

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Pathologie

Pathologie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Versionen 2004–2019:**
**Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs / Huober /
Kreipe / Lück / Maass / Schneeweiss/ Sinn / Thomssen / Schmidt**
- **Version 2020:**
Harbeck / Kreipe

Präanalyse: Fixation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Indikationen der Mamma-Zytologie*

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Mamillensekret
- Tumor*
- Zyste
- Lymphknoten

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

Aufarbeitung: Stanzbiopsien (Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Aufarbeitung in Schnittstufen
(14G: 1 – 3 Stufen / 11G, 8G: 6 – 8 Stufen)**
- **Radiologisch-pathologische Korrelation (Mikrokalk /
Dichte), Anwendung der B-Klassifikation**
- **Schnellschnittdiagnostik an Stanzbiopsien**
- **Evaluation des ER/PgR und HER2-Status**
- **Umlaufzeit < 24 h (Dignität)**

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

Aufarbeitung: Brusterhaltende Therapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Aufarbeitung: Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Sampling der Resektionsränder**
 - Hautränder tumornah
 - dorsaler Rand
 - weitere Ränder, wenn knapp (< 1 cm)
- **Beachtung der Weichgewebsränder bei hautsparender Mastektomie**
- **Sampling von nicht involvierten Quadranten, Haut über Tumor, Mamille und retroareoläre Region**
- **Systematische Probenentnahme bei prophylaktischer Mastektomie (BRCA-1/2 pos. Patienten)**

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

Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$**
- **Zytokeratin-Immunohistologie**
 - zum Nachweis von Mikrometastasen, wenn suspekt
 - zum Nachweis von Mikrometastasen nach NACT
 - routinemäßig
- **Schnellschnittuntersuchung**
(anschließender Paraffinschnitt erschwert)
 - bei klinischer Konsequenz
 - bei nicht zu erwartender Konsequenz
- **Abtupfzytologie anstatt oder zusätzlich zur Schnellschnittuntersuchung**
- **RT-PCR zum Nachweis von Metastasen**
 - OSNA

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2b	B	+
2b	B	+
5	D	+ / -
5	D	+
5	D	-
3b	C	+/-
4	D	-
3b	B	-

Aufarbeitung: Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung einschließlich Schnellschnitt

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Sentinelbiopsie beim invasiven Karzinom**
(anschließender Paraffinschnitt erschwert)
 - bei klinischer Konsequenz
 - bei nicht zu erwartender Konsequenz
- **Beurteilung der Resektionsränder**
 - wenn makroskopisch < 1 cm
 - wenn makroskopisch > 1 cm
- **Läsion mit einer Größe von ≥ 1 cm,
keine Corebiopsie erfolgt**
- **Nicht tastbare Läsion oder Läsion < 1 cm**
- **Asservierung von unfixiertem Nativgewebe**

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

Befundung: Histologischer Tumortyp

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++

- **Histologischer Tumortyp entsprechend WHO-Klassifikation (5. Aufl. 2019)**
 - **Partielle spezielle Differenzierung:**
 - > 50% NST-Komponente
 - und < 50% spezieller Tumortyp (Minorkomponente)
 - **Gemischte Differenzierung:**
 - > 50% spezieller Tumortyp
 - und < 50% NST-Komponente

Beispiel: Muzinöses Mamma-Ca, Mischtyp
 - **Reine Typen:**
 - > 90% des Tumors vom speziellen Typ

Beispiel: tubuläres oder kribriiformes Ca.

Befundung: Differenzierungsgrad

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- **Anwendung des Nottingham-Grading (Elston & Ellis 1991) für alle Typen des invasiven Mammakarzinoms**
- **Bei sehr wenig Tumorgewebe rein nukleäres Grading oder Heranziehung zusätzlicher Kriterien wie Ki-67 Proliferationsfraktion**
- **Grading des DCIS z.B. gemäß WHO-Klassifikation des Mammakarzinoms (5. Aufl., 2019)**
- **Wiedergabe des Tumorgrading zumindest auch numerisch (z.B. G3)**

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

Befundung: Tumorgröße und gesamte Tumorausdehnung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Befundung: pTNM

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++

■ Anwendung der aktuellen UICC-Klassifikation (8. Auflage)

pT 1–3: Größter invasiver Tumorherd, nicht Gesamtausdehnung, Multifokalität od. Multizentrität

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

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

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

Befundung: Beurteilung der Resektionsränder, R-Klassifikation

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Randsituation, makroskopisch Abstand zu allen Rändern und histologisch die nächsten < 1cm untersuchen
- Angabe des minimalen histologischen Sicherheitsabstandes und dessen Topographie
- R-Klassifikation
 - R0: Kein Residualtumor
 - R1: Histologisch invasives oder nicht invasives Karzinom im Resektionsrand
 - RX: Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (z.B. Tumor in mehreren Teilpräparaten)

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

Befundung: Lymphgefäßinvasion

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Befundung: Evaluation tumor-infiltrierender Lymphozyten (TIL)

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+/-

- **Identifikation von Tumoren mit prädominantem lymphozytärem Infiltrat (> 50%) im Tumorstroma (n. Salgado et al.*)**
Nur das intratumorale Infiltrat im Stroma und nicht an der Invasionsfront berücksichtigen
Zentrale Fibrose- und Nekrosezonen nicht bewerten
Durchschnittswert des lymphozytären Infiltrates in Prozent angeben

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

Befundung: nach neoadjuvanter Chemotherapie

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Identifikation des Tumorbetts, sonst ypTX
- Angabe der Tumorgroße als max. Tumorbettgröße mit vitalem, invasiven Ca.
- pCR definiert als Fehlen invasiven Karzinoms sowie Abwesenheit von Gefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen. Vorhandensein von pTis ist anzugeben.
- IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors (LK)
- Angabe von ypTN-Status nach CHT
- Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status am Residualtumor
- Intraoperativer Schnellschnitt (verminderte Sensitivität)

Oxford		
LoE	GR	AGO
4	D	++
4	D	++
2b	D	+
2b	B	+/-
5	D	++
4	D	+/-
5	D	-

Zusatzuntersuchungen: Bestimmung des ER mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

- Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne
(positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 9%)
- Ausschließlich Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)
- Reevaluation am Exzidat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triple-negativer Tumor

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

Low ER+ (1–10%)

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

Guidelines Breast
Version 2020.1

Sanford AS et al. Cancer 2015	High Incidence of Germline BRCA Mutation in Patients with ER Low-Positive/PR Low-Positive/HER-2 neu Negative Tumors	314 Pat. 1–9% ER, Anteil BRCA mutierter Fälle wie bei ER -
Deyarmin B et al. Ann Surg Oncol (2013) 20:87–93	Effect of ASCO/CAP Guidelines for Determining ER Status on Molecular Subtype	26 Pat. 1–9% ER, Genexpression eher wie TN oder HER2 enr
Prabhu YS et al. 2014; J Cancer 5(2): 156–165.	A Majority of Low (1–10%) ER Positive Breast Cancers Behave Like Hormone Receptor Negative Tumors	21 Pat. 1–9% ER, Genexpression wie ER- Überleben < ER+
Yi et al. Annals Oncol. 2014	Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients	251 Pat. 1–9% ER Überleben = ER-

Zusatzuntersuchungen:

Bestimmung des PgR mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von ER/PgR

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	A	+/-
5	D	-
3b	A	+/-

HER2-Bestimmung mittels IHC

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **3+ Färbemuster: HER2 + wenn starke komplette zirkuläre Membranfärbung von > 10% invasiver Zellen**
- **2+ Färbemuster: Wenn > 10% zirkuläre, schwache/mäßige Membranfärbung oder ≤ 10% stark, U-förmig bei mikropapillären Ca: ISH erforderlich (CISH, SISH, FISH)**

1a A ++

1a A ++

HER2-Bestimmung: ISH bei IHC 2+

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Einfarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**
 - HER2 + wenn ≥ 6 Signale in mindestens 20 kohäsiven Zellen
 - negativ bei < 4 Signalen/Kern
 - 2-Farben ISH empfohlen bei ≥ 4 und < 6 Signalen / Kern
- **Zweifarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**
 - Gruppe 1: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 -> HER2+
 - Gruppe 2: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 3: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 6.0
-> HER2+ (Nutzen einer anti-HER2 Therapie jedoch unklar)
 - Gruppe 4: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 und < 6
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 5: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0 -> HER2-

3a C ++

3a D ++

HER2 testing by validated dual-probe ISH assay when IHC = 2+

Batch controls and on-slide controls show appropriate hybridization

HER2/CEP17 ratio ≥ 2.0

HER2/CEP17 ratio < 2.0

Group 1
Average *HER2*
copy number ≥ 4.0
signals/cell

Group 2
Average *HER2*
copy number < 4.0
signals/cell

Group 3
Average *HER2*
copy number ≥ 6.0
signals/cell

Group 4
Average *HER2*
copy number ≥ 4.0
- < 6.0 signals/cell

Group 5
Average *HER2*
copy number < 4.0
signals/cell

mostly

mostly

mostly

HER2
positive

HER2
negative

HER2
positive

HER2
negative

HER2
negative

HER2 Testing on Core Biopsies

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

False positive immunohistochemical labeling may occur in core biopsies.

Therefore, methods of individual laboratories should be validated by comparison of core biopsies and resection specimens. Background staining should be evaluated by comparison with normal duct epithelium.

Alternatively, all G1 and G2 cases with HER2 3+ in core biopsies may be analyzed by ISH or may be re-evaluated in the resection specimen.

False positivity is likely when HER+ was reported in G1 tumors of the following types: Infiltrating ductal or lobular carcinoma, ER and PgR positive, Tubular (at least 90% pure), Mucinous (at least 90% pure) Cribriform (at least 90% pure), Adenoid cystic carcinoma (90% pure).

In case of discrepancy between core biopsy and specimen, the HER2 overexpressing sample should be re-evaluated by a different method. If still discrepancy – anti-HER2-treatment if amplified in one of both samples. Expected rate of HER2-overexpression: 15% HER2 positive

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von HER2

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

Oxford		
LoE	GR	AGO
1a	A	++
3b	B	-
5	D	-
3b	B	+/-

Zusatzuntersuchungen: Ki-67 Bestimmung

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

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

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

Prädiktive PD-L1 Bestimmung

Oxford		
LoE	GR	AGO
2b	C	

■ Immunhistochemische Bestimmung

- Prädiktion der Atezolizumab Wirksamkeit beim triple-negativen metastasierten Mammakarzinom
- Stanzbiopsien und Resektate geeignet
- Ventana Antikörper SP142 mit Positivkontrolle (Tonsille), andere Antikörper möglicherweise äquivalent (ggf. anderen Cut-Off beachten)
- Zytoplasmatische Anfärbung von mindestens 1% des leukozytären Stromainfiltrates (Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen, Granulozyten außerhalb von Abszessen)
- Nichtbewertung von Tumorzellanfärbungen

■ Qualitätskontrolle

- Obligate Teilnahme an Fortbildungs- und Trainingsmaßnahmen
- Referenzpathologie bei noch nicht erfolgter Qualifikation

5

D

++

Mutationsdiagnostik beim mBC:

„Precision medicine“ für zielgerichtete Therapien

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

Guidelines Breast
Version 2020.1D

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		AGO
				LOE	GR	
BRCA1, BRCA2	PARP Inhibitor	Alle Exone	Keimbahn: Blutzellen	1b	A	++
			Somatisch: Gewebe	2b	B	+/-
PIK3CA	Alpelisib	Exone 7,9 und 20	Primärtumor, Metastasen, Plasma	1b	A	+
HER2-Mutation (unabh. vom HER2-Status)	Neratinib, Lapatinib	Kinase- und extrazelluläre Domänen; S310, L755, V777, Y772_A775dup	Primärtumor, Metastasen, Plasma	4	C	+/-
ESR1	Resistenz gegenüber AI	Exone 4,7 und 8	Metastasen, Plasma	2b	B	+/-
NTRK Genfusion	Larotrectinib, Entrectinib	Fusions- und Spleißvarianten	Tumorgewebe, ins. Sekretorisches Mammakarzinom	2a	B	+
MSI	Pembrolizumab	Mikrosatelliten- Instabilität	Gewebe	2a	B	+