

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	+

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

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

- **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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Immunohistochemischer Nachweis am Paraffinschnitt	1a	A	++
▪ Angabe des Prozentsatzes positiver Tumorzellkerne (positiv bei $\geq 1\%$; niedrig positiv bei $\geq 1\%$ bis 10%)	1a	A	++
▪ Färbeintensität	4	D	+
▪ Ausschließlich Allred Score (0–8), Remmele Score (0–12)	4	D	-
▪ Reevaluation am Exzidat, wenn unklarer Befund an der Stanze oder triple-negativer Tumor	5	D	+

Low ER+ (1–10%)

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

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

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

Guidelines Breast
Version 2021.1D

- **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

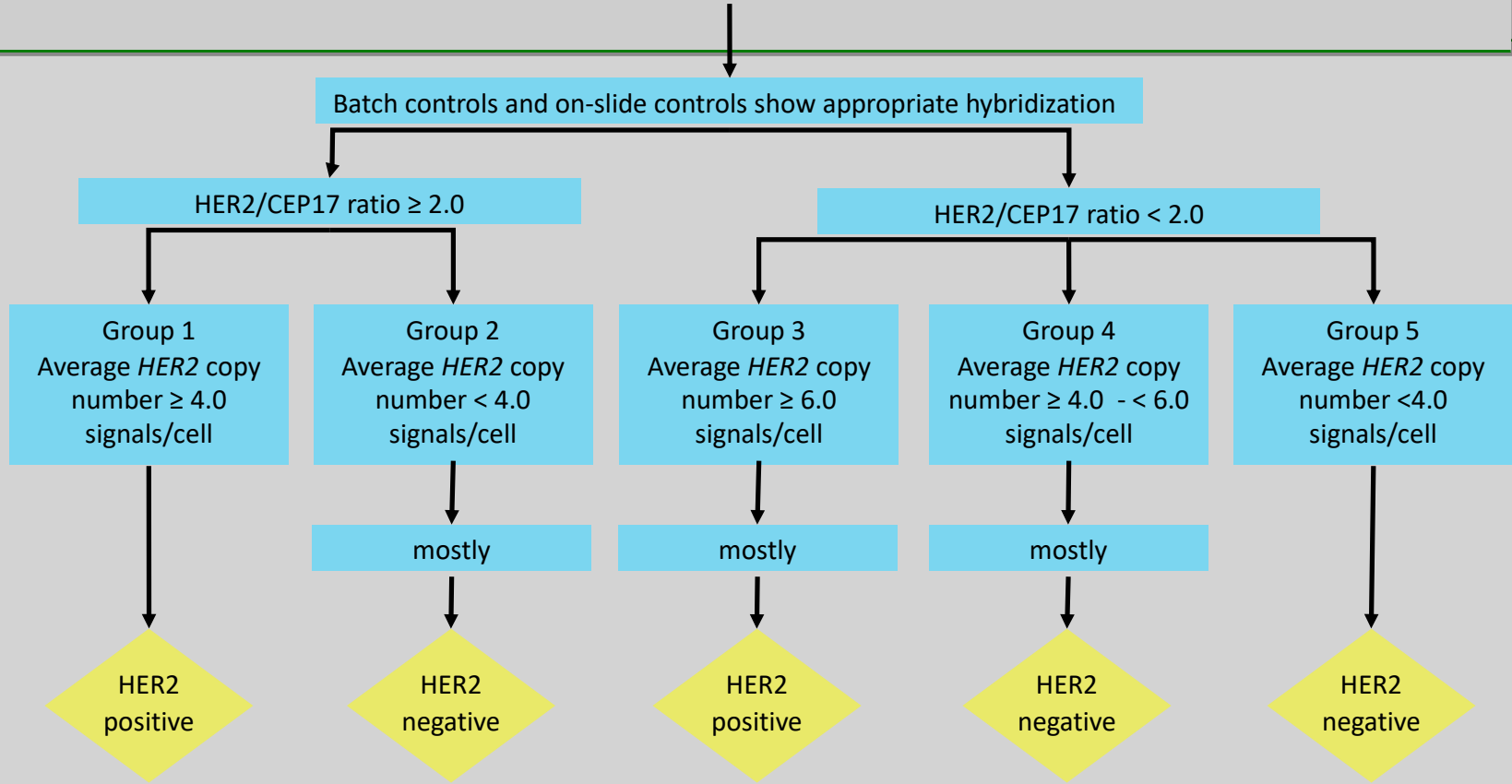
- **Zweifarben In-Situ-Hybridisierung (ISH):**
 - Gruppe 1: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 4.0 -> HER2+
 - Gruppe 2: Ratio ≥ 2.0 und HER2-Signals/Kern < 4.0
-> HER2- (kein Nutzen einer anti-HER2 Therapie)
 - Gruppe 3: Ratio < 2.0 und HER2-Signals/Kern ≥ 6.0
-> HER2+ (Nutzen einer anti-HER2 Therapie 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+

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

 Guidelines Breast
 Version 2021.1D



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

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Auszählung von Zellkernen an der Invasionsfront des Tumors	5	D	++
▪ Semiquantitative Schätzung oder Auszählen an Stanzbiopsaten	2	A	++
▪ Berücksichtigung auch schwach positiver Zellkerne	5	D	++
▪ Angabe des Ki-67 positiver Tumorzellen in Prozent	5	D	++
▪ Etablierung laborinterner Standards und Schwellenwerte	5	D	++
▪ Bildanalyse zur Objektivierung der Ki-67 Auszählung	5	D	+
▪ Neu-Bestimmung Ki-67 nach Kurzzeit präoperativer (2-4 Wochen) endokriner Induktion (ypTNM trotz Kurzzeit)*	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 ($\geq 10 =$ 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	+

Pathologie