

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Pathologie

Pathologie

- **Versionen 2004–2020:**
**Blohmer / Costa / Fehm / Friedrichs / Harbeck / Huober /
Kreipe / Lück / Maass / Schneeweiss/ Sinn / Thomssen / Schmidt**
- **Version 2021:**
Kreipe / Sinn / Kühn

Präanalyse: Fixation

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Minimierung der Zeit bis zur Fixation (kalte Ischämiezeit)	5	D	++
■ Einhaltung einer minimalen Fixationszeit von 6 Stunden zur Gewährleistung einer optimalen Antigenerhaltung	5	D	++
■ Optimale Fixationszeit bei Stanzbiopsien: 6–72 h	5	D	++
■ Optimale Fixationszeit bei Resektaten: 12–72 h	5	D	++
■ Verwendung neutral gepufferter Formalinlösung	5	D	++

Indikationen der Mamma-Zytologie*

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Mamillensekret**
- **Tumor***
- **Zyste**
- **Lymphknoten**

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

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

* Ultraschall gesteuerte Stanzbiopsie empfohlen

Aufarbeitung: Stanzbiopsien (Ultraschall gesteuert / stereotaktisch)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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/PR 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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Die Lamellierung erfolgt senkrecht zur Längsachse (bzw. bei kugeligen Exzidaten senkrecht zur Mamillen-Peripherie-Achse)	5	D	++
■ Systematisches Sampling, mindestens ein Gewebeblock pro cm Resektat	5	D	++
■ Tuschemarkierung der Resektionsränder	5	D	++
■ Makroskopische Dokumentation der Gewebescheiben durch Präparateradiographie, Photodokumentation oder Diagramm	5	D	+

Aufarbeitung: Mastektomie

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sampling der Resektionsränder <ul style="list-style-type: none"> ■ Hautränder tumornah ■ dorsaler Rand ■ weitere Ränder, wenn knapp (< 1 cm) 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Beachtung der Weichgewebsränder bei hautsparender Mastektomie 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sampling von nicht involvierten Quadranten, Haut über Tumor, Mamille und retroareoläre Region 	5	D	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Systematische Probenentnahme bei prophylaktischer Mastektomie (BRCA-1/2 pos. Patienten) 	5	D	++

Aufarbeitung: Sentinel-Lymphknoten

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Vollständige Aufarbeitung am Paraffinschnitt mit Schnittstufen von $\leq 500 \mu\text{m}$**
- **Zytokeratin-Immunhistologie**
 - 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	-

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Sentinelbiopsie beim invasiven Karzinom (anschließender Paraffinschnitt erschwert)			
■ bei klinischer Konsequenz	5	D	+
■ bei nicht zu erwartender Konsequenz	5	D	-
■ Beurteilung der Resektionsränder			
■ wenn makroskopisch < 1 cm	5	D	+
■ wenn makroskopisch > 1 cm	5	D	-
■ Läsion mit einer Größe von ≥ 1 cm, keine Corebiopsie erfolgt	5	D	+
■ Nicht tastbare Läsion oder Läsion < 1 cm	5	D	--
■ Asservierung von unfixiertem Nativgewebe	5	D	+

Befundung: Histologischer Tumortyp

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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 MaCa, Mischtyp
 - **Reine Typen:**
> 90% des Tumors vom speziellen Typ
Beispiel: tubuläres oder kribriformes Ca.

Oxford		
LoE	GR	AGO
3b	C	++

Befundung: Differenzierungsgrad

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

Befundung: Tumorgröße und gesamte Tumorausdehnung

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Invasive Tumorgröße, unter Berücksichtigung des makroskopischen und histologischen Befundes und klinisch-bildgebender Befunde	5	D	++
■ Bei Satellitenherden und Multifokalität zusätzlich Gesamtausdehnung des invasiven Karzinoms	5	D	++
■ Angabe der Ausdehnung der DCIS- oder LCIS-Komponente, wenn extensiv (mehr als das Doppelte der Ausdehnung des invasiven Karzinoms)	5	D	++

Befundung: pTNM

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

pT 1–3: Größter invasiver Tumorherd, nicht Gesamt-ausdehnung,
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.

Oxford

LoE	GR	AGO
5	D	++

Befundung: Beurteilung der Resektionsränder, R-Klassifikation

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Randsituation, makroskopisch Abstand zu allen Rändern und histologisch die nächsten < 1cm untersuchen	5	D	++
▪ Angabe des minimalen histologischen Sicherheitsabstandes und dessen Topographie	5	D	++
▪ R-Klassifikation	5	D	++
R0: Kein Residualtumor			
R1: Histologisch invasives oder nicht invasives Karzinom im Resektionsrand			
RX: Beurteilung des Resektionsrandes nicht möglich (z.B. Tumor in mehreren Teilpräparaten)			

Befundung: Lymphgefäßinvasion

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- 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

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	+/-

- * 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 2021.1D

- 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 Lymphknoten-metastasen. Vorhandensein von pTis ist anzugeben.
- IHC zum Nachweis minimalen Residualtumors (LK)
- Angabe von ypTN-Status nach CTx
- Erneute Bestimmung der Hormonrezeptoren und des HER2-Status am Residualtumor
- Intraoperativer Schnellschnitt (verminderte Sensitivität)
- Tumorregression-Scores: RCB-Score oder Sataloff-Score

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

Zusatzuntersuchungen:

Bestimmung des ER mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- Immunhistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt
- Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 10%)
- Färbeintensität
- 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	+
4	D	-
5	D	+

Low ER+ (1–10%)

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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. 1–10% 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. 1–10% 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 PR mittels IHC

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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

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

Zusätzliche Untersuchungen: Molekulare Bestimmung von ER/PR

- **Bestimmung der Hormonrezeptoren auf Einzelgenebene durch validierte Genexpressions-Testkits**
- **Ausschließliche 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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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)**

Oxford

LoE GR AGO

1a A ++

1a A ++

HER2-Bestimmung: ISH bei IHC 2+

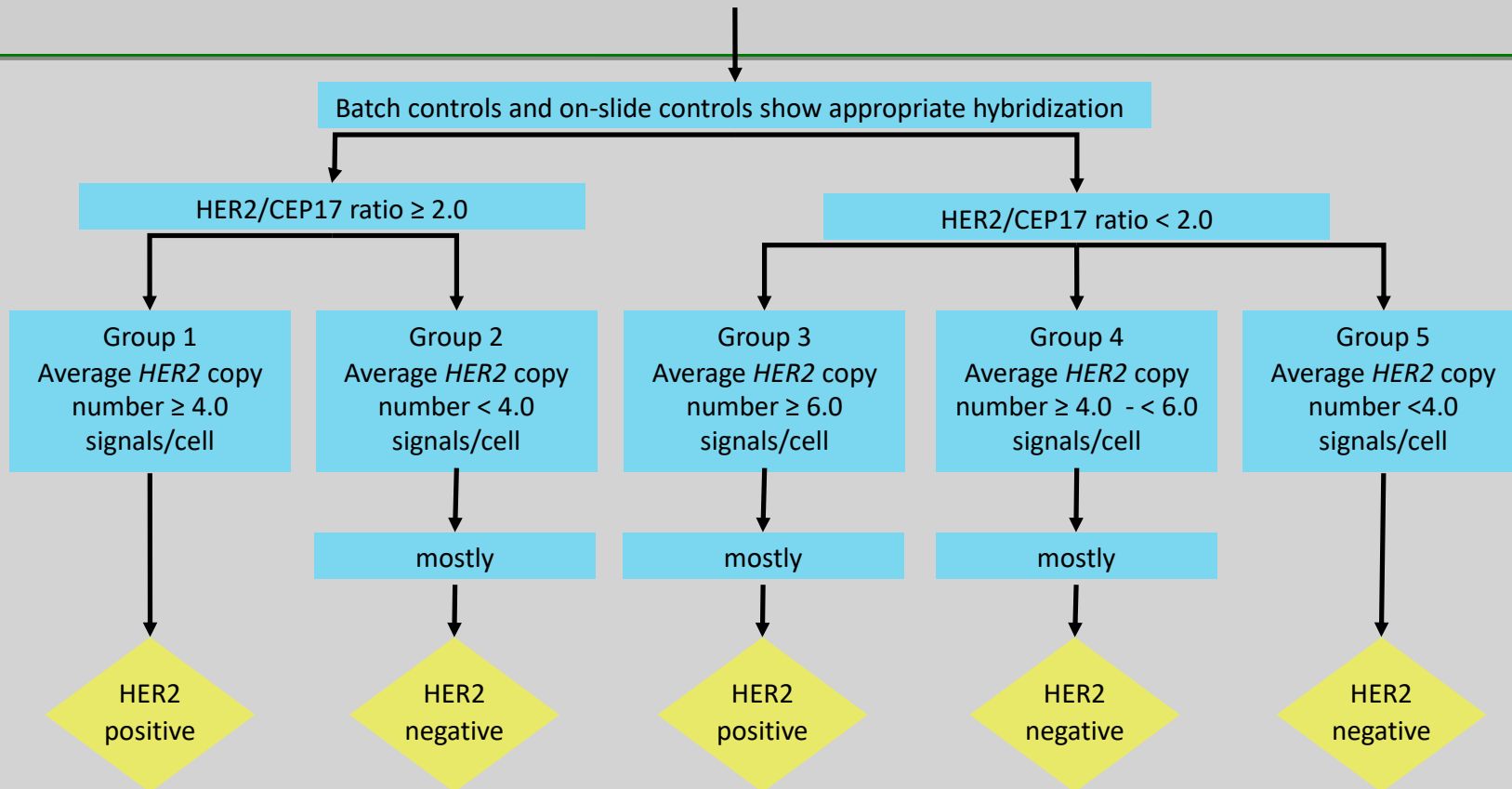
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **Einfärben 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-

Oxford		
LoE	GR	AGO
3a	C	++
3a	D	++

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



HER2 Testing on Core Biopsies

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

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 PR 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 2021.1D

- 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

- **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**
- **Neu-Bestimmung Ki-67 nach Kurzzeit präoperativer (2-4 Wochen) endokriner Induktion (ypTNM trotz Kurzzeit)***

Oxford		
LoE	GR	AGO
5	D	++
2	A	++
5	D	++
5	D	++
5	D	++
5	D	+
1b	B	+

* Siehe Kapitel neoadjuvante Therapie

Prädiktive PD-L1 Bestimmung

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

Immunhistochemischer Nachweis

Immun-Score (IC): Zytoplasmatische Positivität von mindestens 1% des leukozytären Begleitinfiltrates (Lymphozyten, Makrophagen, Plasma- zellen, Granulozyten außerhalb von Abszessen) zur Prädiktion einer **Atezolizumab** Wirksamkeit beim triple negativen metastasierten Mammakarzinom

Primärtumor- oder Metastasengewebe verwendbar

Einsatz von Primärantikörpern äquivalent zur Impassion 130 Studie

Combined positive score (CPS): Zahl positiv markierter Zellen (Tumor, Lymphozyten und Makrophagen) dividiert durch die Tumorzellzahl mal 100 (≥ 10 = positiv) zur Prädiktion einer **Pembrolizumab** Wirksamkeit beim triple negativen Mammakarzinom (durch FDA zugelassen, EMA ausstehend)

Oxford

LoE GR AGO

2 A ++

2 A ++

3 B +

3 B +/-

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 2021.1D

Alteriertes Gen	Therapierelevanz	Genregion	Ausgangsmaterial	Oxford		
				LOE	GR	AGO
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	+