

## Richtlinien für die pathologische Mammakarzinomdiagnostik

### A. Biopsien

#### *Vorbemerkungen*

Die Hauptindikationen für die *Vakuumbiopsie* ist die Abklärung nicht palpabler, radiologisch auffälliger Befunde (meist Mikrokalk), die Indikation für die *Stanzbiopsie* die Sicherung der Karzinomdiagnose, wenn keine Operation mit Schnellschnitt geplant ist.

#### **Makroskopie**

Beschreibung von Anzahl, Länge, Durchmesser und evtl. Besonderheiten (z.B. Farbe) der Gewebezyylinder getrennt nach Lokalisation.

#### **Mikroskopie**

Kurze histologische Beschreibung aller pathologischen Befunde unter besonderer Berücksichtigung von Art und Lokalisation des Mikrokalks. Bei atypischer duktaler Hyperplasie (ADH) sichere Abgrenzung zum intraduktalen Karzinom (DCIS), gegebenenfalls mittels Immunhistochemie. Bei DCIS prognostische Klassifikation in 3 Malignitätsgrade, bei invasiven Karzinomen Bestimmung von Tumortyp und Tumorgrading, sofern ausreichend Karzinomgewebe vorliegt (Einzelheiten siehe DE, Paraffinschnitthistologie!).

#### **Diagnose**

Die Diagnose soll alle relevanten Befunde enthalten, bei Karzinomen Tumortyp, Differenzierungsgrad (wenn möglich) und Lokalisation.

#### **Kommentar**

Bei invasiven Karzinomen ist immer eine Hormonrezeptoranalyse (jedoch keine c-erbB2-Bestimmung!) durchzuführen bzw. als Zweiterbericht anzukündigen. Vermerk, wenn kein Normalgewebe zur internen Kontrolle vorliegt. Da es sich meist um Cito-Befunde handelt, ist die telefonische Befundübermittlung zu dokumentieren (und abzurechnen).

#### **Tumorklassifikation**

Verschlüsselt werden Tumortyp, Lokalisation und (sofern möglich) Grading.

### B. Diagnostische Exzisate (DE)

#### *Vorbemerkungen*

Fadenmarkierte (oder anders topografisch gekennzeichnete) Exzisate bedeuten, daß eine brusterhaltende Operation vorgesehen ist bzw. durchgeführt wurde. Die Indikation dafür wird durch die Tumorgöße und weitere Faktoren, wie z.B. Multizentrität, extensive intraduktale Komponente (EIC), Randschnittstatus u.a. bestimmt. In der Regel wird eine brusterhaltende Operation bei einem Tumordurchmesser bis 30 mm (in Ausnahmefällen auch darüber) durchgeführt. Das Exzisionsbiopstat (Lumpektomie oder Quadrantensektion) enthält in der Regel den Primärtumor, gelegentlich ist dieser erst im Nachresektat erfaßt. Deshalb müssen alle Exzisate **vollständig** aufgearbeitet und untersucht werden. Enthält das Exzisat kein Karzinom, ist die vorausgegangene Biopsie-Diagnose zu überprüfen. Besteht klinisch weiterhin Malignitätsverdacht oder sind Metastasen gesichert, kann es sich um ein dystopes oder okkultes Karzinom handeln. Der von der Klinik ausgefüllte Begleitschein muß die notwendigen topografischen Angaben, wie Seiten- und Quadrantenlokalisation, enthalten. Anderenfalls sind diese Angaben zu erfragen.

#### **Makroskopie**

1. Für die Eintragung der Daten und Befunde ist das für den Zuschnitt vorgesehene standardisierte Formular zu verwenden.
2. Dreidimensionale Messung des Exzisats entsprechend der Fadenmarkierung in mm. Vor oder nach Lamellierung in max. 5 mm dicke Scheiben Farbmarkierung der Schnittränder.

3. Beurteilung der Exzisionsränder. Schnellschnitt: Wenn Schnittränder makroskopisch nicht sicher tumorfrei, Mitteilung an Operateur (Lokalisation angeben!). Vom Nachresektat (tumornaher Schnittrand soll fadenmarkiert sein) Schnellschnitt.
4. Nach Lamellierung Schnittfläche des Exzisats beurteilen: Farbe (grau-weiß, grau-gelblich, mit oder ohne Stippchen), Konsistenz (zäh-elastisch, derb, hart) und Wuchsform des Tumors (rundlich/gut zur Umgebung abgrenzbar, strahlig/schlecht abgrenzbar) notieren.
5. Messung des größten und zweitgrößten Tumordurchmessers (in mm), evtl. mit Hilfe einer Lichtlupe.
6. Bestimmung der makroskopisch tumorfreien Mindestabstände zu den Schnitträndern bestimmen. **Schnellschnitt:** Schnittrand im Bereich des minimalen tumorfreien Randsaums mit Farbstoff markieren. Erreichen invasive oder intraduktale Tumorausläufer den Schnittrand, ist eine Nachresektion erforderlich!
7. Bei Drahtmarkierung: Lokalisation der Drahtspitze bezüglich Tumor und Paraffinblockverteilung vermerken (z.B. Lage der Drahtspitze in Block Rc).
8. Zuschnitt des (markierten) Nachresektats nach topografischen Gesichtspunkten wie DE. **Achtung:** Das Nachresektat kann Tumorreste, weitere Tumorherde oder sogar den eigentlichen Primärtumor enthalten!
9. In der Blockverteilung Angabe der Provenienz aller Gewebeproben. Nicht makroskopisch erfaßte Läsionen müssen stets eindeutig lokalisierbar sein!
10. Bei multiplen Tumorherden Angabe des Abstandes voneinander und Einbettung einer Gewebeprobe aus dem (makroskopisch scheinbar tumorfreien) Areal zwischen den Herden. Unterscheidung *multifokaler* Karzinome (2 oder mehr Herde in 1 Quadranten oder Abstand <50 mm) von *multizentrischen* Karzinomen (2 oder mehr Herde in mehr als 1 Quadranten oder Abstand >50 mm).
11. Diagnostische Exzisate und Nachresektate sind komplett aufzuarbeiten!
12. Im **Schnellschnitt** Gewebeprobe/Kapsel (z.B. Rb) für die Hormonrezeptorbestimmung festlegen (Anforderungsschein für die Immunhistochemie im Schnellschnittlabor ausschreiben!). Bei Karzinomen Frischgewebe für die Tumorbank asservieren. **Achtung:** Bei kleinen Karzinomen (pT1-Stadium) nur soviel Gewebe (max. eine Tumorthälfte) für den Schnellschnitt verwenden, daß die Karzinomdiagnose gesichert ist. Wenn eine weitere Gewebeprobe für die Paraffinschnitthistologie/Immunhistochemie vorliegt, Rest-Kryogewebe nicht wie bisher in Paraffin einbetten, sondern für die Tumorbank einfrieren!

## Axilläre Lymphknoten/Sentinel-LK

Die makroskopische und histologische Untersuchung erfolgt nach den dafür vorliegenden Richtlinien für Zuschnitt und Befundung!

## Mikroskopie

### 1. Schnellschnitt

Im Gefrierschnitt nur die Befunde erheben, die intraoperative Konsequenzen haben: Karzinomdiagnose (invasives oder intraduktales Karzinom, bei DCIS low grade oder high grade), größter Tumordurchmesser, (evtl. Korrektur der Makroskopie!), intraduktale Komponente >25% und minimaler tumorfreier Abstand zum Resektionsrand. **Cave:** Bei zweifelhaftem Befund (kein sicheres Karzinom) Paraffinschnitthistologie abwarten! Mündlich mitgeteilte Diagnose auf dem Begleitschein dokumentieren.

### 2. Paraffinschnitthistologie

Kurze Beschreibung unter Berücksichtigung von Tumortyp(en), intraduktaler Tumorkomponente (in Prozent der invasiven Tumorschnittfläche) Differenzierungsgrad, Angioinvasion und Schnittrandstatus. Angabe der minimalen tumorfreien Abstände zu den (farbmarkierten und daher topografisch bestimmbar) Abtragungsebenen. Bei intraduktaler Komponente Beachtung der Beziehungen zum invasiven Tumor und zum Schnittrand (intratumoral, extratumoral, tumorfern) und der Ausdehnung, z.B. extensive intraduktale Komponente (>25%) und prädominierende intraduktale Komponente (>75%). Präzise Angabe der minimalen Abstände von Karzinom und DCIS-Komponente zum Schnittrand in Millimeter, weil es bisher keine allgemein gültigen

Empfehlungen gibt, welcher Sicherheitsabstand bei invasiven oder intraduktalen Karzinomen ausreichend ist. Deshalb Messung (z.B. mittels Okularmikrometer), keine Schätzung! Auch ein tumorfreier Randsaum von 0,1mm ist RO, die therapeutischen Konsequenzen werden im Rahmen der interdisziplinären Beratungen im Brustzentrum gezogen. Bei CLIS wird dies nicht gefordert (keine therapeutischen Konsequenzen).

Bei DCIS Nachweis oder Ausschluß mikroinvasiven Tumorwachstums (Stufenschnitte). Angabe der TumorgroÙe, des Differenzierungsgrades und des tumorfreien Mindestabstandes zum Schnitttrand mit Angabe der Punkte nach dem Van-Nuys-Schema zur Bestimmung des Prognoseindex.

Diagnostik der Tumorumgebung bezüglich folgender Läsionen: einfache Mastopathie, duktales Hyperplasie (DH), atypische duktales Hyperplasie (ADH), duktales Carcinoma in situ (DCIS), das kleinherdig-multizentrisch sein kann, atypische lobuläre Hyperplasie (ALH), Carcinoma lobulare in situ (CLIS), Mikrokalk u.a.

Angabe des für die Immunhistochemie vorgesehenen Paraffinblocks.

Für das Tumorigradung gesonderte Richtlinien beachten:

- a) Intraduktales Karzinom: geringer, intermediärer und hoher Malignitätsgradunter Anwendung des Kerngrading nach den Richtlinien der American Cancer Society (*The Consensus Conference Committee 1997*). Diese Klassifikation beruht auf dem Kerngrading nach *Holland et al. 1994* und der Einteilung nach *Silverstein et al. 1995* (Van-Nuys-DCIS-Klassifikation).
- b) Invasives Karzinom: für duktales und lobuläre Karzinome (>90%) Anwendung des modifizierten Bloom-Richardson-Grading nach *Elston und Ellis 1991*, das die Gesichtsfeldgröße berücksichtigt. Dies ist wichtig für Mitoserate und deren Bewertung (vgl. *Tavassoli 1999*, S. 43 ff.)
- c) Karzinom nach Chemotherapie: Regressionsgrading nach *Sinn et al. 1993*, das die Ansprechbarkeit des Tumors auf eine primäre systemische Therapie berücksichtigt.

### 3. Immunhistochemie

#### **Hormonrezeptorstatus (ER, PR)**

Wiederholung der bereits an der Stanzbiopsie durchgeführten Untersuchung an dem im Op-Präparat (DE) nachgewiesenen invasiven Karzinom (inklusive Karzinomrezidiv und Metastase). Normalgewebe als interne Kontrolle beachten und vermerken, wenn nicht vorhanden.

Entscheidend ist die sichere Positivität oder Negativität (**Cave:** schwach positive Befunde oder nicht eindeutige Kernexpression!). Bei negativer ER-Expression und positiver PR-Expression an möglichen Laborfehler denken (evtl. Wiederholung). Bei sicher positiver Expression Angabe in Prozent (Anteil positiver Zellen pro 100 Tumorzellen). Bei DCIS keine HR-Bestimmung (keine therapeutischen Konsequenzen).

#### **Überexpression des-c-erbB2-Onkoproteins (HER-2/neu)**

Durchführung der c-erbB2-Bestimmung obligatorisch am Op-Präparat, da an Stanzbiopsie nicht durchgeführt. Auf Standardisierung des HercepTest-Scores (0 bis 3+) achten: Überexpression in weniger oder mehr als 10% der Tumorzellen, schwache oder schwache Expression, unvollständige oder vollständige (zirkumferenzielle) Membranexpression. Ein Score von 1+ gilt als negativ, eine Score von 2+ muß durch FISH ergänzt werden, sofern eine entsprechende Immuntherapie vorgesehen ist (Anforderung durch Klinik abwarten!).

#### **Tumorwachstumsfraktion**

Die Bestimmung der Tumorwachstumsfraktion (als prozentualer Anteil MIB1-positiver Tumorzellkerne) wird nicht routinemäßig, sondern analog zu weiteren Prognosefaktoren, z.B. uPA, PAI-1 (Frischgewebe!), p53, CD24 u.a. nur auf besondere Anforderung durchgeführt.

### Diagnose

Die Diagnose enthält obligatorisch folgende Angaben:

Tumortyp (*nach WHO-Klassifikation 2003*) Differenzierungsgrad, max. TumorgroÙe, max. Größe der intraduktalen Komponente, Schnitttrandstatus mit gesonderter Angabe des invasiven Tumoranteils und der DCIS-Komponente (nicht erforderlich bei CLIS) zum nächstgelegenen Schnitttrand in mm, Angioinvasion, Befund der Tumorumgebung (z.B. Mikrokalk), Art des Präparats (Biopsie, DE, Amputat), Lokalisation (Seite und Quadrant!).

Bei DCIS max. TumorgroÙe, Grading und Schnitttrandstatus zwecks Angabe des Van-Nuys-Prognose-Index.

Bei axillärer Dissektion zusätzlich oder als gesonderter Befund:

Anzahl der befallenen Lymphknoten zur Gesamtanzahl der untersuchten Lymphknoten (LKM-Quotient) mit Angabe von Kapselperforation und größtem Metastasendurchmesser, Lokalisation (Seite, Level).

Sentinel-Lymphknoten (besonders, wenn mehr als ein LK vorliegt) immer gesondert ausweisen!

**Achtung:** Diagnosen ohne präzise Angaben zur Lokalisation sind obsolet! Wird von Seiten der Klinik dagegen verstoßen (lückenhafter Begleitschein), ist sofort zu intervenieren. Gegebenenfalls sind die fehlenden Angaben nachzutragen.

## Kommentar

Der Kommentar enthält wesentliche klinische, anamnestische und therapeutische Angaben, differentialdiagnostische Erwägungen und epikritische Ausführungen. Im Falle des Lymphknotenstatus ist hier zu vermerken, ob bei <10 LK eine restlose Aufarbeitung des Gewebes erfolgte. Telefonische Befundmitteilung konstatieren (und abrechnen).

Bei Ankündigung eines 2. Berichts geplante Untersuchung angeben, z.B. immunhistologische Hormonrezeptorbestimmung.

## Tumorklassifikation

Befunde über diagnostische Exzisate ohne oder mit Axilladissektion und Mamma-Amputate müssen eine vollständige Tumorklassifikation enthalten, wobei zu vermerken ist, welche vorausgegangenen Befunde (E-Nummern) dabei berücksichtigt werden. Folgende Befunde und Daten werden verschlüsselt:

### **Tumortyp (nach ICD-O)**

bei Tumoren mit verschiedenen Komponenten wird der dominierende morphologische Tumortyp verschlüsselt, sofern keine Sonderform mit eigenen M-Nummer vorhanden ist,

### **Lokalisation (nach ICD-0)**

Verschlüsselung nach Quadrant oder interquadrantär, nicht näher bezeichnete Lokalisation (C50.9) nach Möglichkeit vermeiden,

### **Tumorstadium (nach TNM-Klassifikation, UICC 6. Auflage 2002)**

Bei mehreren Karzinomherden wird der größte Tumor klassifiziert. Daß es sich um ein multizentrisches Karzinom handelt, wird in Klammern ausgewiesen, z.B. bei *drei* Herden von 8, 15 und 21 mm: pT2(m) oder pT2(3). Bei Tumoren mit intraduktaler Komponente wird unabhängig vom DCIS-Durchmesser der invasive Tumorteil klassifiziert, z.B. 50 mm großes DCIS mit 3 mm großem invasiven Karzinomherd pT1a. Lymphknotenstatus: pN-Klassifikation nur, wenn mindestens 10 LK vorliegen (oder bei vollständiger Aufarbeitung mit Angabe der LK-Anzahl). Keine Angabe pNx. Bei klinisch angegebenem Sentinel-LK Suffix „sn“ verwenden. Bei immunhistochemischem Nachweis isolierter Tumorzellen Suffix „i+“ verwenden. Bei Chemo- und Radiotherapie y-Symbol beachten (ypT, ypN). **Achtung:** Aufgrund der erheblichen Änderungen in der 6. Auflage der TNM-Klassifikation ist der LK-Status zusätzlich nach der alten Klassifikation (UICC 5. Auflage 1997) anzugeben, damit eine Vergleichbarkeit der Befunde für in Studien aufgenommene Patienten gewährleistet ist, z.B. pN2a (vormals pN1bii).

### **Residualklassifikation (R)**

Vermerk, wenn wegen Fragmentierung des Exzisats, fehlender Markierung oder fehlender Angaben keine R-Klassifikation möglich ist. Angabe Rx vermeiden oder begründen.

### **Peritumorale Angioinvasion (L, V)**

Obligatorische Berücksichtigung in der Klassifikation (auch bei negativem Befund).

### **Tumorgrading**

Für alle Karzinome (Punkte-Grading jedoch nicht für alle Karzinome anwendbar!).

Bei DCIS Anwendung des dreistufigen Grading und Angabe des Van-Nuys-Prognoseindex (nach Silverstein et al. 1996). Bei Karzinom-Rezidiven r-Symbol verwenden.(z.B. rG3), nach Chemotherapie Anwendung des Regressiongrading (Score 0 bis 4).

## C. Mastektomiepräparate

### Vorbemerkungen

Klinisch kann sich um eine einfache Mastektomie oder eine modifizierte radikale Mastektomie handeln. Bei letzterer Operationsmethode werden entweder die axillären Lymphknoten des Level I und II ausgeräumt oder nur der Sentinel-Lymphknoten entnommen.

### Makroskopie

An Mamma-Amputaten, die zur besseren Orientierung eine Fadenmarkierung im Bereich des oberen äußeren Quadranten aufweisen sollen, werden analog zum diagnostischen Exzizat Op-Präparat und Tumor(en) vermessen und die Lokalisation des Tumors/der Tumoren bestimmt. Lamellierung des Amputats unter Erhaltung des Gewebeszusammenhangs und der Topografie. Angabe der Gewebeslamellenanzahl und der Herkunft (Lamellen-Nr.) der Gewebeproben.-Nr.). Bei Zustand nach DE werden die Ränder der Exzisionshöhle zwecks Nachweis oder Ausschluß von Residualtumor komplett untersucht. Weiterhin werden Gewebeproben aus allen Quadranten entnommen, wobei grundsätzliche alle auffälligen Areale untersucht werden. Gesondert zu untersuchen sind die Mamille und die Beziehungen des Tumors zu den Resektionsrändern des Weichgewebes (Farbstoffmarkierung!) und der Haut.

### Mikroskopie, Diagnose, Kommentar, Klassifikation

Analog zur Befundung diagnostischer Exzisate. Der Befund eines Mastektomiepräparats sollte stets eine zusammenfassende, abschließende Tumorklassifikation enthalten!

## Literatur

1. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *AJSP* 1995; 104: 614-617
2. Elston CW, Ellis IO: 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: 403-410
3. Holland R et al: Ductal Carcinoma in situ: Proposal for a new classification. *Semin Diagn Path* 1994; 11: 167-180
4. Kühn T et al: Setinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom. Interdisziplinär abgestimmter Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Senologie für eine qualitätsgesicherte Anwendung in der klinischen Routine. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 835-840
5. Lawrence WD, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 2001; 439: 601-603
6. Lebeau A et al: Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In: Manual Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge (Hrsg Sauer HJ), 9. Auflage.W. Zuckschwerdt Verlag: München Wien New York 2003
7. Schwartz GF and Consensus Conference Committee: Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer* 2002; 94: 2542-2551
8. Silverstein MJ et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-1157
9. Silverstein MJ et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1996; 2267-2274
10. Sinn HP et al: Histologische Regression des Mammakarzinoms nach neoadjuvanter Chemotherapie. *Verh Dtsch Ges Path* 1993; 77: 577
11. Tavassoli FA: Pathology of the breast. Stamford, Appleton&Lange 1999.
12. The Consensus Conference Committee: Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997; 80: 1798-1802