

LMU

LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
PATHOLOGISCHES INSTITUT



Tumorzentrum München Projektgruppe Mammakarzinome

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Symposium 10.10.2009

Pathologie des Mammakarzinoms

D. Mayr, K. Sotlar, B. Högel, W. Permanetter, J. Nährig



Was ist neu?

1. Lobuläre Neoplasie

Intraduktale proliferative Läsionen

- 2.
- Duktale Hyperplasie vom gewöhnlichen Typ (engl.: usual) (UDH)
 - Flache epitheliale Atypie (FEA)
 - Die atypische duktale Hyperplasie (ADH)

3. Sonderform: Das erbliche Mammakarzinom

4. Residualtumor (R)-Klassifikation und Sicherheitsabstände

5. Bestimmung des HER2 Status

6. Weitere Prognosefaktoren

Lobuläre Neoplasie (LN)

Gesamte Spektrum E-Cadherin negativer atypischer Epithelproliferationen, entstanden in terminalen duktulolobulären Einheiten (TDLUs):

Proliferation zumeist kleiner bis mittelgroßer, monotonen nicht kohäsiver Zellen, häufig mit charakteristischer, pagetoider Ausbreitung in terminale Gangsegmente.

Subsummierung von:

Atypischer lobulärer Hyperplasie (ALH)
und lobulärem Carcinoma in situ (LCIS)

- häufig multizentrisch (46–85%)
- häufig bilateral (30–67%)

Indikatorläsion für:

- Erhöhtes Mammakarzinomrisiko
(6.9-12x erhöhtes relatives Risiko)
- Nicht-obligate Vorläuferläsion invasiver
Karzinome
(bis zu 30% Entwicklung eines invasiven
Karzinoms nach 35 Jahren)

Lobuläre Neoplasie (LN)

Von prognostischer und auch therapeutischer Relevanz:
Abgrenzung eines klassischen Typs der LN (LN 1 und LN 2) von den seltenen Fällen einer **pleomorphen-** oder **Siegelringzell-Variante** und vom **nekrotischen Typ** (mit meist massiver Azinusaufweitung und gelegentlichen Verkalkungen) der LN (LN 3).

Klassische Form:

Keine obligate Reexzision falls
RR betroffen,
Follow-up -/+ Tamoxifen
Stanze: B3

High-grade LN (LN 3):

Reexzision falls am oder nahe
des RR,
Stanze: B3, B4 oder sogar B5

Intraduktale proliferative Läsionen

Die duktale Hyperplasie vom gewöhnlichen Typ (engl.: usual) (UDH)

Die flache epitheliale Atypie (FEA)

Die atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Die duktale Hyperplasie vom gewöhnlichen Typ (engl.: usual) (UDH)

Intraluminale Epithelproliferate

- Keine zellulären Atypien
- Keine atypische Architektur
- Aus einer Mischpopulation von 2 Zelltypen (luminal, myoepithelial) bestehen

- Buntes, fließendes Zellbild
- Basale Zytokeratine positiv

Stanze: B2

Die flache epitheliale Atypie (FEA)

Synonyme:

Kolumnarzell-Hyperplasie mit Atypie, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypie

Offenbar bereits neoplastische Proliferate

Ersatz des ursprünglichen Epithels durch eine einzelne oder wenige Lagen breite Zellschicht eines monoton wirkenden Epithels mit nur geringen Atypien

Architektur:

keine atypischen Wachstumsmuster
(papillär, kribriform, solide) oder
selten atypisches Wachstum?

Mikrozystische Gänge

Luminale Zytoplasmaausziehungen
(apikal snouts)

Basale Zytokeratine negativ

75% mit polymorphem lamellären

Mikrokalk vergesellschaftet

➡ im Screening häufig entdeckt

Die flache epitheliale Atypie (FEA)

Häufige Vergesellschaftung mit

- Lobulärer Neoplasie (50-80%)
- ADH (15%)
- Low grade DCIS
- Hoch differenziertes Karzinom (oft tubulär)

FEA isoliert:

- Relativ geringes Progressionsrisiko
- Möglicherweise Markerläsion

Aber molekulare Untersuchungen deuten darauf hin, dass FEA eventuell früheste morphologische Manifestation eines low grade DCIS sein könnte!

Keine national oder international anerkannten Leitlinien zum weiteren Vorgehen!

Isolierte FEA in der Stanze: B3

➡ Weiteres Procedere?

Exzisionbiopsie ab- oder unabhängig von der vollständigen Entfernung des Mikrokalks?

➡ Reevaluation der Klinik und Bildgebung sowie Berücksichtigung des Sicherheits-Bedürfnisses der betroffenen Frau

Die atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Neoplastische intraduktale Läsion mit

- atypischer kribriformer oder mikropapillärer Architektur
- starr wirkendem Muster
- monoton wirkenden Zellen
- moderat (ca. 4-5fach) gesteigertes Krebsrisiko

➡ wohl winziges low grade DCIS

Stanze: B3

Weiteres Procedere:

ADH in der Stanze: Exzision

ADH im Resektat: Meist keine Nachresektion

ADH am RR: Nachresektion zu diskutieren

Abgrenzung ADH von DCIS:

Morphologie und Quantität

Nach *Page*: maximal zwei Gänge

Nach *Tavassoli*: maximal 2mm Durchmesser

Duktale Carcinomata in situ und DIN-Terminologie

Die WHO (2003) hat die Terminologie DCIS, ADH und UDH beibehalten.

Vorschlag für eine neue, optional mögliche Terminologie:

Duktale Intraepitheliale Neoplasien (DIN)

Dort wird auch die „neue“ Flache Epithelotypie (FEA) und die ADH klassifiziert:

DIN 1A=FEA, DIN 1B=ADH, DIN 1C=low-grade DCIS,

DIN 2=intermediate-grade DCIS (DCIS Grad 2), DIN 3=high-grade DCIS (DCIS Grad 3).

Sonderform: Das erbliche Mammakarzinom

Bei Vorliegen der oben beschriebenen Charakteristika sollte der Pathologe den Kliniker auf die Möglichkeit eines erblichen Mammakarzinoms hinweisen, so dass dieser familienanamnestische Informationen einholen kann und eventuell eine genetische Disposition in Betracht zieht.

Wachstumsmuster ähnlich einem medullären Mammakarzinom

In 66-100% der Fälle: Gering differenzierte Karzinome (G3) mit minimaler Tubulusbildung, hoher Zellkernanaplasie, vielen Mitosen, oft ausgedehnten Nekrosen und begleitendem lymphozytären Infiltrat.

Immunhistochemie:

Häufiger Expression von basalen Zytokeratinen (CK 5/6, CK 14), Triple-Negativität für Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor und Her-2/neu, hohe Expression des Ki-67 sowie von p53 und EGFR.

Die BRCA2-assoziierten Mammakarzinome ähneln hingegen mehr den sporadischen Mammakarzinomen, aufgrund des Wachstumsmusters handelt es sich meist um mäßig oder gering differenzierte Karzinome (G2 oder G3).

Residualtumor (R)-Klassifikation und Sicherheitsabstände

Es besteht nach wie vor **kein internationaler Konsens**, welche Sicherheitsabstände für DCIS und invasive Karzinome als ausreichend anzusehen sind!

„Stufe-3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ :

Komplette Exstirpation des Tumors mit einem histologisch tumorfreien Resektionsrand (R0) ist die Basis der Therapie aller nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome!

Mikroskopisch gemessene Sicherheitsabstand zwischen Tumor und Resektionsrand:

- 1 mm oder mehr für das invasive Karzinom bzw. dessen intraduktale Tumorkomponente
- 5 mm oder mehr für das reine intraduktale Karzinom (DCIS)
- 5 mm für das invasive Karzinom mit extensiver intraduktaler Komponente wird empfohlen, da erhöhtes Lokalrezidivrisiko (auch wenn hierfür bislang keine eindeutigen Daten vorliegen)

Unbestritten ist in jedem Fall, dass ein befallener Resektionsrand inakzeptabel ist.

Bei Lobulären Neoplasien (LN) ist die Berücksichtigung des Resektionsrandes nach WHO (2003) nur für LN 3 relevant.

Expertentreffen in St. Gallen 2009

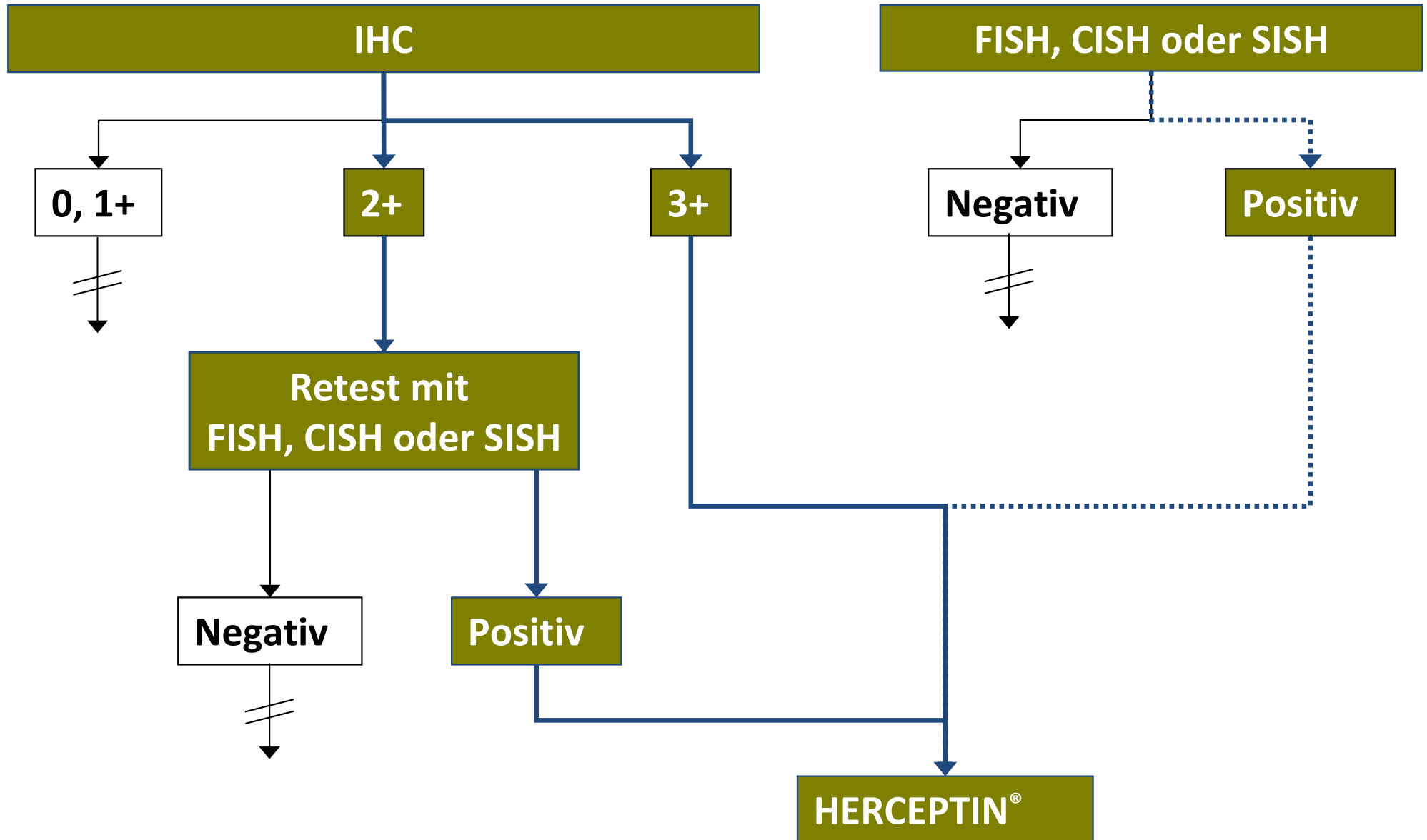
M. Morrow (Sloan Kettering Cancer Center, USA):

Reduktion der Sicherheitsabstände für invasive Karzinome auf schlichte Tumorfreiheit des Resektionsrandes ('tumor not touching ink') und für das DCIS auf 2 mm.

Keine allgemeine Anerkennung dieser Werte!!!!

Bestimmung des HER2 Status

Aktueller Testalgorithmus



Bestimmung des HER2 Status

Immunhistochemie

Das semiquantitative Bewertungssystem, der sog. DAKO-Score wurde an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) und des College of American Pathologists (CAP) angepasst (Carlson RW 2006, Wolff AC 2007) und wird aktuell für die quantitative Beurteilung der HER2 Immunhistochemie empfohlen.

Abweichend von den bisher gebräuchlichen Kriterien des sog. „DAKO Score“ gilt jetzt ein strengeres Beurteilungskriterium für den positiven Status:

Score 3+ bei >30% intensiver, uniformer, vollständiger Membranreaktion

Bewertung HER2 Immunhistochemie

| <i>Immunhistochemie</i> | <i>Reaktionsmuster</i> | <i>Bewertung</i> |
|-------------------------|--|--|
| Score | | |
| 0+ | keine Färbereaktion oder < 10% der invasiven Tumorzellen mit Markierung der Zellmembran | negativ |
| 1+ | > 10% der invasiven Tumorzellen mit schwacher inkompletter Markierung der Zellmembran | negativ |
| 2+ | > 10% der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität gering bis mittelgradige oder starke zirkuläre Markierung der Zellmembran in < 30% | schwach positiv (geringe HER2 Überexpression) |
| 3+ | > 30% der invasiven Tumorzellen mit zirkulärer Markierung der Zellmembran; Färbeintensität stark | stark positiv (starke HER2 Überexpression) |

Bestimmung des HER2 Status

Fluoreszenz In situ Hybridisierung (FISH), Chromogen In situ Hybridisierung (CISH) und Silver In situ Hybridisierung (SISH)

Neben der FISH kann auch eine CISH oder SISH durchgeführt werden.

Untersuchung ist stark abhängig von der Qualität des Paraffinmaterials!

- ➡ Optimale Fixierung mit 3,5%igem Formalin (pH 7 gepufferte, wässrige Lösung),
- ➡ Optimale Fixierungszeit: 12-24 Stunden
- ➡ Paraffinschnitte nicht länger als 6 Wochen bis zur Untersuchung aufbewahren

Zuverlässigkeit des Verfahrens muss sichergestellt sein!

Empfehlung standardisierte Testkits

Standardisierte Protokolle

Interne Kontrollen

Interne Testvalidierungen

Externe Qualitätssicherungen (z.B. Ringversuche etc.)

Derzeitige Bewertung HER2 in situ-Hybridisierung

Anpassung der bisherigen Kriterien an die Leitlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO), des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) und des College of American Pathologists (CAP) angepasst (Carlson RW 2006, Wolff AC 2007):

Amplifikation

| | |
|-------------------------------------|---|
| Positiv | Verhältnis HER2/CEP17-Quotient >2.2 oder mehr als 6 Gensignale pro Tumorzellkern |
| Zweifelhaft (Unklar, Borderline) | Verhältnis HER2/CEP17-Quotient 1.8-2.2 oder 4-6 Gensignale pro Tumorzellkern |
| Negativ | HER2/CEP17-Quotient <1.8 oder <4 Gensignale pro Tumorzellkern |

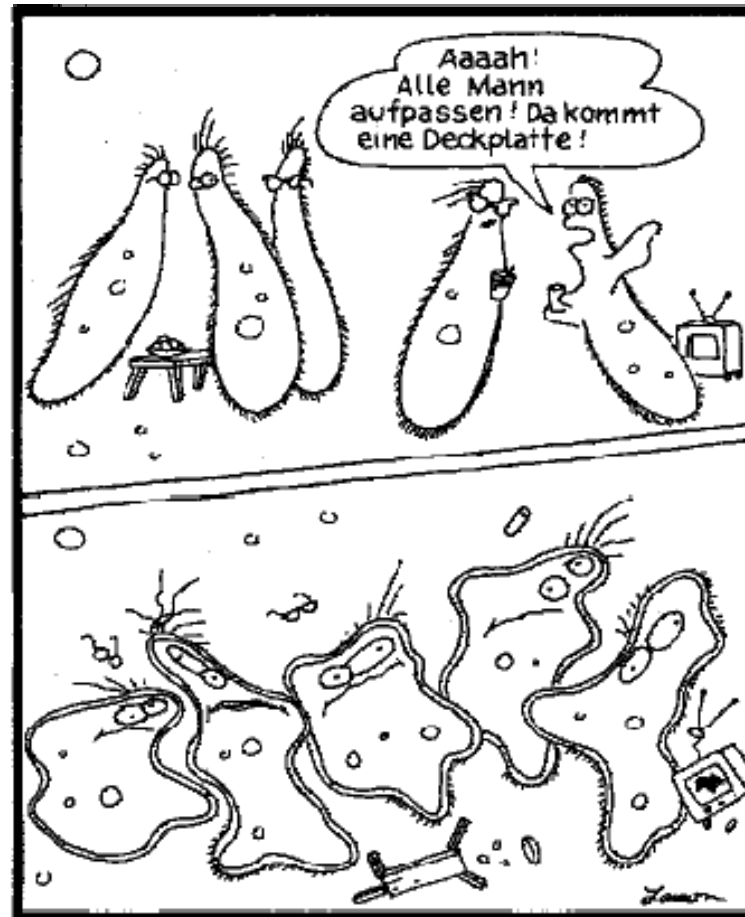
Weitere Prognosefaktoren

Weitere, so genannte „*neuere Prognosefaktoren*“, die immunhistochemisch nachgewiesen werden können (z.B. Ki-67), sollten nur bei spezieller Zielsetzung (z.B. im Rahmen von Studien) untersucht werden.

Die Analyse dieser Parameter ist als Routineuntersuchung derzeit noch nicht gerechtfertigt, ihre therapeutische und prognostische Relevanz ist nicht ausreichend durch Studien belegt ist und/oder, wie im Falle des Proliferationsmarkers Ki-67 keine etablierten Scores existieren, die als Behandlungsgrundlage dienen könnten.

Die Datenlage zum prädiktiven Marker Urokinase-Plasminogen-Aktivator und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (uPA/PAI-1) ist noch dürftig (Harris L et al. 2007) und die immunhistochemische Quantifizierung an Gewebeschnitten bisher nicht möglich und somit für die Routinediagnostik nicht geeignet.

DANKE



Leben unter dem Mikroskop