. 70 bis 80% invasiver Mamma-Ca. sind positiv

Wachstumsfaktorrezeptor HER2 IHC

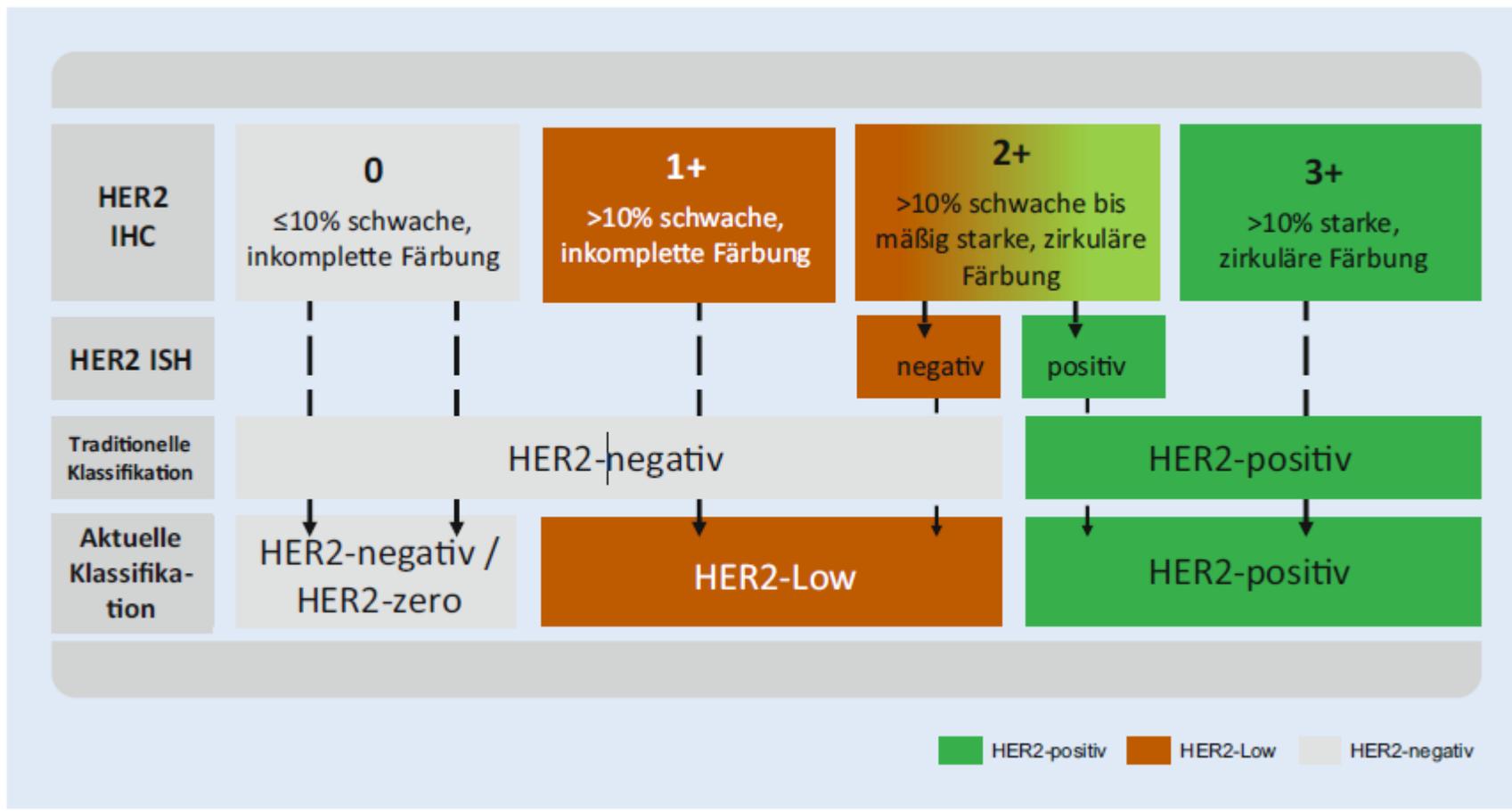


- Human epidermal growth factor receptor 2: Wachstumsfaktorrezeptor auf Oberfläche normaler Brustepithelien
- HER2 Gen (ERBB2) auf Chromosom 7; Untersuchung seit ca. 25 Jahren
- Bestimmung durch Immunhistochemie oder in-situ Hybridisierung (CISH, FISH, SISH)
- Ca. 15% der primären invasiven Mammakarzinome haben eine Amplifikation, die hochgradig mit einer Überexpression des Proteins korreliert

ISH



HER2-Testalgorithmus



Bislang Therapie mit Trastuzumab von HER2-pos.

Mammakarzinomen

Positiv: IHC-Score 3+, IHC-Score 2+ und ISH pos.

Neu: Kombination Trastuzumab plus Deruxtecan (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat/ADC)

Antikörper transportiert Toxin zur Tumorzelle

Deruxtecan:

Topoisomeraseinhibitor

Effektiv auch bei HER2-low!

Neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten HER2-low-Mammakarzinom

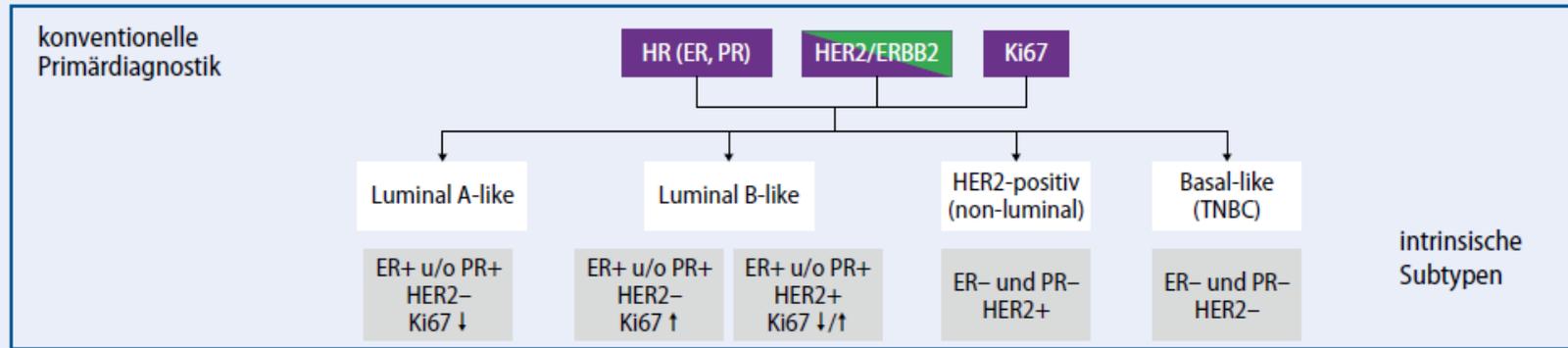
Konsequenzen für die histopathologische Diagnostik

Pathologie 2022; 43:457-466
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01124-x>

Carsten Denkert¹ · Annette Lebeau^{2,3} · Hans Ulrich Schildhaus⁴ · Christian Jackisch⁵ · Josef Rüschoff⁶

Abb. 1, S. 459

obligatorische Biomarker



optionale Biomarker



■ FISH ■ Genexpressionstest ■ Genomanalysen ■ Immunhistochemie

* Test auf NTRK-Genfusion erst mittels Immunhistochemie; bei positivem Befund Genomanalyse mittels NGS; bei sekretorischem Mammakarzinom direkt NGS-Analyse

** ERBB2-Mutationen, unabhängig von ERBB2-Amplifikation

ER=Östrogenrezeptor; ERBB2=Genname von HER2; HER2=humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR=Hormonrezeptor; PR=Progesteronrezeptor; TNBC=tripel negativer Brustkrebs

Beispiele mesenchymaler Neoplasien

Benigne: Hämangiome

Maligne: Angiosarkom

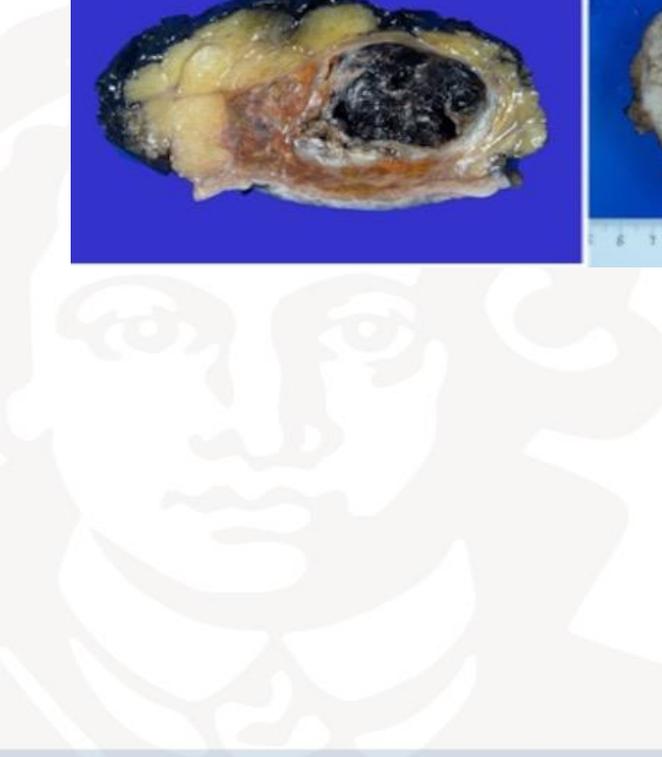
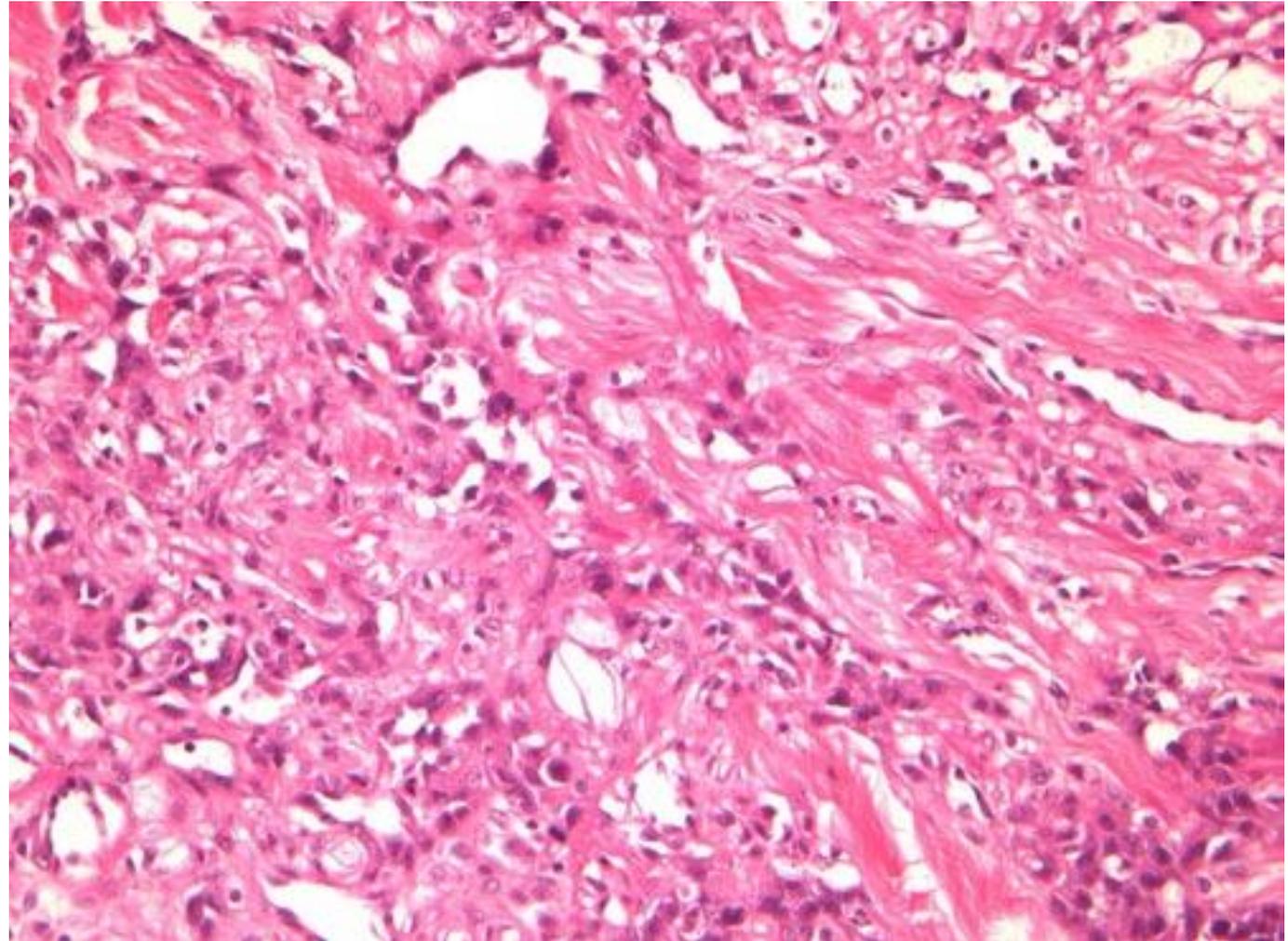
Maligner vaskulärer Tumor

Makroskopie: rötlich, knotige Läsionen mit unscharfer Abgrenzung, Größe: 2-20 cm, auf der Schnittfläche rötlich schwammartige Tumoren mit zystisch- nekrotischen Veränderungen und Einblutungen

Mikroskopie: infiltrativ- destruierend wachsende irreguläre Gefäßproliferate mit Auskleidung durch ein atypisches Endothel mit meist höher Zellkernpleomorphie



Angiosarkom der Mamma



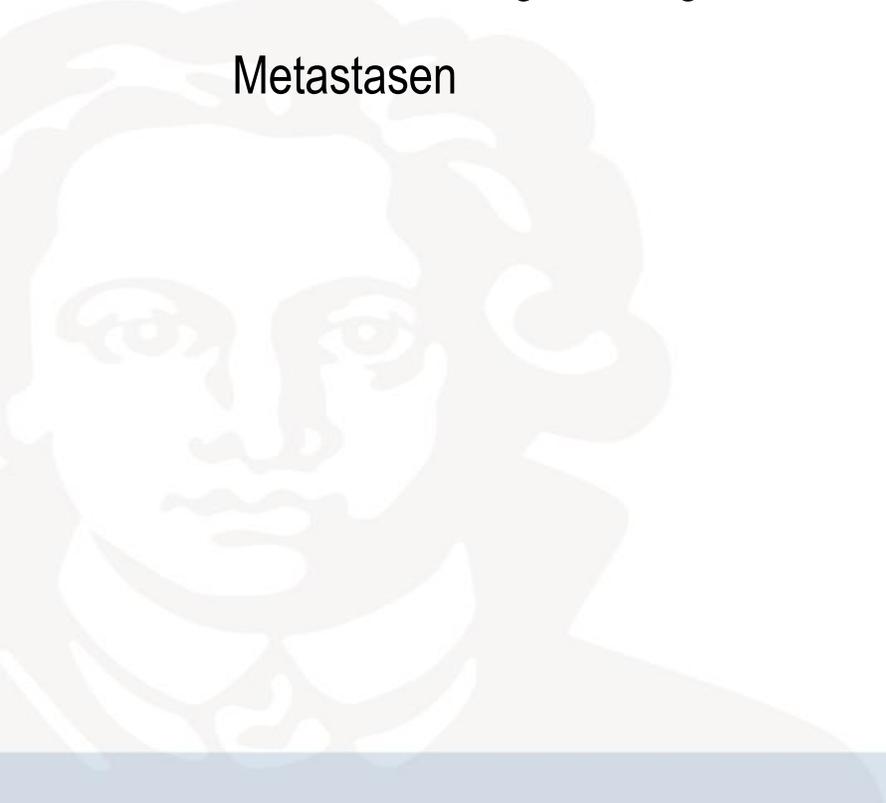
Seltene Malignome der Mamma

Fibromatose, Fibrosarkome, Liposarkome

Lymphome

- < 0,5% der malignen Mammatumoren
- Meist diffus großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)

Metastasen



Genetische Tumorsyndrome der Brust

Table 9.01 Genetic syndromes associated with an increased susceptibility to breast cancer (405,1405,1403,1404,1449)

Disease/phenotype	MIM number	Inheritance	Locus	Gene	Gene/locus MIM number	Protein	Normal protein function
Familial breast-ovarian cancer 1 (BROVCA1)	604370	Mu, AD	17q21.31	<i>BRCA1</i>	113705	BRCA1	DNA repair
Familial breast-ovarian cancer 2 (BROVCA2)	612555	AD	13q13.1	<i>BRCA2</i>	600185	BRCA2	DNA repair
Familial breast-ovarian cancer 3 (BROVCA3)	613399	Unknown	17q22	<i>RAD51C</i>	602774	RAD51C	DNA repair
Familial breast-ovarian cancer 4 (BROVCA4)	614291	Unknown	17q12	<i>RAD51D</i>	602954	RAD51D	DNA repair
Cowden syndrome / Lhermitte-Duclos disease	158350	AD	10q23.31	<i>PTEN</i>	601728	PTEN	A phosphatase; regulation of cell division (tumour suppressor)
Ataxia-telangiectasia	208900	SMu, AD	11q22.3	<i>ATM</i>	607585	ATM	DNA damage response (DNA repair, apoptosis, cell cycle, stress response)
Li-Fraumeni syndrome, <i>TP53</i> -associated	151623	SMu, AD	17p13.1	<i>TP53</i>	191170	p53	Regulation of cell division (tumour suppressor)
Li-Fraumeni syndrome, <i>CHEK2</i> -associated	609265	SMu, AD	22q12.1	<i>CHEK2</i>	604373	CHK2	Induction of cell-cycle arrest and apoptosis after DNA damage
<i>CDH1</i> -associated breast cancer	137215	SMu, AD	16q22.1	<i>CDH1</i>	192090	E-cadherin (cadherin 1)	Calcium-dependent cell-cell adhesion
<i>PALB2</i> -associated breast cancer	114480	SMu, AD	16p12.1	<i>PALB2</i>	610355	PALB2	DNA repair in collaboration with BRCA1
Peutz-Jeghers syndrome	175200	AD	19p13.3	<i>STK11</i>	602216	STK11	Suppression of cell division
Neurofibromatosis type 1	162200	AD	17q11.2	<i>NF1</i>	613113	Neurofibromin (NF1)	Negative regulation of RAS
Lynch syndrome ^a	Various	AD	Various	Various	Various	Various	DNA mismatch repair

AD, autosomal dominant; Mu, multifocal; SMu, somatic mutation.
^aThere is no conclusive evidence that susceptibility to breast carcinoma is increased in Lynch syndrome.

Insgesamt weisen ca. 5-10 % der Mammakarzinome eine Keimbahnmutation auf

High risk Gene (4 x erhöhtes Risiko): BRCA1, BRCA2, TP53, CDH1, PALB2, PTEN, STK11

Beispiele für Keimbahnmutationen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs

Gen	Populationsfrequenz (%)	% keimbahnassoziierte Tumoren	Risiko für Brustkrebs im Alter von 70 Jahren (%)	Andere Tumoren
BRCA1	0,1 – 0,3	50	40 – 90	Männliche Brust, Ovar, Tube, Peritoneum etc.
BRCA2	0,1 – 0,7	50	45 – 85	Männliche Brust, Ovar, Tube, Peritoneum etc.
TP53	0,005 – 0,020	3	>90	Sarkome, Nebenniere, ZNS Tumoren etc.
CDH1	0,005	0,1 - 1	~40 - 55	Diffuse Magenkarzinome (siegelringzellig)

Zusammenfassung

1. Anatomie & Histologie: Brustdrüse: Drüsengewebe + Stroma (fibrös, fettig); Terminale Gangsegmente und Läppchen (TDLE) sind zentrale funktionelle Einheiten.

2. Gutartige Läsionen
 - Fibrozystische Mastopathie: Häufigste gutartige Veränderung.
 - Fibroadenom: Häufigster gutartiger Tumor bei Frauen.
 - Proliferative Läsionen: Gering erhöhtes Krebsrisiko (z.B. duktale Hyperplasie).

3. Maligne Tumoren
 - Nicht-invasiv: DCIS, LCIS (erhöhtes Karzinomrisiko).
 - Invasiv: NST (häufigster Typ), invasiv lobulär, spezifische Subtypen (z.B. tubulär).
 - Seltene Tumoren: Angiosarkome, Lymphome.

4. Prognose
 - Beeinflusst durch TNM-Stadium, Hormon- und HER2-Status, Proliferation (Ki-67).

5. Genetische Tumorsyndrome

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

