

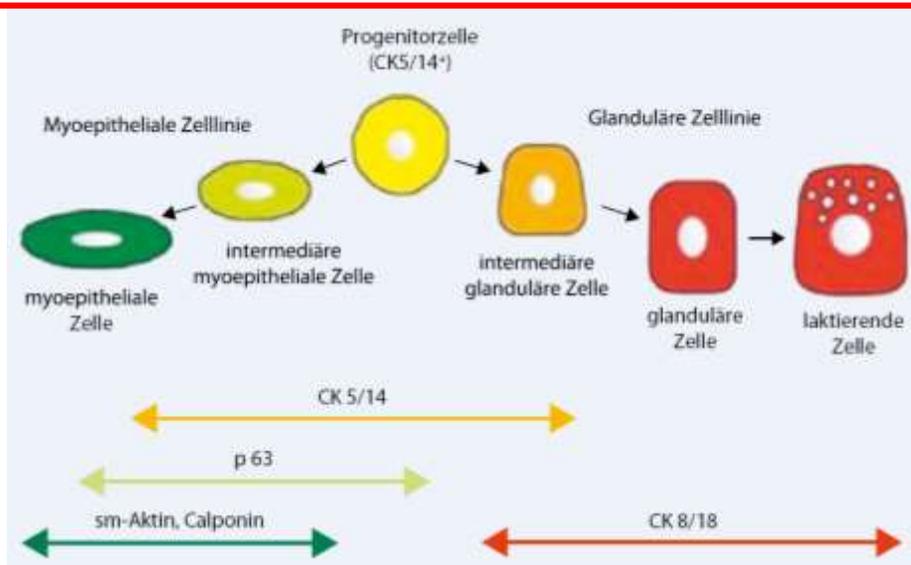
## Pathologie der MAMMA – II.



dr. med. habil. **Andras Kiss**  
Ph.D., D.Sc.

Semmelweis Universität,  
Budapest  
II. Institut für Pathologie

Frühlingsemester  
2017/2018



Pathologie 2009;30:6-12, Böcker W et al

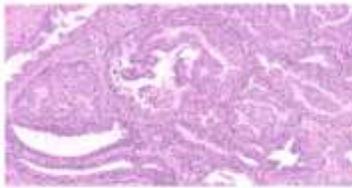


Abb. 28. Duktale Hyperplasie (in Bereich eines primären Papilloms).

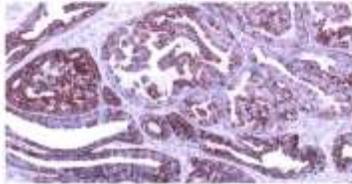


Abb. 29. Duktale Hyperplasie. Typische mosaikartige Verteilung der CK14-positive Kerne (Propagator) (Zell).



Abb. 30. Duktale Hyperplasie. p16 positive Myoepithelien nur als Gangbegrenzung. Myoepithelien sind nicht in der rezentilen Proliferationslebhaft.

	Papillom	Papilläres DCIS	Gekapseltes papilläres Karzinom	Sticht papilläres Karzinom
Architektur	meist plumpe, lob- förmige Papillen	verzweigte, schmale Papillen	verzweigte, schmale Papillen	solche Epithelproliferation mit zarten Papillen
Gedächtnis	heterogon Zellproliferation nicht atypisch, oft mit Mitosen und Hyperplasie	monoton gleichförmige Proliferation, gering atypisch, keine Metaplasie	monoton gleichförmige Proliferation, gering atypisch, keine Metaplasie	monoton gleichförmige Proliferation, gering atypisch, neuroendokrine oder mucosale Differenzierung
Grenzung der Kerne des Epithels	zuflüchtig	anständig auf Papillen	oft anständig auf Papillen	oft strömende Verläufe, parallel zu Papillen
Myoepithel des Papilloms	erhalten, gelegentlich hyperplastisch	fast vollständig	fast vollständig	fast vollständig
Myoepithel des Papilloms	erhalten	weggehend erhalten	weggehend Mittels	weggehend erhalten
Epithel angrenzender Gänge	oft hyperplastisch	oft DCIS	gelegentlich DCIS	gelegentlich DCIS

routinely  
to have  
esthetic,  
alignant.  
suspect  
athology  
within 10  
want to

1 consti-  
sycholo-  
one up  
re are 20  
cer and  
ul iden-  
for deter-  
egree of  
estment.  
st medi-  
by the  
listinctly

isolation. The taboo itself  
sprang from the common  
conception of breast

medical politics. The ground-breaker was  
the 1971 self-help manual *Our Bodies,  
Ourselves* by the Boston Women's  
Health Collective. Written by a group of  
notably "difficult" women, it argued a  
woman's right to be involved in major  
decisions about her body, her health  
and her life.

So aghast was the American medical  
establishment that members of the collec-  
tive were charged with practising  
without a licence – specifically,

**The way it used to be: a  
how-to-do-it illustration from  
an 18th-century medical textbook**

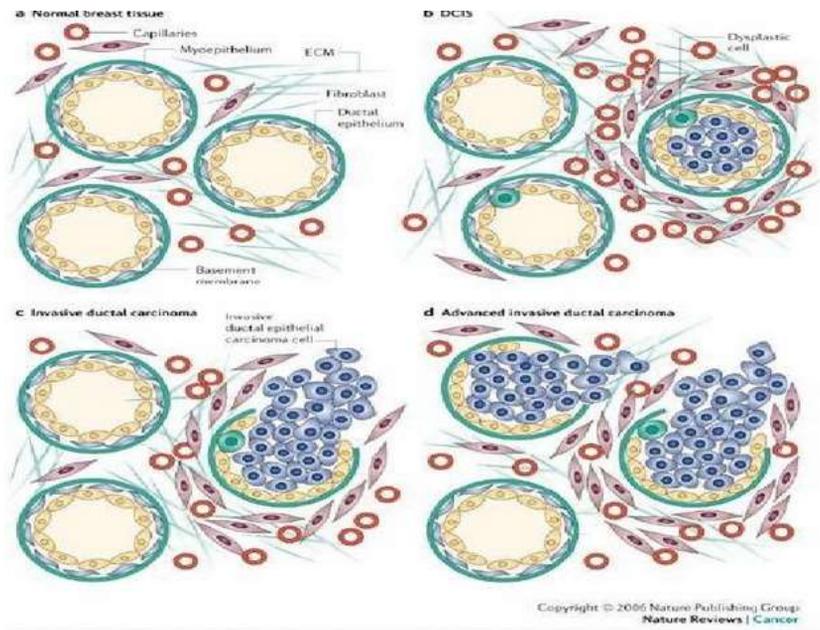
# BÖSARTIGE TUMOREN

- selten mesenchymale: z.B. Hämangiosarkom
- häufigste bösartige Mammatumoren sind Tumoren der Brustdrüse

## MAMMAKARZINOM !!!!

steht an erster Stelle in den malignen Tumoren der FRAU !!!

- es gibt auch der Brustkrebs des Mannes: **Carcinoma virile** mit einer schlechteren Prognose



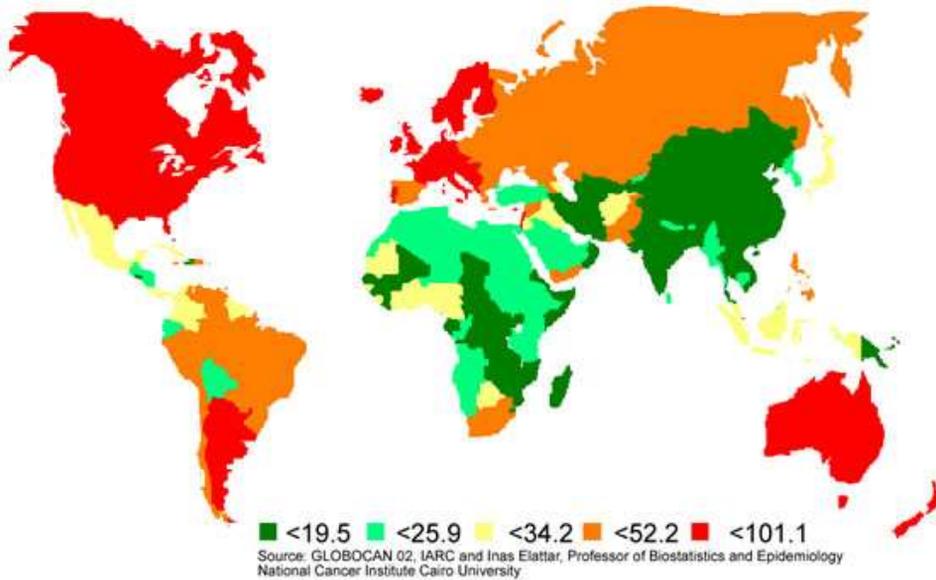
# Inzidenz des Brustkrebs

Figure 1.2: Breast Cancer (C50), World Age-Standardised Incidence and Mortality Rates, World Regions, 2008 Estimates



[info.cancerresearchuk.org](http://info.cancerresearchuk.org)

Breast Cancer Age-Standardized Incidence Rate Per 100,000



# BRUSTKREBS

Alter: 30-90 Jahre

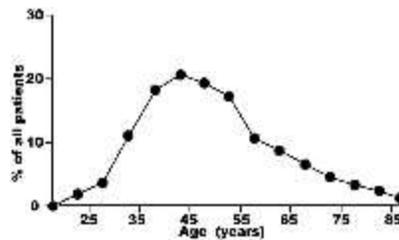
USA: (1989) 142.000 neue Falle und 43.000  
Todesfalle

In 1999: 200.000 neue Falle !!!

Heute: 1 aus 8 Frauen ist betroffen

In 2007: 41 000 Todesfalle in der USA

Perzent aller Todesfallen der Frauen zurückführbar zu Brustkrebs



[www.mindfully.org/Health/Breast-Cancer-ABCsfig05\\_02.jpg](http://www.mindfully.org/Health/Breast-Cancer-ABCsfig05_02.jpg)

BMJ 2000;321:624-628

K McPherson, C M Steel, J M Dixon

„ With **1 million new cases in the world each year**, breast cancer is the **commonest malignancy in women** and comprises **18% of all female cancers**. In the United Kingdom, the disease is the single commonest cause of death among women aged 40-50, accounting for about a fifth of all deaths in this age group. There are more than 14 000 deaths each year, and the incidence is increasing particularly among women aged 50-64, probably because of breast screening in this age group. ”

## BÖSARTIGE TUMOREN

---

### RISIKOFAKTOREN - 1.

- **Östrogene** ( frühe Menarche, späte Menopause, exogene Östrogenzufuhr ( nicht die nicht östrogenbetonte “Pille” )
- **Adipositas**, fettreiche Ernährung ( ungesättigte Fettsäure )
- **heterozyklische aromatische Amine** (Hamburger, Barbecue - Grill ? )

# BÖSARTIGE TUMOREN

---

## RISIKOFAKTOREN -2.

- **Kinderlosigkeit**
- **besonders frühe oder späte erste Schwangerschaft**
- **höheres Lebensalter (70 % der Patientinnen sind über 50 Lebensjahr)**
- **Ethnische Faktoren - das unterschiedliche Risiko der Rassen scheint eher ernährungsbedingt zu sein**

# BÖSARTIGE TUMOREN

---

## LOKALIZATION

- **Hälfte der Mammakarzinomen ist in dem oberen äusseren Quadranten lokalisiert!!!**

### Histologischer Abgang

- **maligne Tumoren der Milchgänge:**  
**duktales Karzinom**
- **maligne Tumoren der Drüsenläppchen:**  
**lobuläres Karzinom**

# BÖSARTIGE TUMOREN

---

nach Tumor-Stroma-Verhältnis:

- **carcinoma solidum simplex**  
ausgewogenes Verhältnis
- **szirrhöses Karzinom**  
Stromaüberschuss

## INVASIVITÄT

- IN SITU -
- INVASIVES KARZINOM

## HISTOLOGISCHE LOKALIZATION

85 % DUKTALES

15 % LOBULÄRES

## RISIKO FAKTOREN

---

Brustkrebs der Mutter oder Schwester

(↑wenn premenopausal oder bilateral)

Keine Gravidität oder später als 35 Jahre

Frühe Menarche (vor Alter 12)

Spätes Menopausa (nach Alter 50)

Fibrocystische Krankheit mit Papillomatose oder atypische Epitheliose

Endometriales Karzinom

Karzinom der kontralateralen Brust

Weisse (Kaukazische) Rasse

Hormon Substitution Therapie

Alkoholismus

## When to do BSE

- Menstruating women - 5 to 7 days after the beginning of their period
- Menopausal women - same date each month
- Pregnant women - same date each month
- Takes about 10 minutes
- Perform BSE at least once a month
- Examine all breast tissue



1. Examine your breasts in the shower



2. Examine your breasts in the mirror with your arms down, up, and on your hips



3. Stand and press your fingers on your breast, moving around the breast in a circular direction



4. Lie down and repeat step 3.



5. Squeeze your nipples to check for discharge. Check under the nipple last.



## Breast self-exam



## Breast Self-Examination



1. Lie down and put your left arm under your head. Use your right hand to examine your left breast. With your 3 middle fingers feel more gently to avoid discomfort under the armpit breast, checking for any lumps, hard lumps, or thickening. Use different levels of pressure - light, medium, and firm - over each spot on your breast. Check the whole breast, from your armpits to above your breast bone to the rib below your breast. Switch sides and repeat on the other breast.



2. Look at your breasts while standing in front of a mirror with your hands on your hips. Look for lumps, new differences in size and shape, and swelling or dimpling of the skin.



3. Press on your arms, then the other, so you can check under your arms for lumps.

4. Gently the nipple of each breast gently between your thumb and index finger. Press to your fingertips; you might see any discharge or fluid from the nipple or any bumps or changes in your breast.

## Sichere und wahrscheinliche risikofaktoren des Brustkrebs

Factor	Relative risk	High risk group
Age	>10	Elderly
Geographical location	5	Developed country
Age at menarche	3	Menarche before age 11
Age at menopause	2	Menopause after age 54
Age at first full pregnancy	3	First child in early 40s
Family history	2	Breast cancer in first degree relative when young
Previous benign disease	4-5	Atypical hyperplasia
Cancer in other breast	>4	
Socioeconomic group	2	Groups I and II
Diet	1.5	High intake of saturated fat
<b>Body weight:</b>		
Premenopausal	0.7	Body mass index >35
Postmenopausal	2	Body mass index >35
Alcohol consumption	1.3	Excessive intake
Exposure to ionising radiation	3	Abnormal exposure in young females after age 10
<b>Taking exogenous hormones:</b>		
Oral contraceptives	1.24	Current use
Hormone replacement therapy	1.35	Use for 10 years
Diethylstilbestrol	2	Use during pregnancy

Die **nicht-proliferative Lasionen** (nicht assoziiert mit Wachstum des Brustgewebes) **scheinen das Brustkrebs-Risiko nicht beeinflussen. (Wenn überhaupt, es passiert in ganz geringer Anzahl)**

---

Die sind die folgende:

*Fibrose*

*Zysten*

*Milde Hyperplasie*

*Adenose (nicht-sklerosierende)*

*einfaches Fibroadenom*

*phyllodes Tumor (gutartig)*

*Einzelnes Papillom*

*fattige Nekrose*

*Mastitis*

*Duktus Ektasie*

*gutartige Tumoren (Lipom, Hamartom, Hemangiom, Neurofibrom)*

kein RISIKO

Die **proliferative Lasionen ohne Atypie** (die mit exzessivem Wachstum der dukturen oder lobularen Zellen des Brustgewebes einhergehen) scheinen das Risiko der Frauen für Brustkrebs leichtmassig zu erhöhen (**1 bis 2-mal des normales Risiko**). Dies sind die folgende:

---

*Gewöhnliche dukture Hyperplasie (ohne Atypie)*

*komplex Fibroadenoma*

*Sklerosierende Adenose*

*mehrere Papillome oder Papillomatose*

*Radial Scar (Narbe)*

minimales Risiko  
Anstieg

Die **proliferative Läsionen mit Atypie** (die einem exzessiven Wachstum der duktaalen und lobulären Zellen des Brustgewebes einhergehen und die Zellen scheinen nicht mehr normal zu sein) haben **stronger Effekt an Brustkrebs-Risiko, erhöhen das Risiko 4 bis 5 mal höher als normal**. Die sind die folgende:

---

**atypische duktaale Hyperplasie (ADH)**  
**atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)**

deutlicher Risiko-  
Anstieg

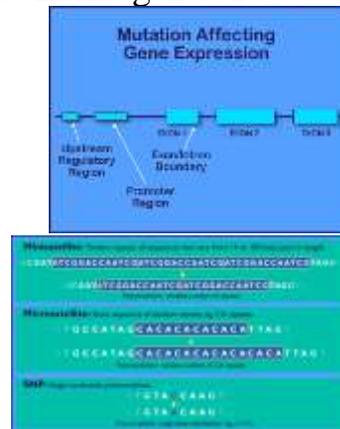
### Family history and relative risk of BC

No close relative with breast cancer	1.0
One close relative with BC	1.5-2.0
Two close relatives with BC	5.0
Close relative with bilateral postmenopausal BC	10
Close relative with bilateral premenopausal BC	20

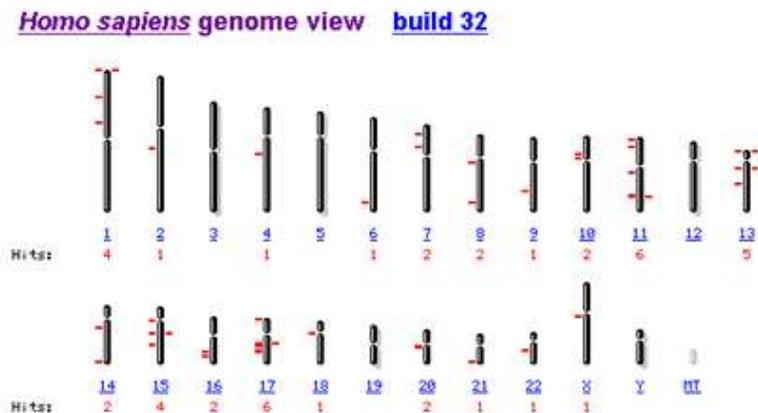


# Genetik des Brustkrebs

- Genetische Veränderungen: viele Gene sind verdächtig eine Rolle in der Brust Karziogenese zu spielen
- Mechanismen
  - Loss of heterozygosity (LOH)
  - Mikrosatellit Instabilität
  - Mutationen
  - Translokationen
  - Epigenetische Veränderungen



## Betroffene Chromosomen in Brustkrebs



**Needle biopsy:**  
A needle is used to draw sample fluid and tissue from a lump to be studied

**Clinical breast exam**

- Mammogram - to check breast tissue

**Other tests**

- Computer-aided detection (CAD)
- Digital mammography
- Magnetic resonance imaging (MRI)
- Breast ultrasound (ultrasonography)

**Experimental procedures**

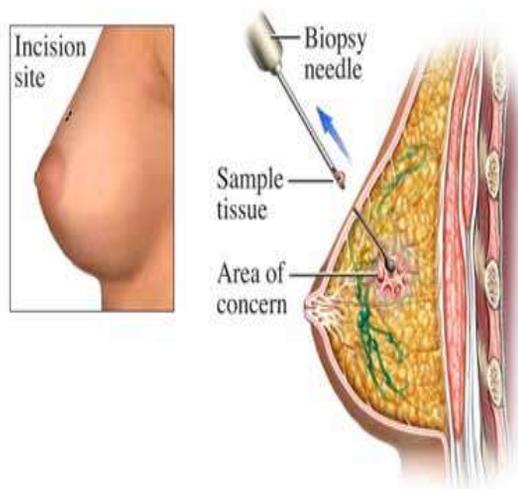
- Ductal lavage
- Molecular breast imaging (MBI)

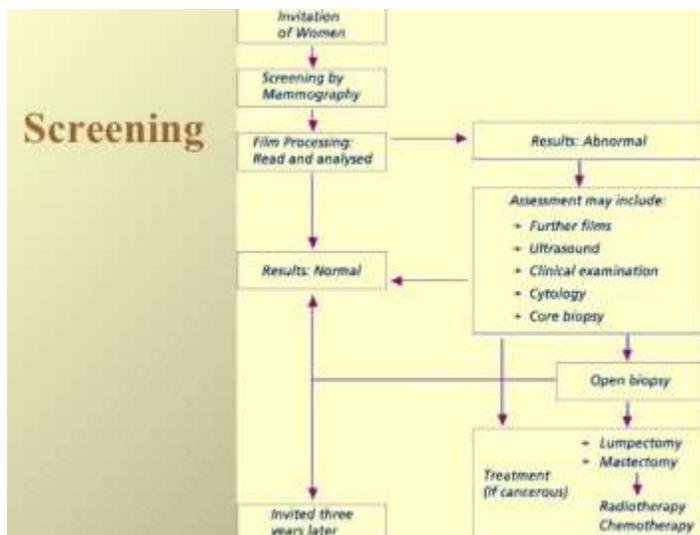
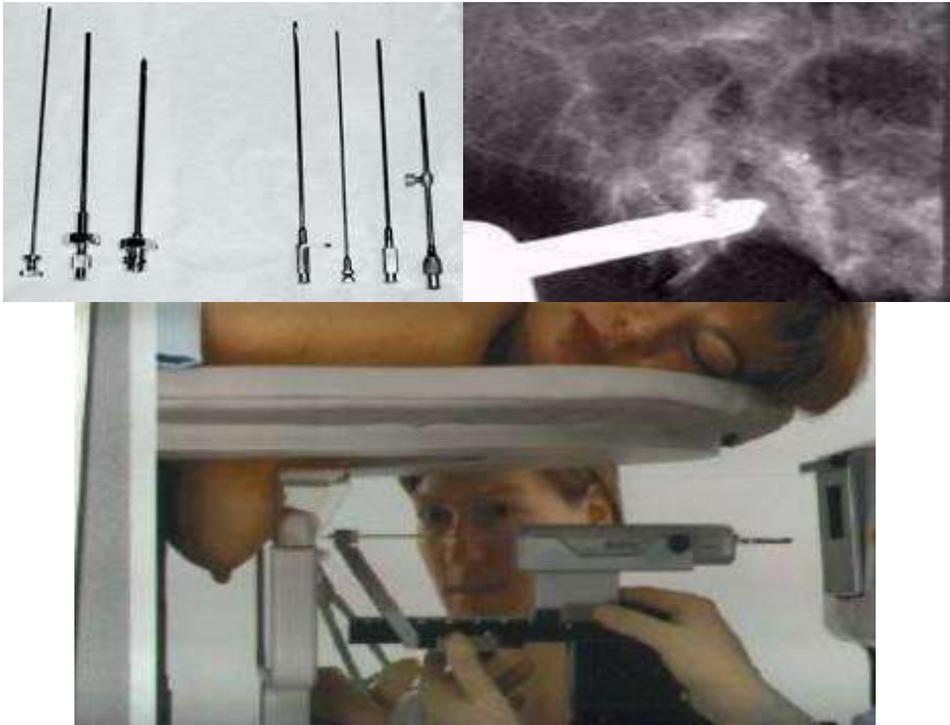
**Mammogram**

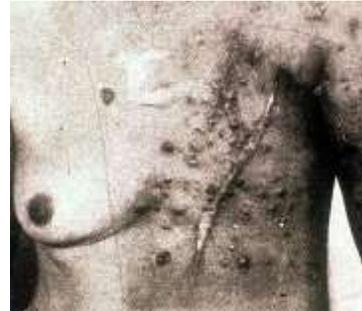
**Breast Ultrasound**

**Digital mammography**

## Früherkennung







## Brust Karzinom

### In situ

#### **DUKTALES, DCIS, DIN**

- *Klassifikation No1*  
nukleares Grade 1,2,3
- *Klassifikation No2*  
Van Nuys 1,2,3
- *Klassifikation No3*  
Komedo, cribriform,  
solid, micropapillar, usw.

#### **LOBULAR, LCIS, LIN**

### Invasiv

#### **Invasives duktales NOS/NST**

#### **Spezial Type**

- tubular
- mucinös
- medullar
- papillar
- micropapillar
- sekretorisch....uzw.

#### **Invasives lobulares**

- klassisches
- solides
- alveolares
- pleiomorphes

#### **gemischte Karzinome**

## BÖSARTIGE TUMOREN

---

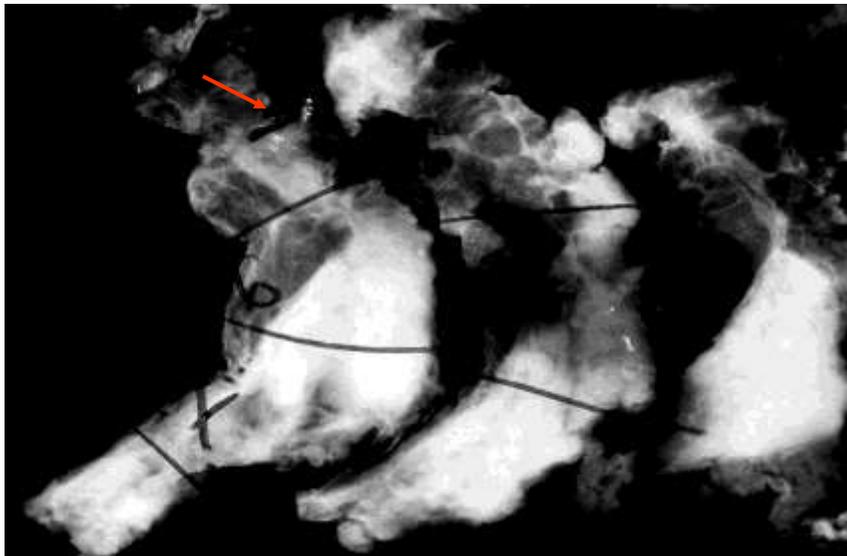
- **Mikroverkalkungen !!!**  
- DD: Mastopathie

### SONDERFORM:

#### Inflammatorisches Mammakarzinom

- lymphangiosis carcinomatosa
- lymphogene Ausbreitung in Mamillenbereich
- DD: Mastitis

Bei nicht puerperalen Mastitis muss ein Mammakarzinom ausgeschlossen werden !!!



Präparat – Spezimen-mammografische Aufnahme Mikrokalzifikation

## BÖSARTIGE TUMOREN - in situ

---

- **Duktales Carcinoma in situ DCIS !!!**

**Minimal invasives DCIS: Invasion weniger als 1 mm!**

**Intraduktales Karzinom !!**

Es wächst innerhalb der Milchganglumina,  
solider, papilläres oder drüsenähnliches  
Wachstum

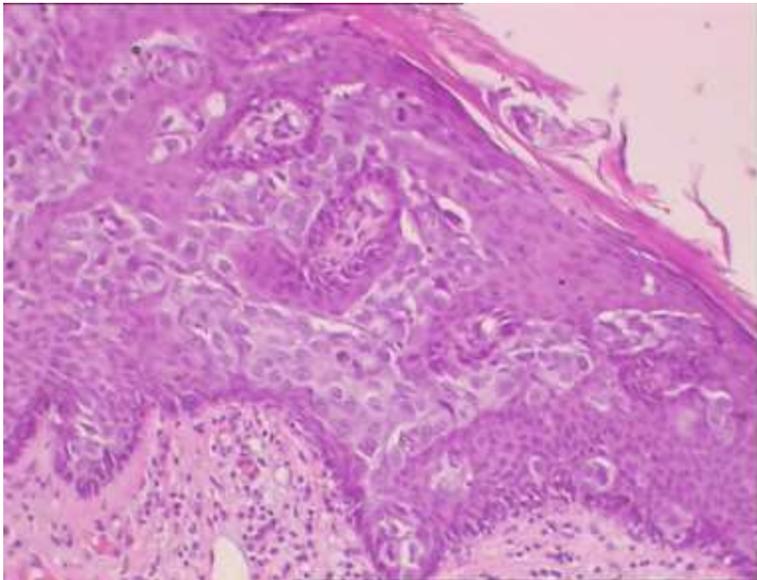
- **Mit zentraler Nekrose:  
KOMEDOKARZINOM**

**Karzinomen die die Haut infiltrieren und haben  
eine ekzemartige chronische Erscheinung**

- **PAGET-KARZINOM**



## Paget Karzinom



## BÖSARTIGE TUMOREN

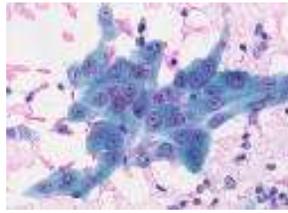
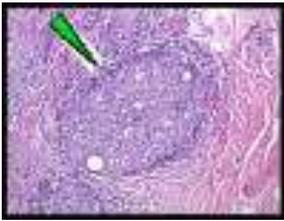
---

- **Lobuläres Carcinoma in situ LCIS !!!**  
**Lobuläre Neoplasie !!**

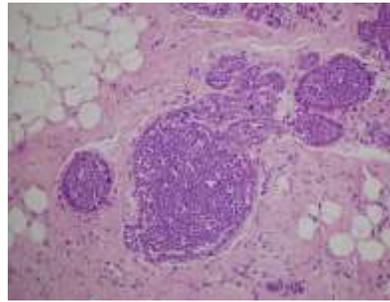
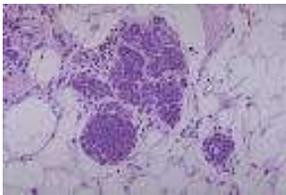
**Solide Wucherungen mit Atypie, die Zellen füllen die Azini eines oder mehreren Läppchen aus**

**Es kann multizentrisch sein !! In ~ 30 % der Fällen kontralateraler Befall !! In ~ 20 Jahren gehen etwa 30 % der LCIS in invasives lobuläres Karzinom über.**

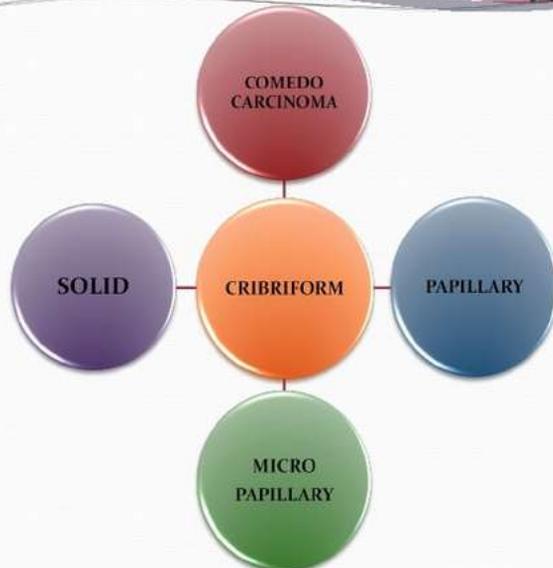
## DCIS



## LCIS

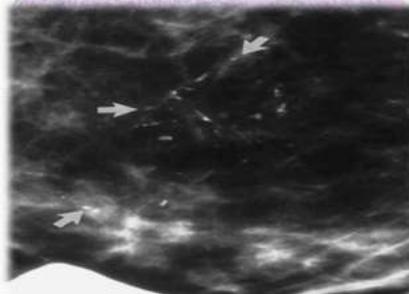
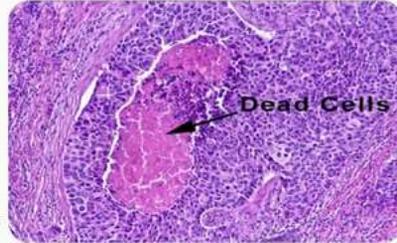


## DCIS – 5 Architectural subtypes



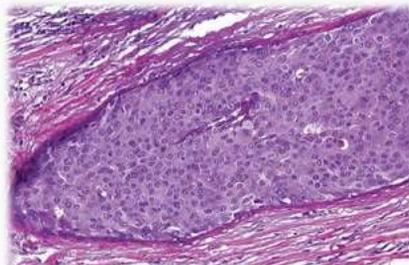
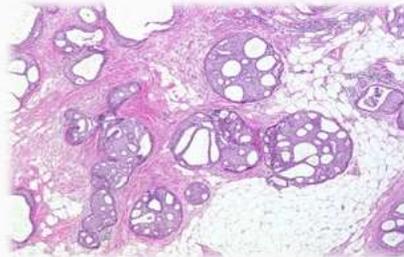
## Comedocarcinoma

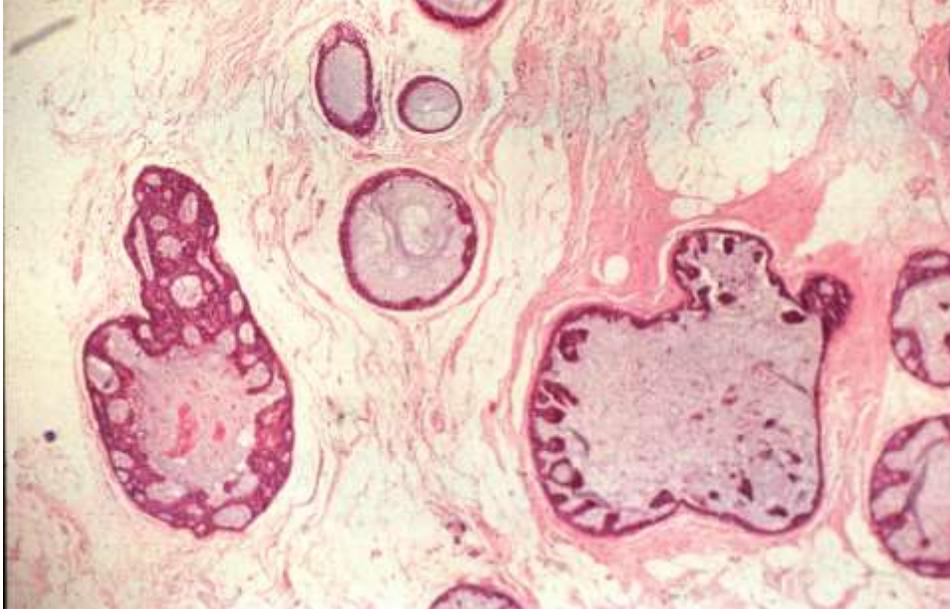
- Solid sheets of pleomorphic cells with high grade hyperchromatic nuclei.
- Areas of central necrosis +nt.
- Necrotic cell membranes – calcify → clusters/linear & branching microcalcifications on mammography.
- Periductal concentric fibrosis & chronic inflammation.
- Extensive lesions – palpable as vague nodularity.



## Noncomedo DCIS

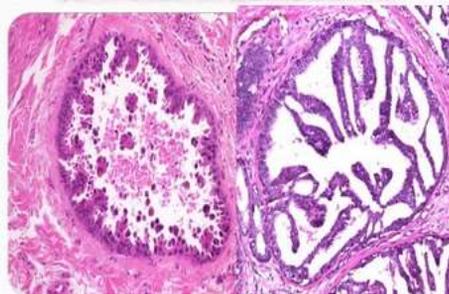
- Monomorphic cell population – nuclear grades → low to high.
- **CRIBRIFORM DCIS**
  - Intra-epithelial spaces – evenly distributed, regular in shape.
  - **COOKIE CUTTER – LIKE**
- **SOLID DCIS**
  - Completely fills the involved spaces.

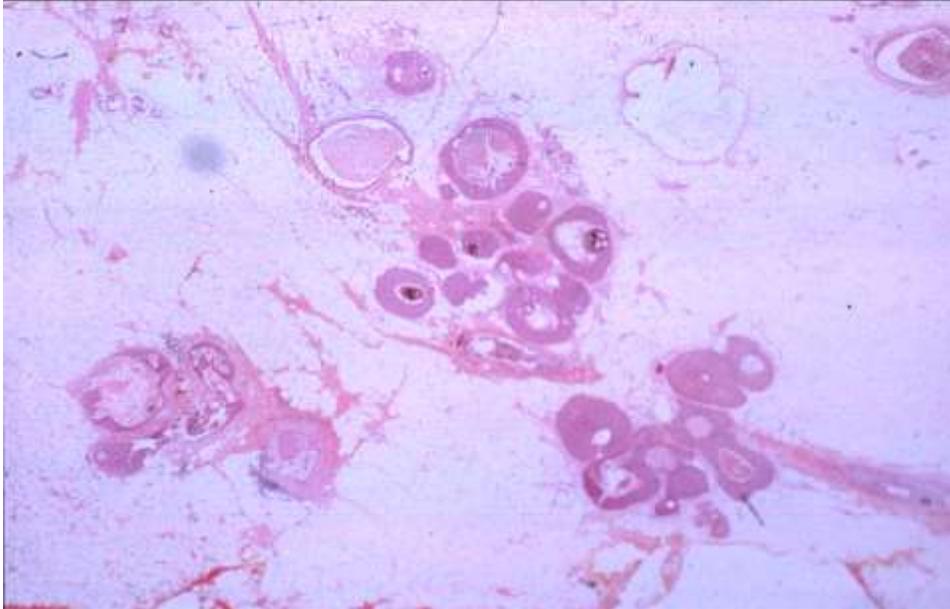




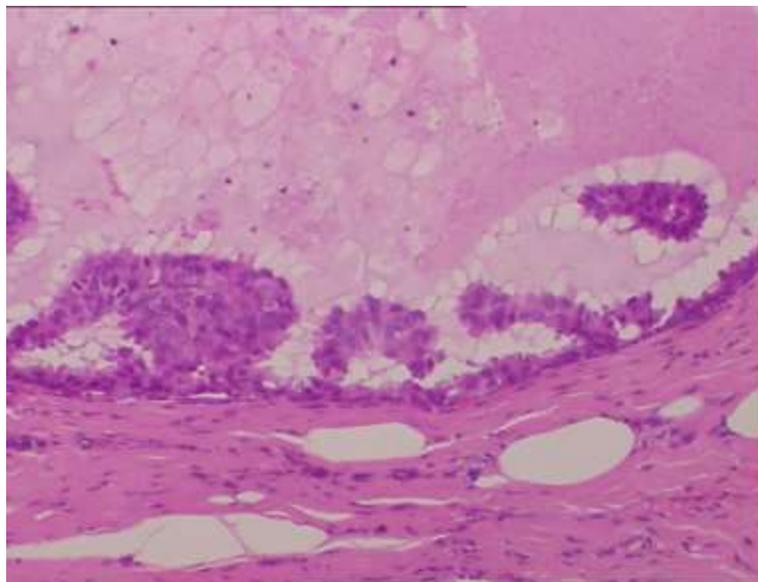
## Noncomedo DCIS

- **PAPILLARY DCIS**
  - Grows into spaces along fibrovascular cores → lack myoepithelial cell layer.
- **MICROPAPILLARY DCIS**
  - Bulbous protrusions without a fibrovascular core arranged in complex intraductal patterns.
  - Calcifications – assoc. with necrosis/form on intraluminal secretions.

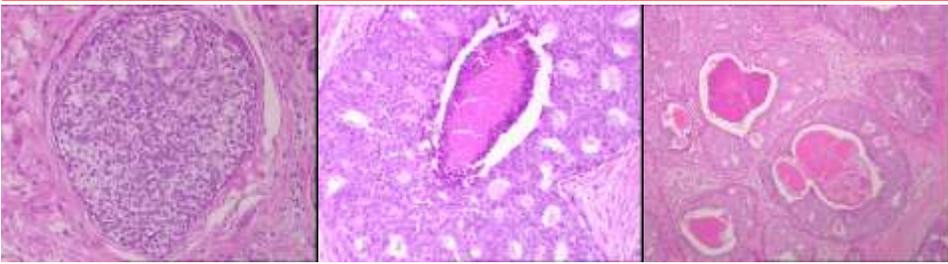




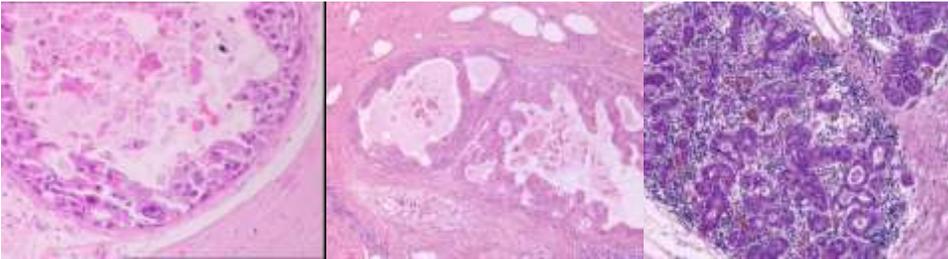
### Mikropapilläres DCIS



## DCIS is eine heterogene Gruppe

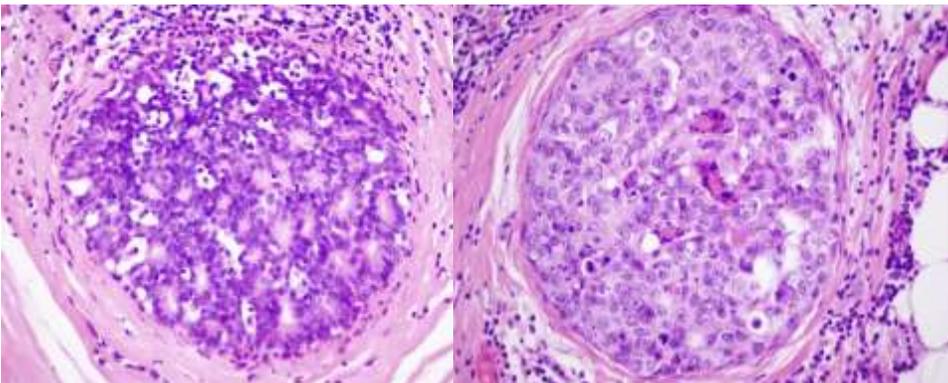


'DCIS is a small but critical part of the breast cancer puzzle' M.Silverstein



DCIS ist kein obligates Prekursor des invasiven Brustkarzinoms  
*Farabegoli et al J Pathol 196:280-286, 2002*

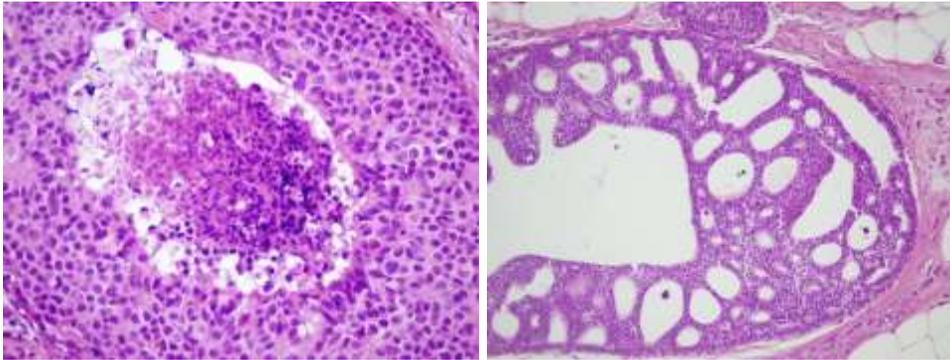
Nuklear Grade: niedrig (low), intermediar,  
hoch (high)



Niedrige nukleares Grade

Hoches nukleares Grade

## Comedo Nekrose: ja oder nein



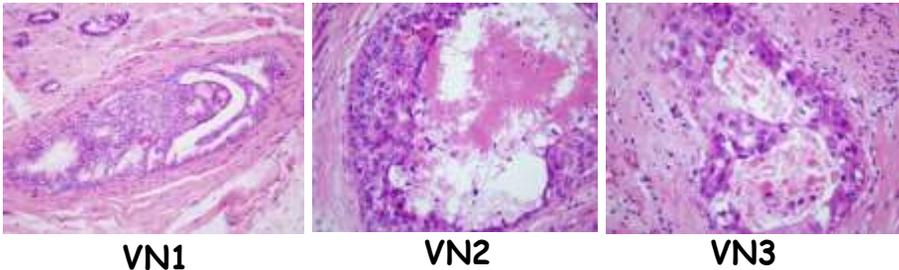
### DCIS Grade - Roland Holland

	Nuclei	Mitoses	Necrosis	Polarisation
HIGH GRADE	pleomorphic, irregular, large nucleoli, coarse chromatin	often seen	central, comedo, amorph calcif +	absent
INTERMEDIATE G.	mild-moderate pleomorphism, nucleoli evident fine to coarse chromatin	occasional	variable, calcif. lamin. or amorph	moderate
LOW GRADE	monomorphic, regular, fine fine chromatin	rare	absent/rare laminated calcif.	marked

## DCIS Grade - Van Nuys

---

- Nicht-high Grade Kerne, keine Nekrose
- Nicht-high Grade Kerne, Nekrose ist anwesend
- High grade Kerne, Nekrose ja/nein



## Van Nuys Prognostisches Index

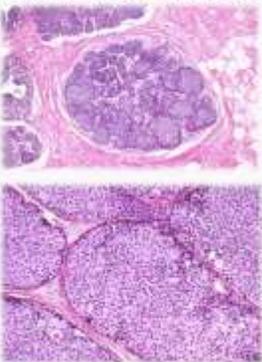
---

VN grade	1	2	3
Grösse	16mm	16-40mm	>40mm
Abstand <small>(Distance)</small>	>10mm	1-10mm	<1mm
Alter	>60	40-60	<40
<b>SCORE</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Minimum Score: 4    Maximum Score 12  
Korreliert mit der Prognose und hilft die passende  
Therapie auszuwählen

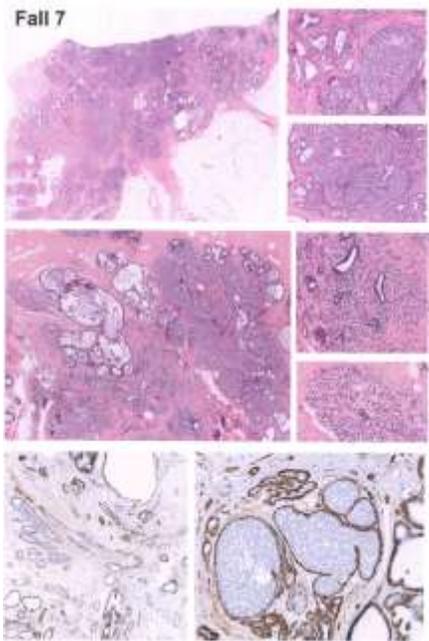
### LOBULAR CARCINOMA IN SITU - MORPHOLOGY

- Dyscohesive round cells with oval or round nuclei and small nucleoli. Absence of atypia, pleomorphism, mitotic activity, necrosis.
- Involved acini - recognizable as lobules.
- Mucin-positive signet-ring cells.
- ER and PR +ve.



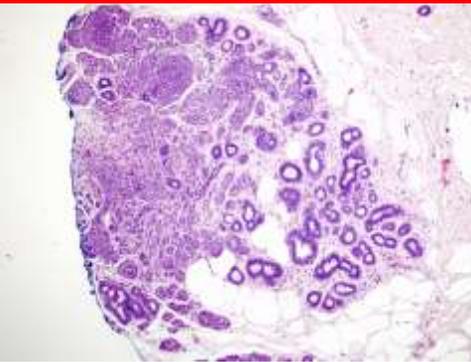
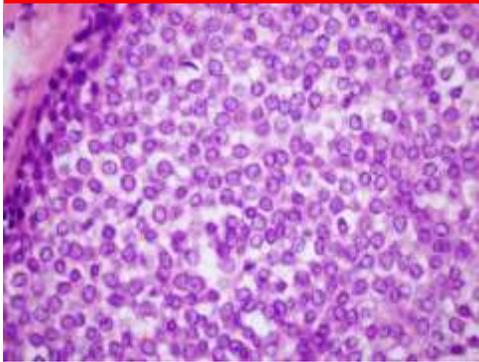
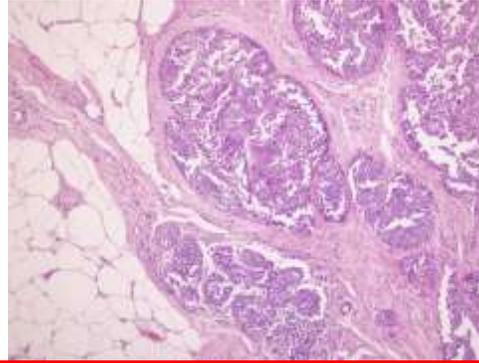
### LOBULAR CARCINOMA IN SITU

- Invasive carcinoma → 1% per year.
- Both breasts - increased risk. Risk - slightly higher in the ipsilateral breast.
- Invasive carcinomas - lobular type.
- Treatment:
  - 1) Bilateral prophylactic mastectomy.
  - 2) Tamoxifen.
  - 3) Close clinical follow-up.
  - 4) Mammographic screening.

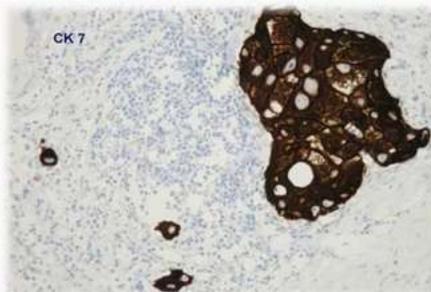
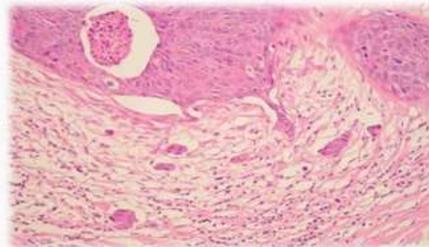
Lobulares Carcinoma *in situ* in einer komplexen sklerosierten Lasion

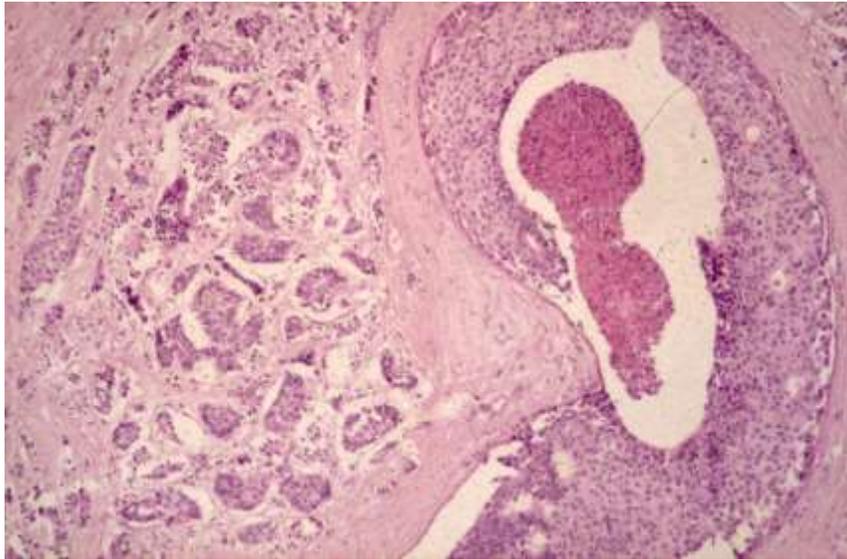
In situ lobulares Karzinom  
WHO: lobulare  
intraepitheliale Neoplasie  
LN1 - 3. LN3=LCIS



## DCIS WITH MICROINVASION

- Area of invasion through BM → stroma - > 0.1 cm.
- Assoc. with comedocarcinoma.
- Few microinvasion foci → prognosis similar to DCIS.





Mikroinvasives DCIS

---

### MANNLICHE BRUST

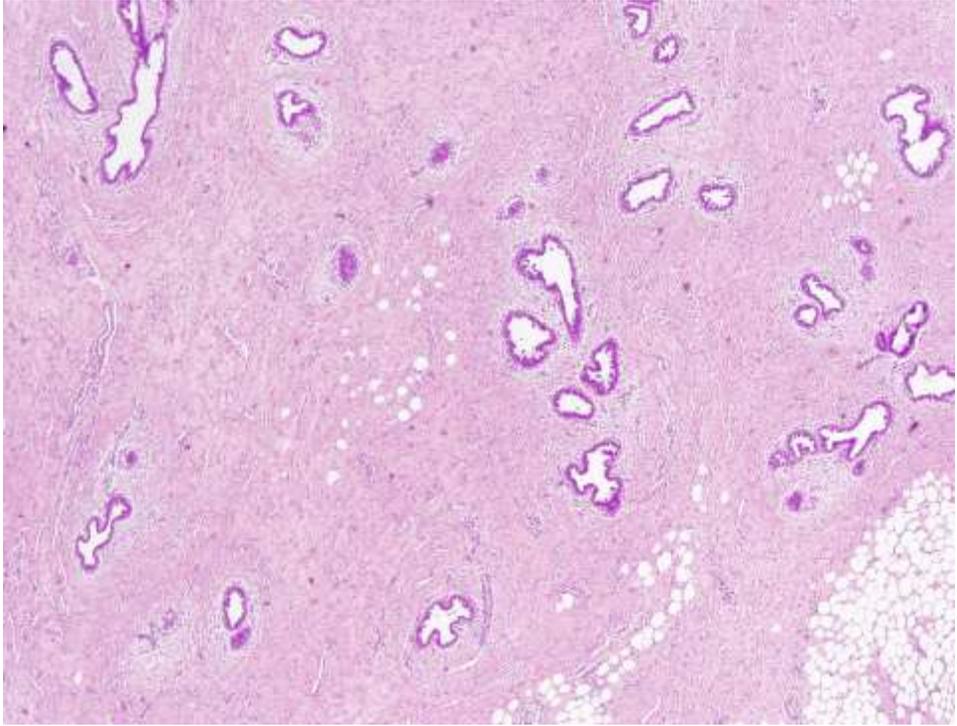
#### GYNECOMASTIE

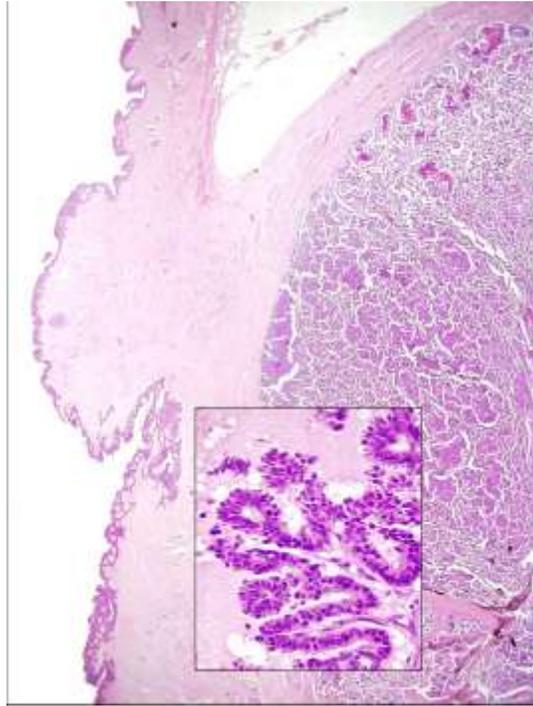
- Pubertät
- Leberzirrhose
- Hormon produzierende testikuläre Tumoren
- Lungenkarzinom: paraneoplastisch
- Prostata Karzinom nach der Therapie
- Idiopathisch

#### MANNLICHER BRUSTKREBS

sekten, Prognose ist ungünstig







Tab. 1: Die aktuelle WHO-Klassifikation der invasiven Blasenkarzinome (Lakhan et al., 2012)

Histologischer Typ	ICD-O Code
<ul style="list-style-type: none"> <li>Invasives Karzinom, kein spezifizierter Typ (NBT)           <ul style="list-style-type: none"> <li>Plattenepithelkarzinom</li> <li>Karzinom mit nicht-epitheligen Eigenschaften</li> <li>Karzinom mit nicht-epitheligen Eigenschaften</li> <li>Karzinom mit nicht-epitheligen Eigenschaften</li> </ul> </li> </ul>	8030/1 8030/2 8030/3 8030/4
<ul style="list-style-type: none"> <li>Invasives epitheliales Karzinom           <ul style="list-style-type: none"> <li>Klassisches epitheliales Karzinom</li> <li>Solidus epitheliales Karzinom</li> <li>Arabisches epitheliales Karzinom</li> <li>Epitheliales epitheliales Karzinom</li> <li>Tubulopapilläres Karzinom</li> <li>Geschichtetes epitheliales Karzinom</li> </ul> </li> </ul>	8010/1 8010/2 8010/3 8010/4 8010/5 8010/6
<ul style="list-style-type: none"> <li>Invasives Karzinom           <ul style="list-style-type: none"> <li>Basophilisches Karzinom</li> <li>Mucinoses Karzinom</li> <li>Karzinom mit medullären Eigenschaften               <ul style="list-style-type: none"> <li>Medulläres Karzinom</li> <li>Aggregates epitheliales Karzinom</li> <li>Invasives Karzinom mit medullären Eigenschaften</li> </ul> </li> <li>Karzinom mit epitheliale Differenzierung</li> <li>Karzinom mit schleimig-zelliger Differenzierung</li> </ul> </li> </ul>	8020/1 8020/2 8020/3 8020/4 8020/5 8020/6 8020/7 8020/8 8020/9 8020/10 8020/11 8020/12 8020/13 8020/14 8020/15 8020/16
<ul style="list-style-type: none"> <li>Invasives mit Glanduläres Karzinom           <ul style="list-style-type: none"> <li>Medulläres Karzinom, kein spezifizierter Typ               <ul style="list-style-type: none"> <li>Low-grade adenokarzinom Karzinom</li> <li>Fibrinöse ähnliches metaplastisches Karzinom</li> <li>Medulläres Karzinom</li> <li>Medulläres Karzinom</li> <li>Medulläres Karzinom</li> <li>Medulläres Karzinom mit mesenchymale Differenzierung                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Chondroide Differenzierung</li> <li>Ossäre Differenzierung</li> <li>Andere mesenchymale Differenzierung</li> </ul> </li> <li>Glanduläres epitheliales mesenchymales Karzinom</li> <li>Myoepitheliales Karzinom</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	8031/1 8031/2 8031/3 8031/4 8031/5 8031/6 8031/7 8031/8 8031/9 8031/10 8031/11 8031/12 8031/13 8031/14 8031/15 8031/16 8031/17 8031/18 8031/19 8031/20 8031/21 8031/22 8031/23 8031/24 8031/25 8031/26 8031/27 8031/28 8031/29 8031/30 8031/31 8031/32 8031/33 8031/34 8031/35 8031/36 8031/37 8031/38 8031/39 8031/40 8031/41 8031/42 8031/43 8031/44 8031/45 8031/46 8031/47 8031/48 8031/49 8031/50 8031/51 8031/52 8031/53 8031/54 8031/55 8031/56 8031/57 8031/58 8031/59 8031/60 8031/61 8031/62 8031/63 8031/64 8031/65 8031/66 8031/67 8031/68 8031/69 8031/70 8031/71 8031/72 8031/73 8031/74 8031/75 8031/76 8031/77 8031/78 8031/79 8031/80 8031/81 8031/82 8031/83 8031/84 8031/85 8031/86 8031/87 8031/88 8031/89 8031/90 8031/91 8031/92 8031/93 8031/94 8031/95 8031/96 8031/97 8031/98 8031/99
<ul style="list-style-type: none"> <li>Basales Typen           <ul style="list-style-type: none"> <li>Karzinom mit Transitionales Eigenschaften               <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuroendokrines Karzinom, gut differenziert</li> <li>Neuroendokrines Karzinom, schlecht differenziert (papilläres Karzinom)</li> <li>Karzinom mit neuroendokrinen Differenzierung</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	8040/1 8040/2 8040/3 8040/4 8040/5 8040/6 8040/7 8040/8 8040/9 8040/10 8040/11 8040/12 8040/13 8040/14 8040/15 8040/16 8040/17 8040/18 8040/19 8040/20 8040/21 8040/22 8040/23 8040/24 8040/25 8040/26 8040/27 8040/28 8040/29 8040/30 8040/31 8040/32 8040/33 8040/34 8040/35 8040/36 8040/37 8040/38 8040/39 8040/40 8040/41 8040/42 8040/43 8040/44 8040/45 8040/46 8040/47 8040/48 8040/49 8040/50 8040/51 8040/52 8040/53 8040/54 8040/55 8040/56 8040/57 8040/58 8040/59 8040/60 8040/61 8040/62 8040/63 8040/64 8040/65 8040/66 8040/67 8040/68 8040/69 8040/70 8040/71 8040/72 8040/73 8040/74 8040/75 8040/76 8040/77 8040/78 8040/79 8040/80 8040/81 8040/82 8040/83 8040/84 8040/85 8040/86 8040/87 8040/88 8040/89 8040/90 8040/91 8040/92 8040/93 8040/94 8040/95 8040/96 8040/97 8040/98 8040/99

ICD-O-Code zeigt primäres oder sekundäres Karzinom (C80-10)  
 \*ICD-O-Code spezifiziert die histologische Variante (C80-10)

Tab. 2: Die wichtigsten Änderungen in der 4. Auflage der WHO-Klassifikation (Lakhan et al., 2012)

3. Auflage WHO (Tavanti and Davies, 2002)	4. Auflage WHO (Lakhan et al., 2012)	Art der Änderung
Invasives epitheliales Karzinom NBT (nicht näher spezifiziert, nicht näher bezeichnet)	Invasives Karzinom NBT (no specified type, kein spezifizierter Typ) <i>80% der Fälle</i>	Terminologie
Medulläres Karzinom	Karzinom mit medullären Eigenschaften <i>80% der Fälle</i>	Zusammenfassung der Karzinome mit medullären Eigenschaften in einer Kategorie
Invasives epitheliales Karzinom mit medullären Eigenschaften	Karzinom mit epitheliale Differenzierung	Keine eigenständige Entität mehr: Klassifikation entsprechend des primären invasiven Typs
Epitheliales Karzinom	Karzinom mit schleimig-zelliger Differenzierung	Keine eigenständige Entität mehr: Klassifikation entsprechend des primären invasiven Typs
Schleimig-zelliges Karzinom	Karzinom mit schleimig-zelliger Differenzierung	Keine eigenständige Entität mehr: Klassifikation entsprechend des primären invasiven Typs
- Papilläres Karzinom - Solidus neuroendokrines Karzinom - Neuroendokrines Karzinom - Großzelliges neuroendokrines Karzinom	- Neuroendokrines Karzinom, gut differenziert - Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung - Neuroendokrines Karzinom, schlecht differenziert (kleinzelliges Karzinom)	Klassifikation in Anlehnung an Karzinome in anderen Organen
Non-epitheliales metaplastisches Karzinom	Metaplastisches Karzinom	Deskriptives Klassifikationssystem
- Plattenepithelkarzinom - Adrenokortikales Karzinom mit Spindelzell-Myxoid - Adrenokortikales Karzinom - Müllersches epitheliales Karzinom	- Low-grade adenokarzinom Karzinom - Fibrinöse ähnliches metaplastisches Karzinom - Plattenepithelkarzinom - Schmelzbläschen	Hinzunahme des müllerschen Karzinoms Aufnahme des myoepitheliales Karzinoms
Geschichtetes epitheliales mesenchymales metaplastisches Karzinom	- Metaplastisches Karzinom mit mesenchymale Differenzierung <ul style="list-style-type: none"> <li>Chondroide Differenzierung</li> <li>Ossäre Differenzierung</li> <li>Andere mesenchymale Differenzierung</li> </ul> Myoepitheliales Karzinom	

# BÖSARTIGE TUMOREN

- Invasives duktales Karzinom (IDK)

Es ist mit einem Anteil von etwa **85 %** die **häufigste Variante**

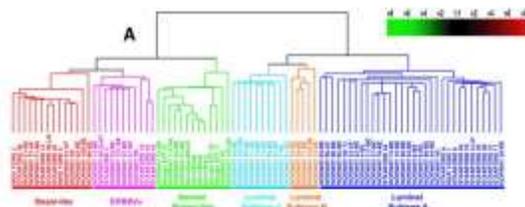
krallenförmige Fortsätze  
solide, szirrhös, adenomatös

- Invasives lobuläres Karzinom (ILK)

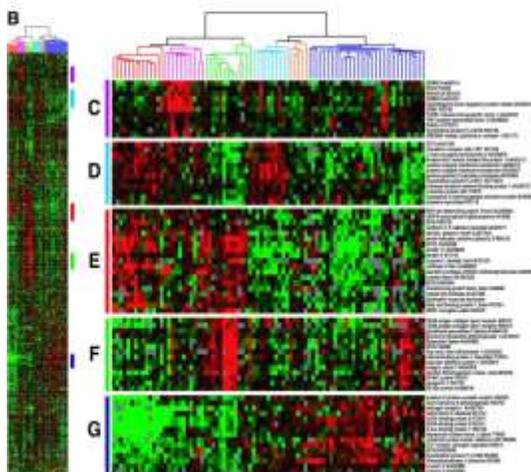
mit einem Anteil von **~ 10 %**

**~ 10-30 % der Fällen sind bilateral !!!**

Einzellzellreihen, “Indianer auf dem Kriegspfad” oder “Gänsemarsch”



Neue  
Klassifikation

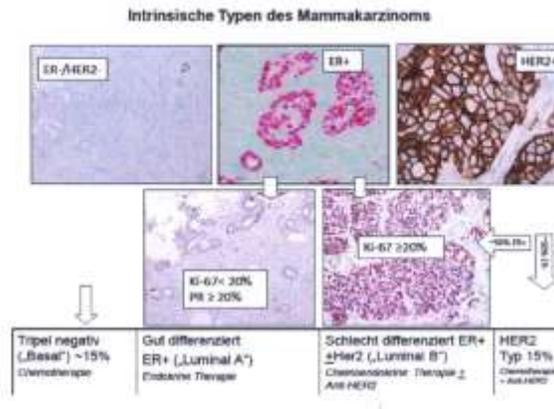


Luminal A  
Luminal B  
Basal-like  
Her2  
Normal-  
ähnlich

# Neue Klassifikation

- Basiert an GENETISCHEN Fingerprint
- Östrogen Rezeptor positiv
  - Luminal Typ A
  - Luminal Typ B
- Östrogen Rezeptor negativ
  - Normal Brust-like
  - Her 2 positiv
  - „Triple negativ“

*Perou et al 2000, van't Veer 2002*



Tab. 1. Übersicht der immunohistochemisch bestimmten Phänotypen des Mammakarzinoms [6]

Luminal A	Luminal B HER2 negativ	Luminal B HER2 positiv	HER2 Typ	Triple negativer Typ
ER positiv	ER positiv	ER positiv	ER negativ	ER negativ
PR positiv (≥20%)	PR positiv/negativ	PR positiv/negativ	PR negativ	PR negativ
HER2 negativ	HER2 negativ	HER2 positiv	HER2 positiv	HER2 negativ
Ki-67 <20%	Ki-67 ≥20%			
G1, G2	G2, G3	G2, G3	G2, G3	G1, G2, G3

IAP, Bonn, 2014

† Tab. 2 Klassifikation der Hormonrezeptorexpression

Klassifikation	ASCO/CAP 2010	Remmele-Score	Alfred-Score	St Gallen Konsensus 2009
<b>Bewertung</b>	Prozentualität	Farbenintensität (1-3)x Prozentualität (1-4) = max. 12	Farbenintensität (1-2)+ Prozentualität (1-5) = max. 10	Prozentualität
		> 0 bis < 10% = 1	> 0 bis 1% = 1	Schwach positiv: >0-49%
		10 bis < 50% = 2	> 1% bis 10% = 2	
		50% bis 80% = 3	> 10% bis 33% = 3	Hoch positiv: ≥ 50%
		> 80% = 4	> 33% bis 60% = 4	
			> 60% bis 100% = 5	
<b>Positiv</b>	Positiv ≥ 1%	Positiv ≥ 3 (Score)	Positiv ≥ 3 (Score) 1% mäßig gefärbt	Positiv > 0 (%)
<b>Negativ</b>	Negativ < 1%	Negativ ≤ 2 (Score)	Negativ ≤ 2 (Score)	Negativ 0 (%)
<b>Diskrepante Positivitäts-Grenze im Vergleich zu ASCO/CAP</b>		1% mindestens stark gefärbt	1% mindestens mäßig gefärbt	>0% < 1%
<b>Diskrepante Negativitäts-Grenze im Vergleich zu ASCO/CAP</b>		49% schwach gefärbt; 0% mäßig gefärbt	1% schwach gefärbt	>0% < 1%

IAP, Bonn, 2014

Tabelle 3: Bewertung der HER2 Analyse

IAP, Bonn, 2014

Positiver HER-2-Status	Grenzwertiger HER-2-Status	Negativer HER-2-Status
<ul style="list-style-type: none"> <li>immunhistochemisch 3+ (gleichmäßige, starke, die gesamte Zellzirkumferenz erfassende Membranfärbung von &gt; 10 % der invasiven Tumorzellen)</li> <li>und/oder durchschnittliche HER-2-Gen-Kopienzahl ≥ 6 pro Zellkern in mindestens 20 zusammenhängenden invasiven Tumorzellen</li> <li>und/oder ISH/CISH-Ratio positiv: HER-2/Chromosom-17-Quotient ≥ 2 in mindestens 20 zusammenhängenden invasiven Tumorzellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunhistochemischer Score 2+ (schwache bis mäßige oder ungleichmäßige die gesamte Zellzirkumferenz erfassende<sup>1)</sup> Membranfärbung von &gt;10 % der invasiven Tumorzellen oder starke komplette Membranreaktion in ≤ 10 % der invasiven Tumorzellen</li> <li>oder durchschnittliche HER-2-Kopienzahl ≥ 4 bis &lt;6 pro Zellkern</li> <li>Bei grenzwertigem Testergebnis sind weitere diagnostische Maßnahmen zur Festlegung des HER-2-Status erforderlich, was durch eine zusätzliche IHC, ISH und/oder Analyse einer anderen Gewebeprobe bewirkt werden kann.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>immunhistochemischer Score 0 und 1+ (keine Membranreaktion oder schwache, nicht die gesamte Zellzirkumferenz erfassende Membranfärbung von &gt;10% der Tumorzellen)<sup>1)</sup></li> <li>oder durchschnittliche HER-2-Gen-Kopienzahl &lt; 4 pro Zellkern,</li> <li>oder ISH-Ratio HER-2/Chromosom-17-Quotient &lt; 2 bei &lt;4 HER2 Signalen</li> </ul>

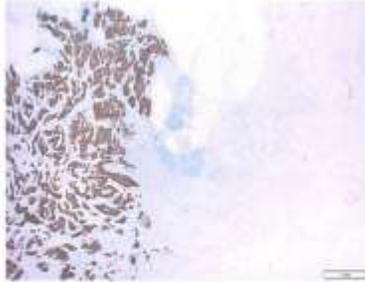
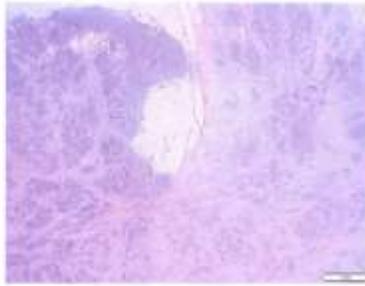


Abbildung 2a: Ein Kolonkarzinom aus zwei unterschiedlich differenzierten Mammakarzinomen, der gleichzeitig mit HER2 Überexpression. Die Patientin erzielte eine Lebermetastase unter trastuzumab Therapie, die von dem rechtsseitigen HER2 negativen Tumor stammte

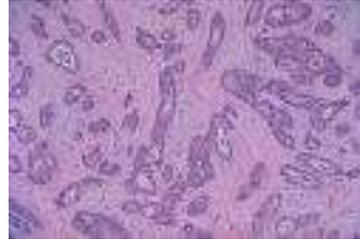
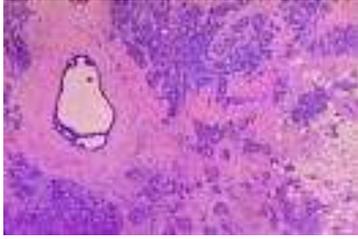
IAP, Bonn, 2014

## Die neue Klassifikation

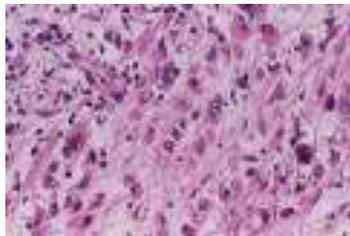
---

- Es ist mit der Verwendung einer 70 Gene cDNA Microarray bewiesen
- Korreliert eindeutig mit der Prognose
- Erklärt die Kontroverse mit der heutigen Staging Systeme gesehen
- Es kann neue Ziele für Therapie identifizieren

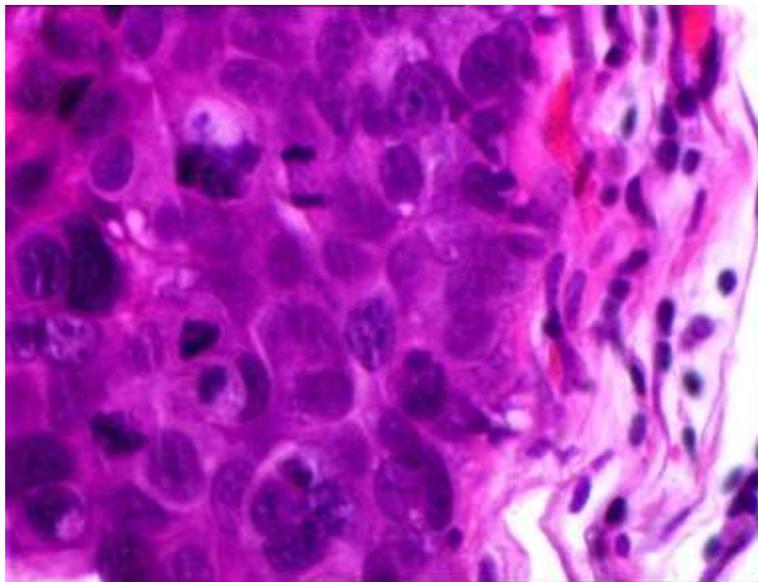
## Invasives duktales Karzinom (IDK)



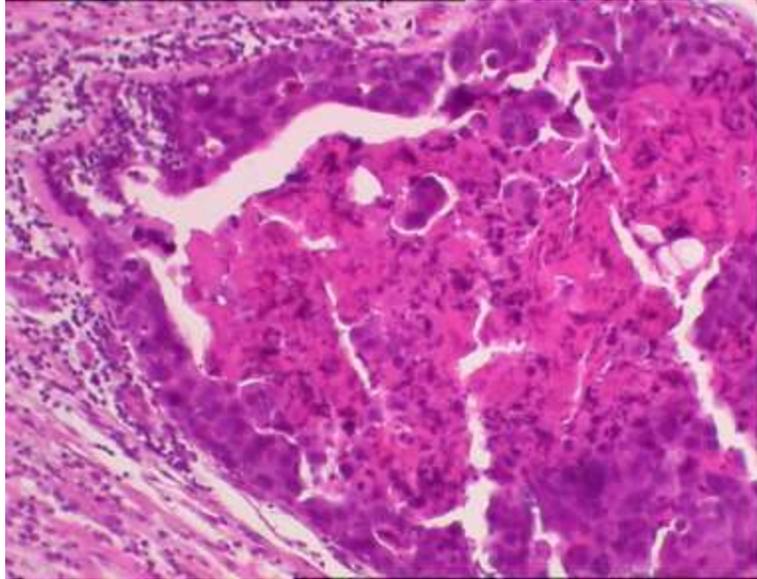
## Invasives lobuläres Karzinom (ILK)



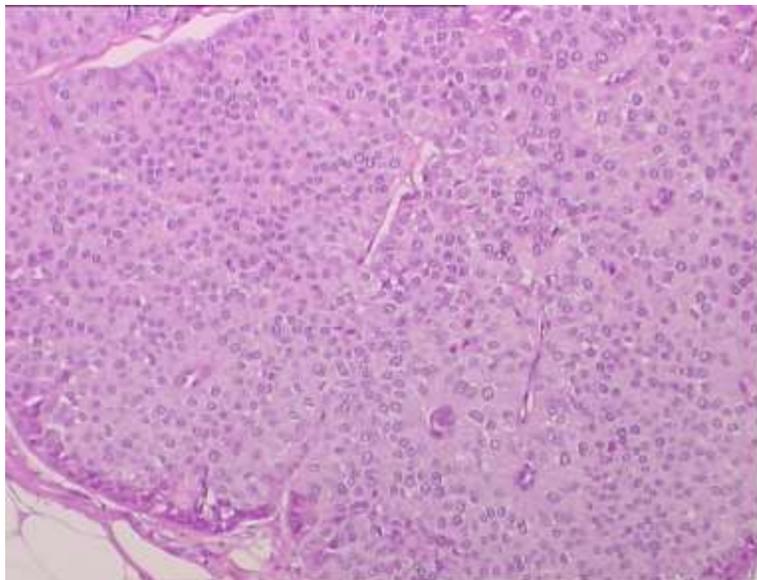
## Invasives duktales Karzinom (IDK)



**Invasives duktales Karzinom (IDK)**



**Invasives duktales Karzinom (IDK)**



Invasives

Invasives duktales

NOS/NST

Spezielle Typen

tubular

mucinös

medullar

papillar

micropapillar

secretorisch....uzw.



Invasives lobulares

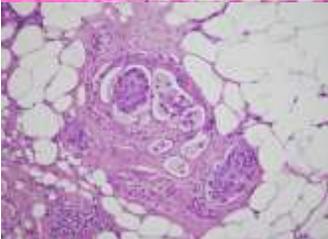
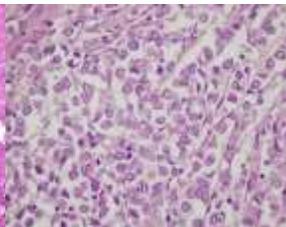
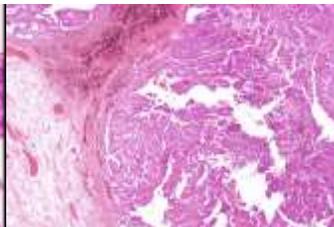
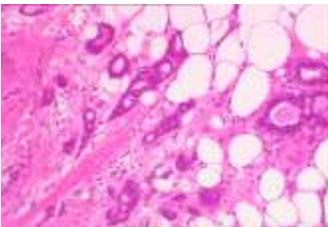
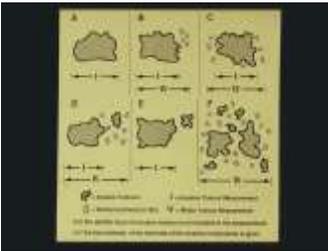
classisches

solides

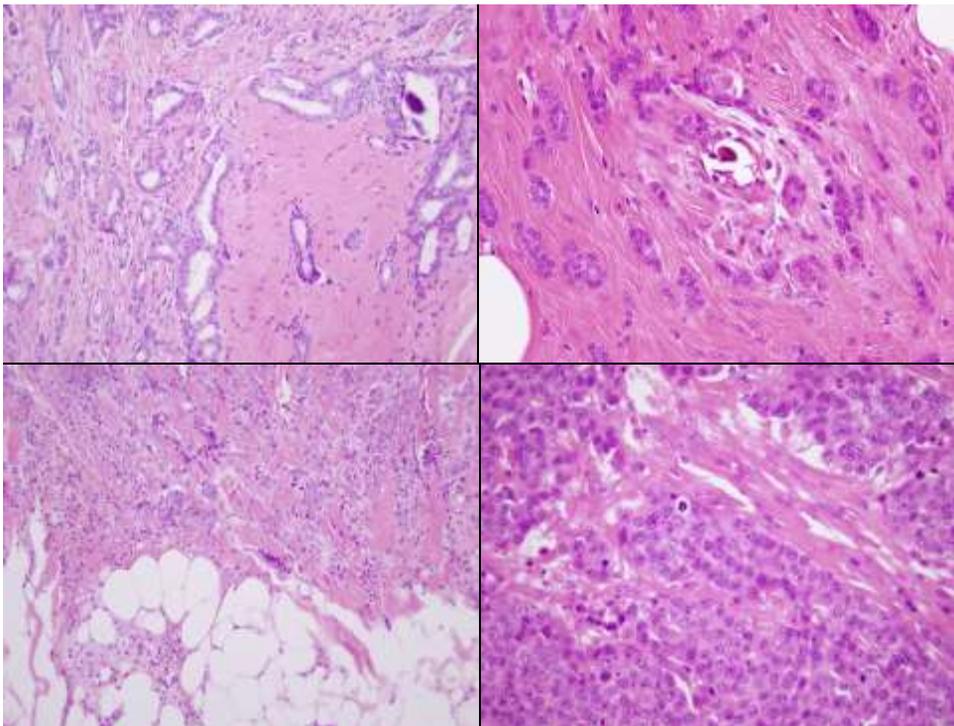
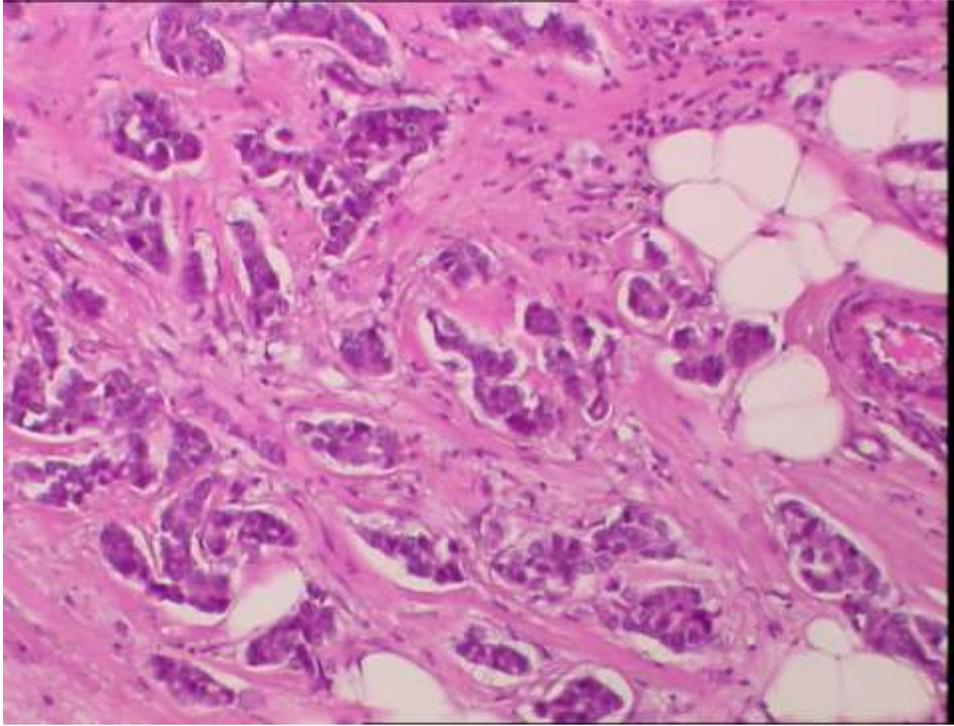
alveolares

pleiomorphes

Gemischte Karzinome



Östrogen Rezeptor



# Tumor Grade: invasive Tumoren

---

- **Nottingham Grade (Elston-Ellis)**

- Tubulus Formation

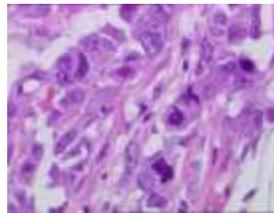
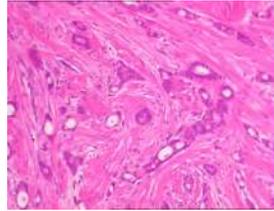
- 0-10% 10-70% >70%

- Polymorphismus

- gering massig  
schwergradig

- Mitotisches Index

- 10 HMF



## So-genannte „GENOMISCHES GRADE“

---

- Charakteristische „Unterschrift“ der Grad 1 und Grade 3 Tumoren
- Anscheinend, histologisch Grad 2 Tumoren könnten klar in zwei GENETISCH verschiedene Gruppe unterteilt: eine ist mit Histologie Grad 1 identisch, die andere ist mit der Histologie Grad 3. identisch

## Andere histologische Typen der invasiven Mammakarzinoms

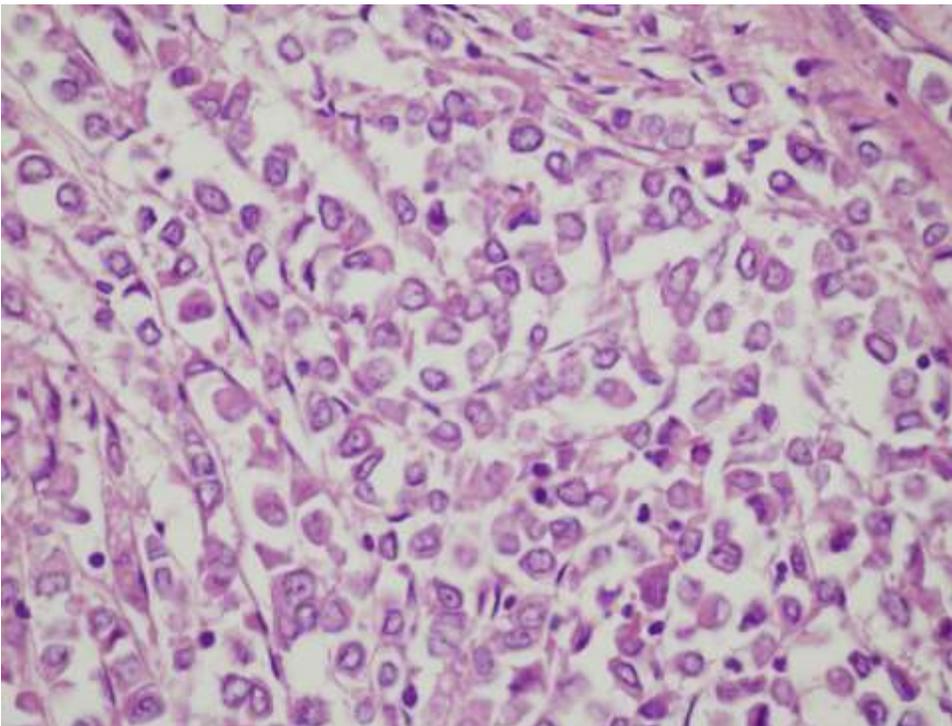
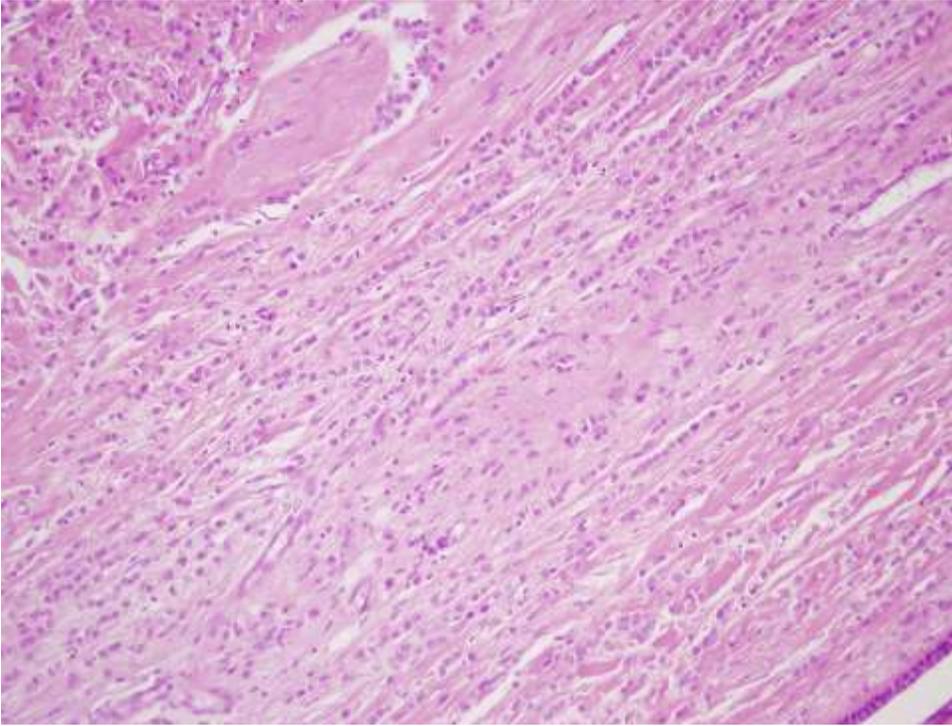
---

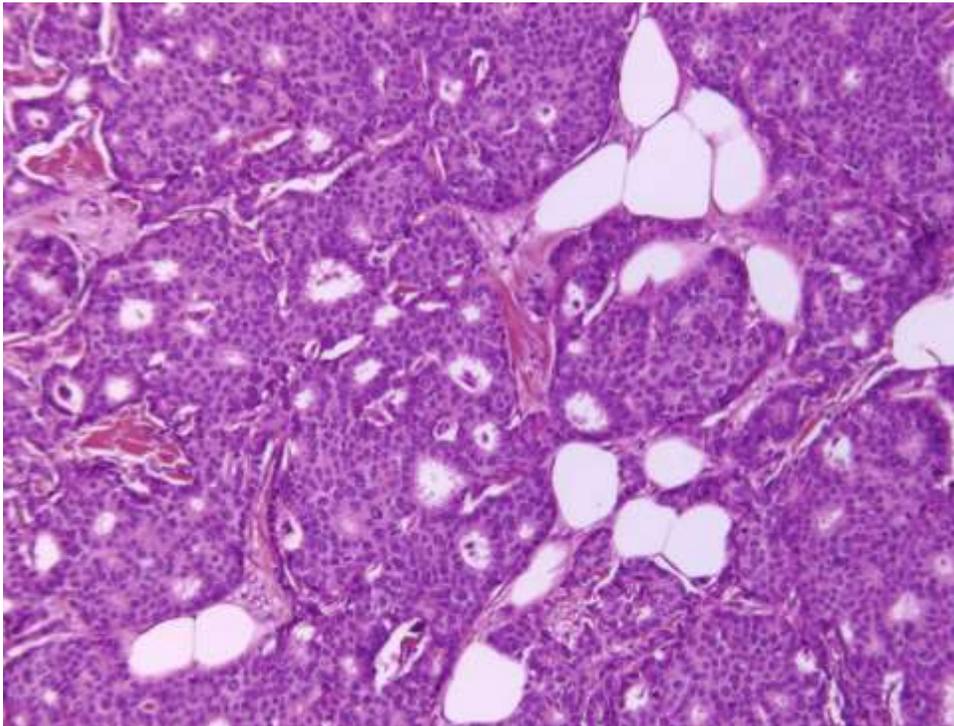
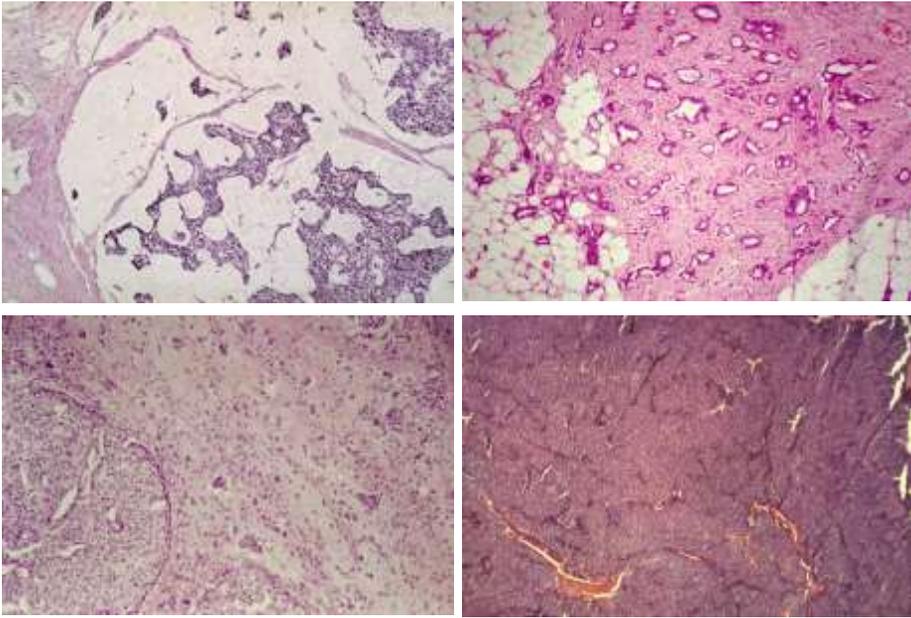
### BÖSARTIGE TUMOREN

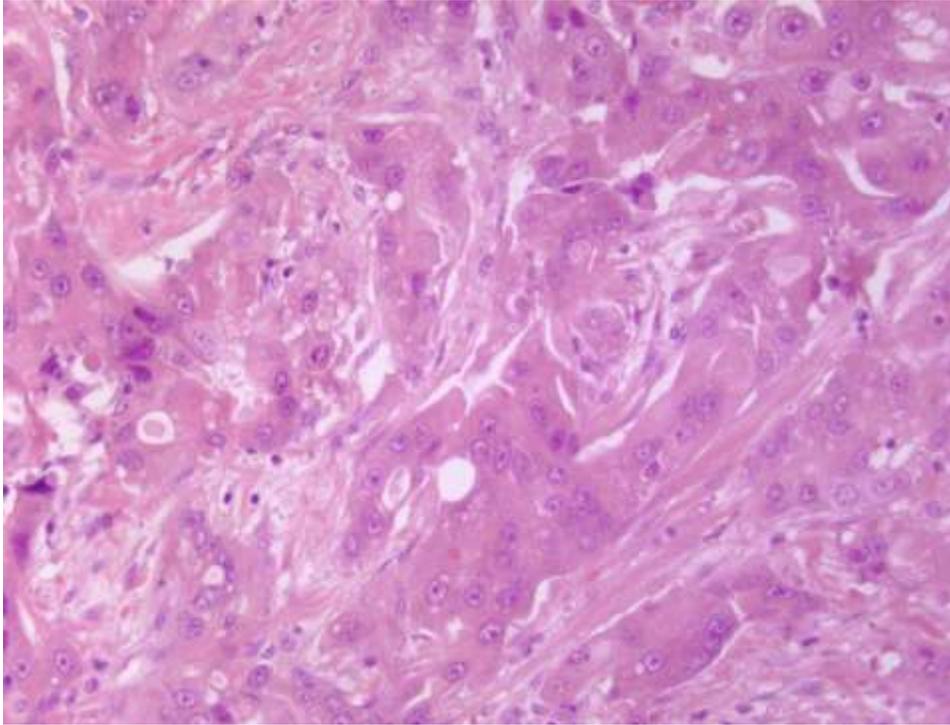
---

#### Karzinomtypen mit günstigerer Prognose !!!

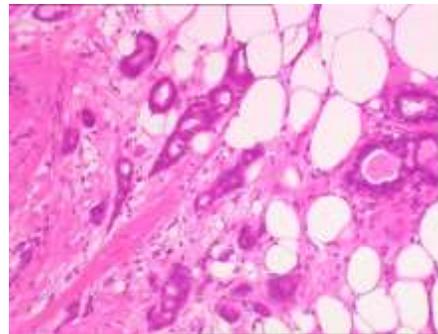
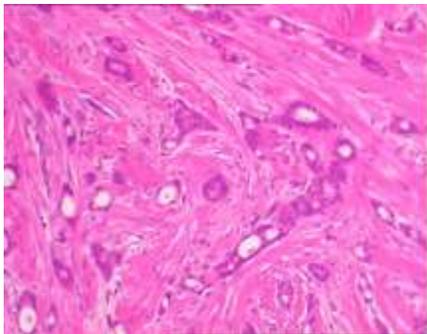
- **Muzinöses Karzinom (Gallertkarzinom)**  
**Muzin im Intra oder Extrazellulärraum**  
**Siegelringzellen**
- **Papilläres Karzinom - häufig**  
**submamillär**
- **Adenoid-zystisches Karzinom**  
**PAS positive Zellen**
- **Medulläres Karzinom - markig,**  
**synzytiale Zellgruppen, Lymphozyteninfiltration**
- **Tubuläres Karzinom, in dichten**  
**Bindegewebe einreihige Epithelproliferation**



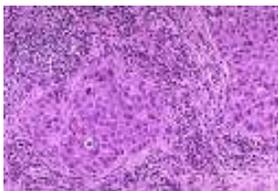




**Tubuläres Karzinom**

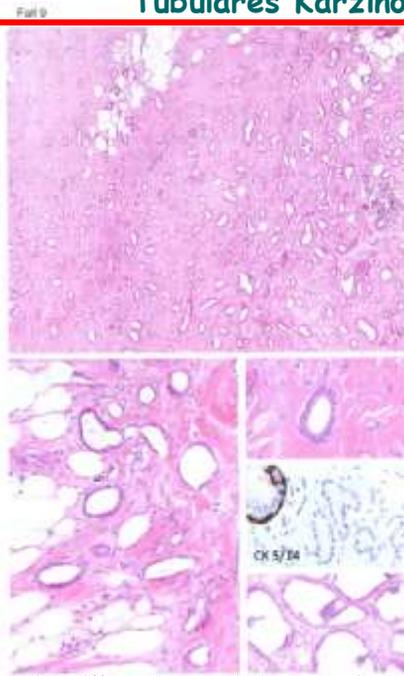


**Medulläres Karzinom**



## Tubuläres Karzinom

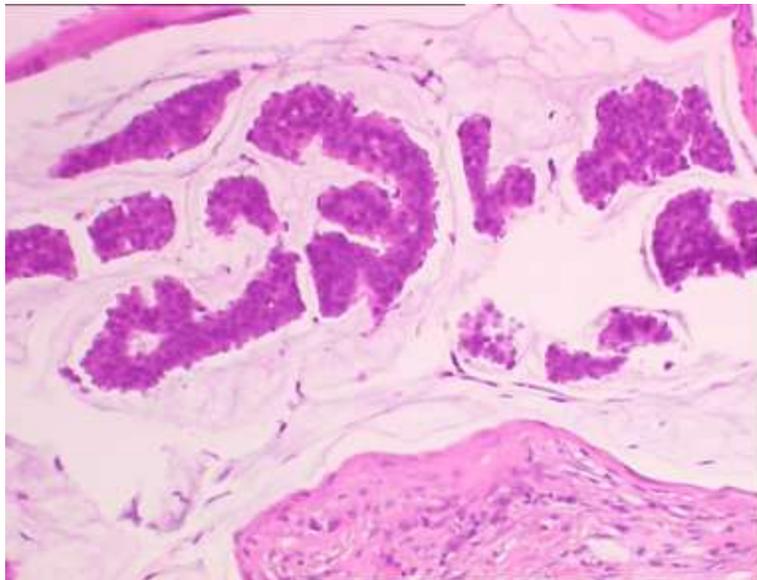
---



Gut differenziertes tubulares Karzinom

## Muzinöses Karzinom

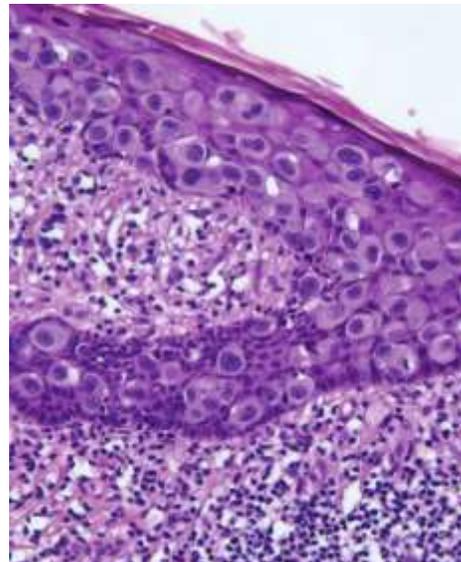
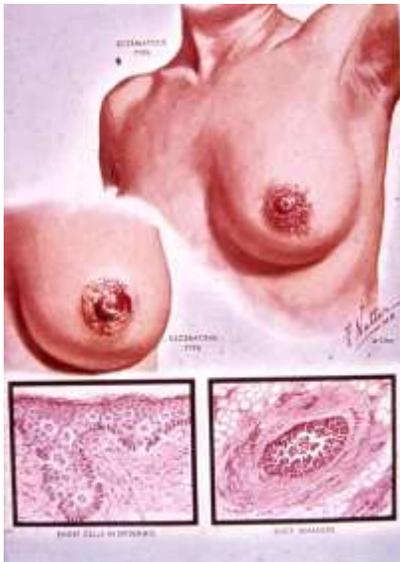
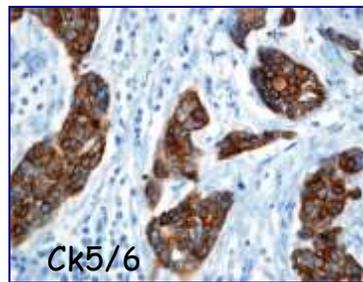
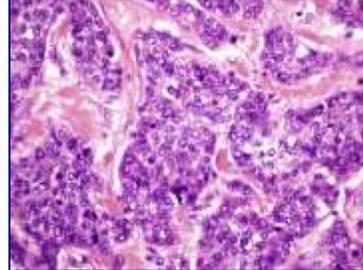
---

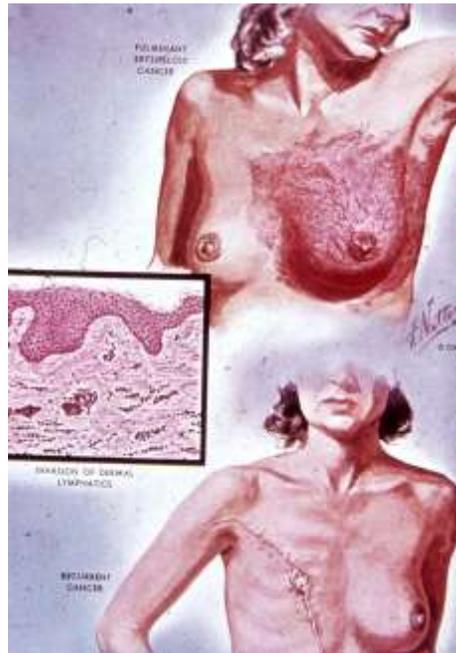


Beispiel für Identifizierung molekularen Subtypen in  
alltäglicher Routine:

„Basal-like“ Karzinoms

- Grade 3
- ÖR negativ
- Her2 negativ
- zu Zeit wir können diese mit  
der folgenden identifizieren
  - Cytokeratin 5/6, cytokeratin 14,  
cytokeratin 17
- Immunohistochemie
- Die Mehrheit ist EGFR  
positiv
- Schlechte Prognose





## BÖSARTIGE TUMOREN

---

### STAGING – TNM

- **Tis - DCIS, LCIS**
- **T1 < 2 cm**
- **T2 2-5 cm**
- **T3 > 5 cm**
- **jeder Tumor mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, ausser M. pectoralis**

**Nothingam Prognostic Index: NPI**

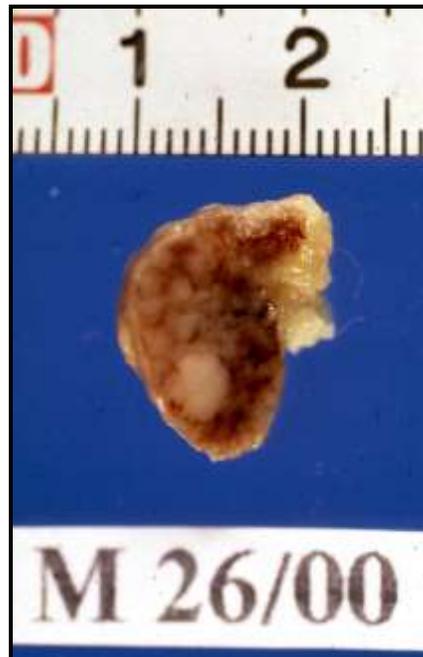
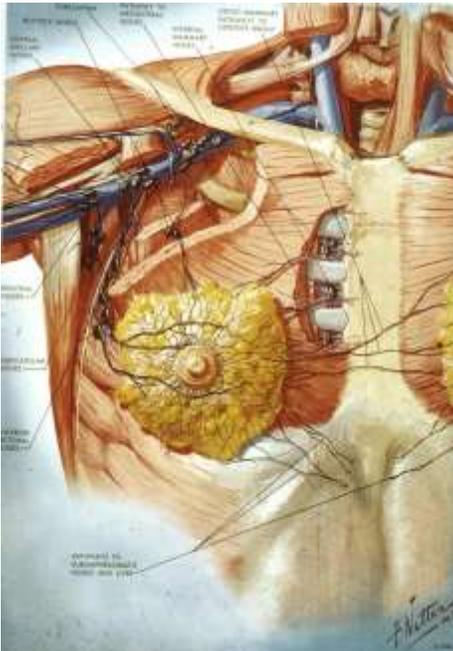
**Van Nyss System, Tavassoli Klassifikation**

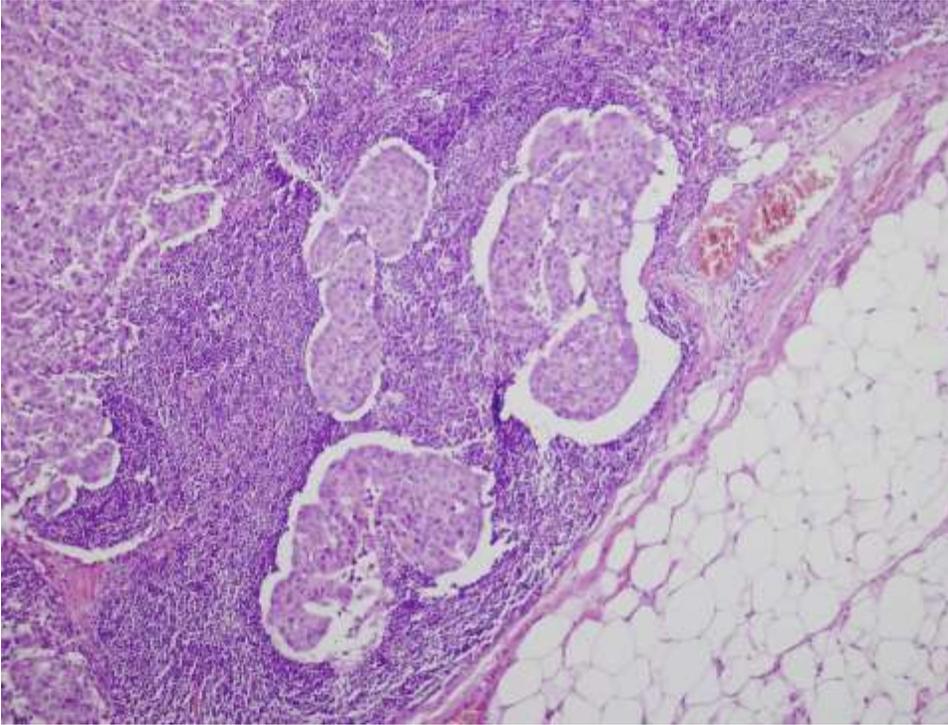
# BÖSARTIGE TUMOREN

## pT Kategorien

---

- Tis In situ duktales oder lobuläres Karzinom
- T1mic Mikroinvasives (<1mm) Karzinom
- T1a >1-5mm invasives Karzinom
- T1b >5-10mm invasives Karzinom
- T1c >10-20mm invasives Karzinom
- T2 >20-50mm invasives Karzinom
- T3 >50mm invasives Karzinom
- T4 Invasion der Haut, Thorax-Wand oder Mastitis carcinomatosa





## Sentinel (Wache) Lymphknoten

---

- Axilla >> mamma internae LK > intramammäre LK (>> infraklavikuläre LK >>> supraklavikuläre LK)
- sorgfältige Untersuchung
  - Intraoperative „imprint“ Zytologie und Gefrierschnitten
  - „Step sectioning“ +/- CK Immunohistochemie
- ODER: schnelle molekulare Methode (OSNA=One Step Nucleic acid Amplification)
- Zweifelhafte Meinungen über weitere Management der Axilla wenn Mikrometastasen oder isolierte Tumorzellen sind anwesend

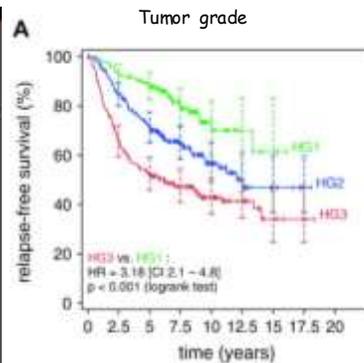
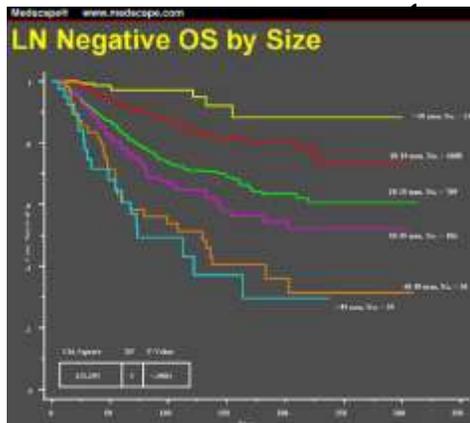


# Wichtige prognostische Faktoren

---

- Tumor Grösse
- Tumor Grad
- Lymphknoten
- Vaskuläre Invasion
- Tumor Typ
- Alter
- Resektionsrande

POSTOPERATIVE BEHANDLUNG IST AUF GRUND DIESER FAKTOREN



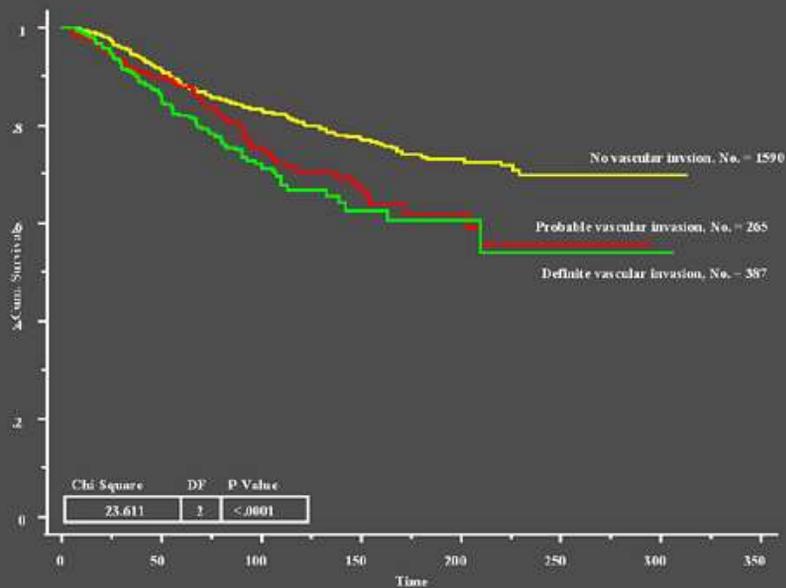
2

---

1: A. Langerød et al. Breast Cancer Research 2007, 9:R30do

2: Sotiriou C et al. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2006 98(4):262-272

## LN Negative OS by Vascular Invasion



## Nottingham Prognostischer Index

0,2x Tumorgrosse (cm) + Grad + LK Status

unter 2,4 : hervorragend

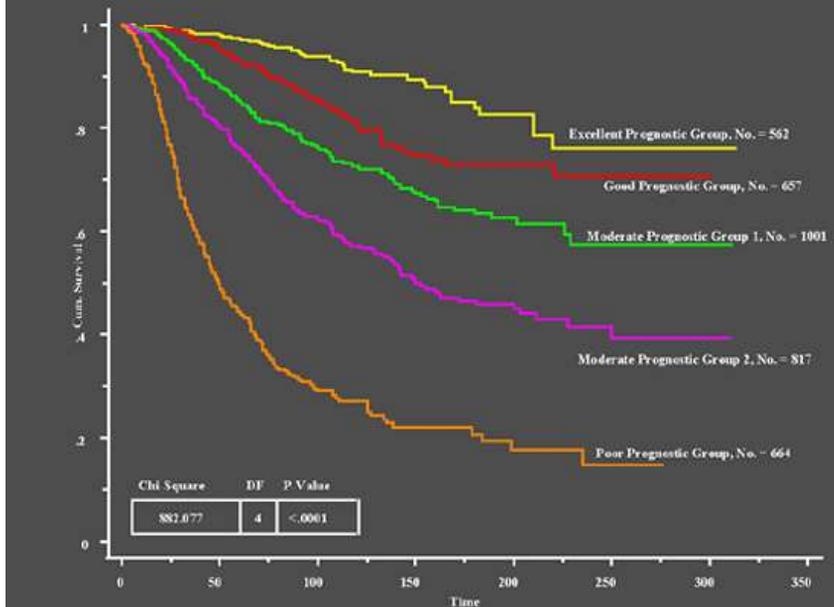
2,41-3,4: gut

3,41-4,4: mittelmässig gut

4,41-5,4: mittelmässig schlecht

über 5,41 : schlecht

## OS by 5 NPI Groups



## Additionelle prognostische Faktoren die verpflichtend zu melden sind

- Molekulare Markers in Routine
- Sind Prognose oder Behandlung bestimmend
  - Sind einfach in alltäglicher Praxis nachzuweisen

BEEINFLUSST DIE ART DER POSTOPERATIVEN  
BEHANDLUNG:

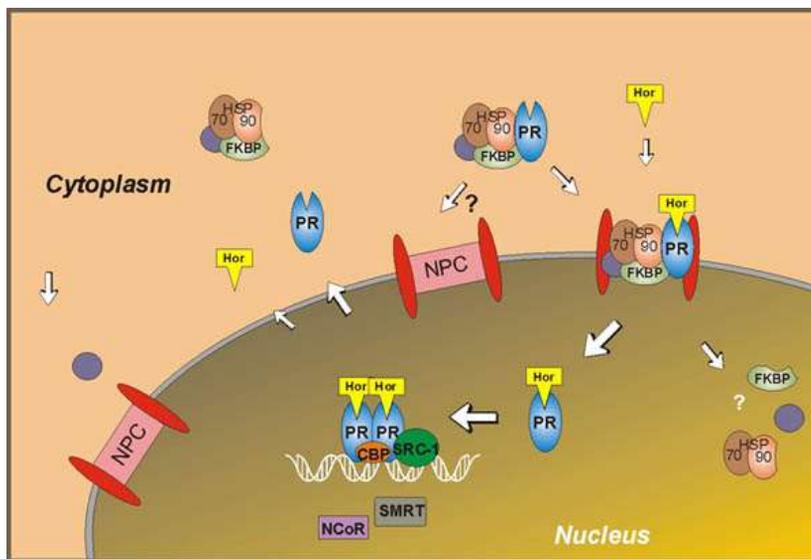
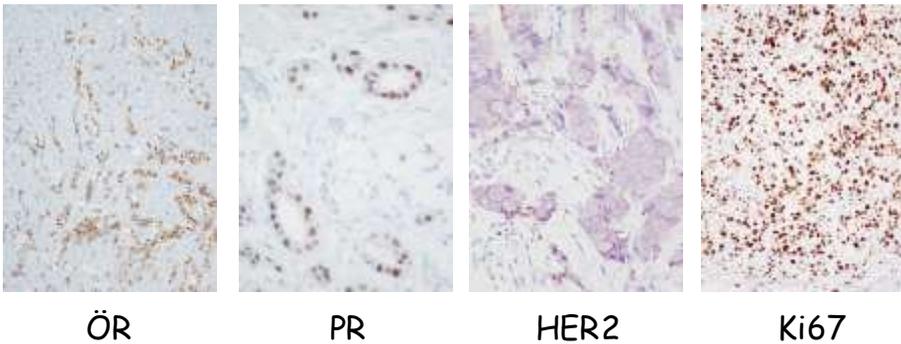
**PERSONALISIERTE BEHANDLUNG**

**Östrogen- und Progesteron Rezeptoren  
Her2 Rezeptor  
Proliferationsindex (Ki-67 - mib-1)**

# Prediktive und prognostische Faktoren

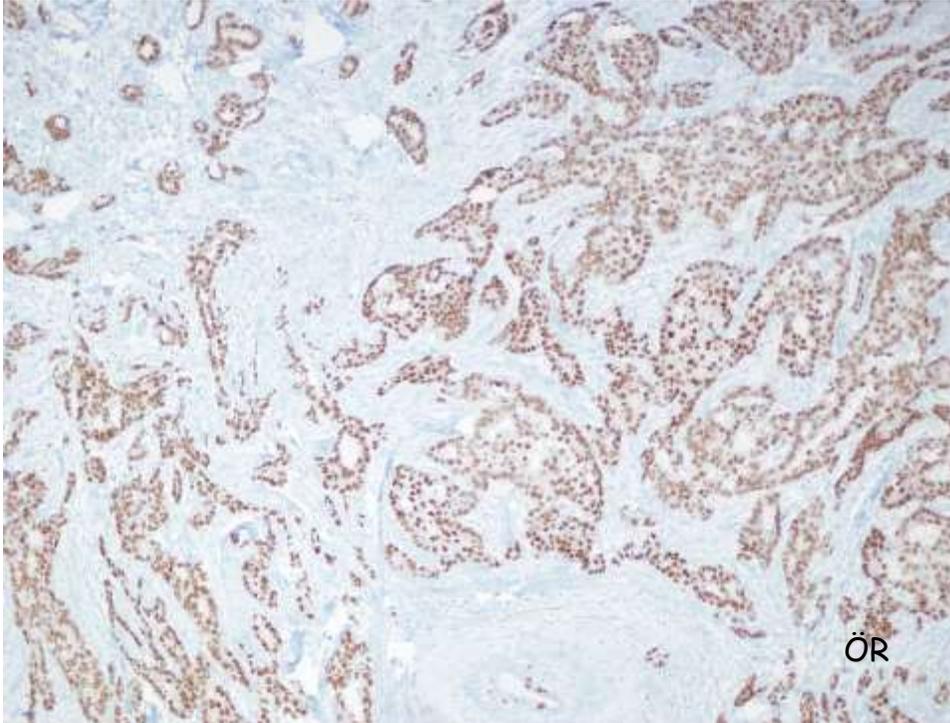
---

- Östrogen Rezeptor
- Progesteron Rezeptor
- Her2 (IH und ISH wenn nötig)
- Proliferation Index (Ki67- mib-1)

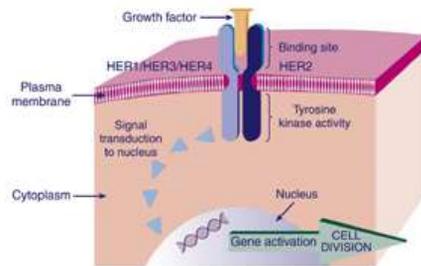
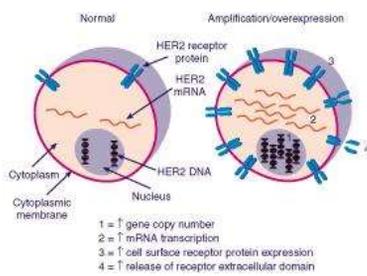


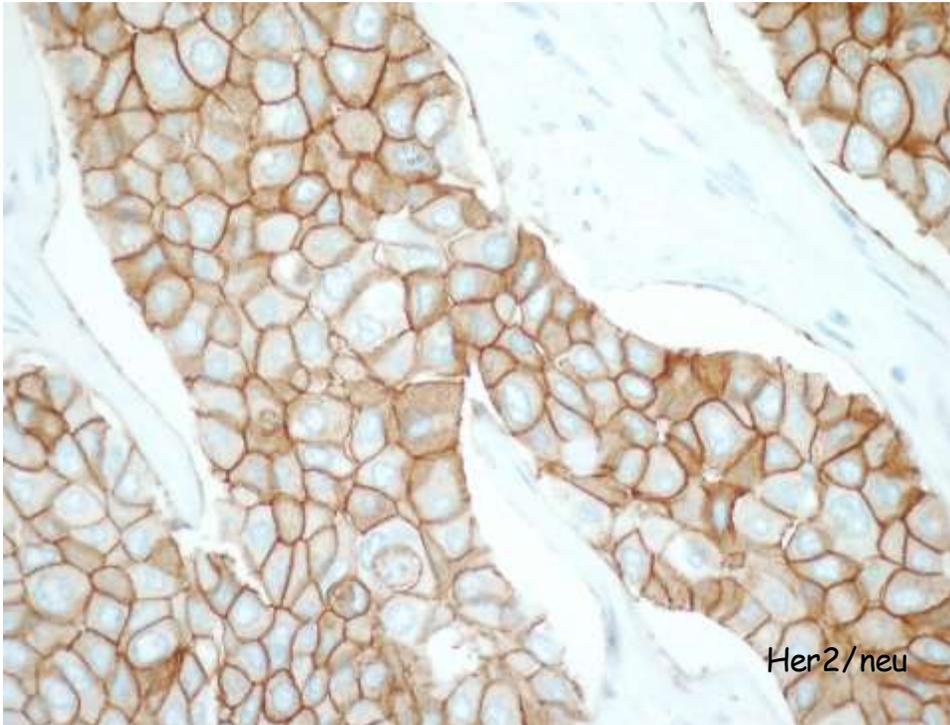
---

## ÖSTROGEN UND PROGESTERON REZEPTOREN

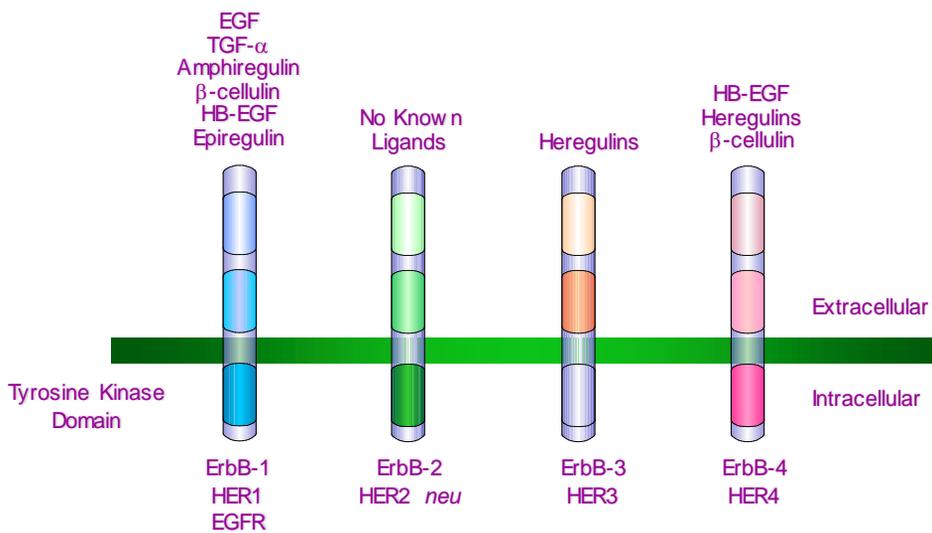


## Her2/neu Amplifikation - Rezeptor Protein Überexpression

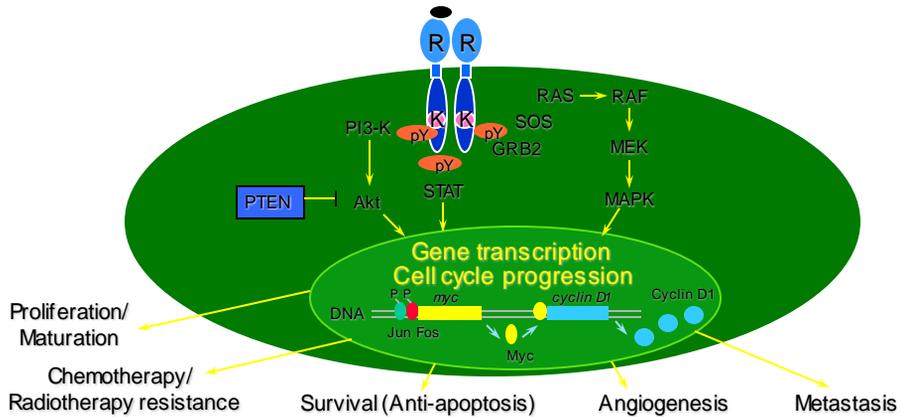




## Die ErbB Familie und Liganden



# Aktiviertes EGFR-TK Induziert malignes Phenotyp <sup>1-6</sup>



Adapted with permission from Baselga J. *Signal*. 2000;1:12-21. 1. Raymond E et al. *Drugs*. 2000;60(suppl 1):15-23. 2. Woodburn JR. *Pharmacol Ther*. 1999;82:241-250. 3. Wells A. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:637-643. 4. Hanahan D, Weinberg RA. *Cell*. 2000;100:5. 5. Balaban N et al. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1314:147-156. 6. Akimoto T et al. *Clin Cancer Res*. 1999;5:2884-2890.

## EGFR Expression in menschlichen Tumoren

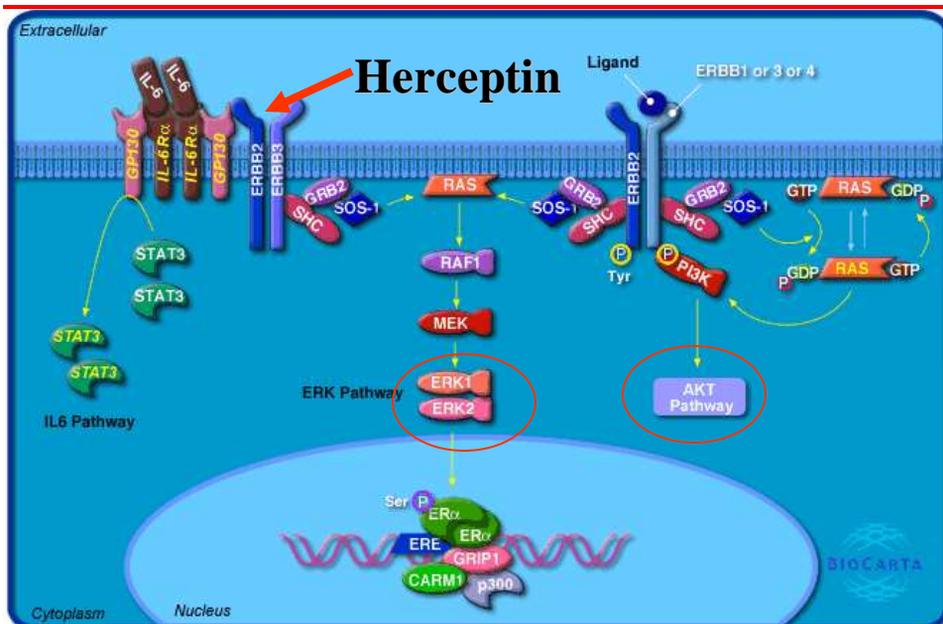
Colon	25-77%
Head and Neck	95-100%
Pancreatic	30-89%
NSCLC	40-80%
Renal cell carcinoma	50-90%
<b>Breast</b>	<b>14-91% (45%)</b>
Ovarian	35-70%
Glioma	40-63%
Bladder	31-48%

# Prognostische Bedeutung der EGFR Expression

Tumor Type	Prognosis	Survival	Risk of Metastases	Reference
NSCLC	Poor	OS		Volm (1998) Veale (1993) Ohsaki (2000)
Breast	Poor	OS		Nicholson (2001) Perez (2001)
Colorectal	Poor	OS		Nicholson (2001) Mayer (1993) Hemming (1992)
Head and neck	Poor	DFS OS	—	Grandis (1998) Maurizi (1996)

DFS = disease-free survival; OS = overall survival.

## EGFR2/HER2 signal transduction (physiologic cond.)





## Vielfaltige Aktivations-Mechanismus für EGFR-TK<sup>1-4</sup>

---

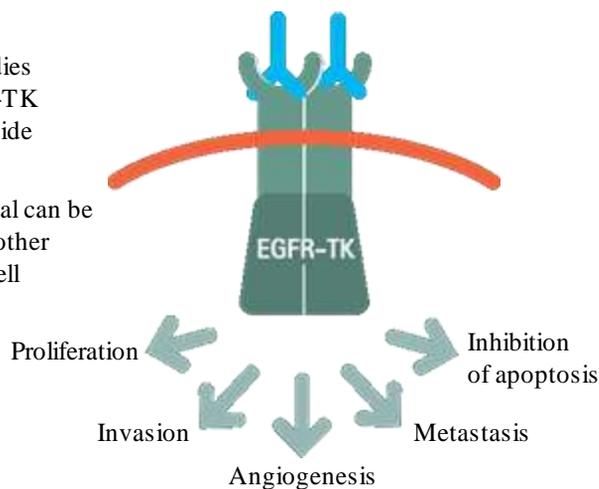
1. Overexpression of EGFR protein
2. Increased ligand expression/autocrine loop
3. Heterodimerization
4. Lateral signal propagation, cross talk (G-protein coupled receptors, cytokine receptors, cell stress)
5. Mutant EGFR – constitutive activation
6. Decreased phosphatase
7. Altered downstream signal function

1. Raymond E et al. *Drugs*. 2000;60(suppl 1):15-23. 2. Velu T.J. *Mol Cell Endocrinol*. 1990;70:205-216. 3. Wells A. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:637-643. 4. Moghal N et al. *Curr Opin Cell Biol*. 1999;11:190-196.

## Blockierung der EGFR-TK Signal<sup>1-3</sup>

---

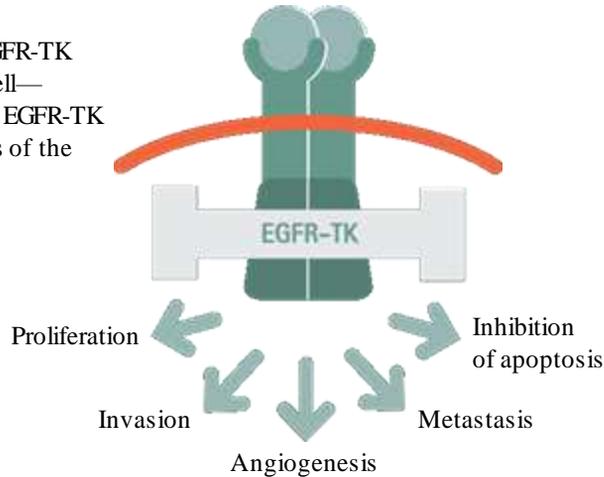
- Monoclonal antibodies can block the EGFR-TK signal from the outside
- The EGFR-TK signal can be turned on by many other triggers inside the cell



1. Huang S-M, Harari PM. *Invest New Drugs*. 1999;17:259-269. 2. Baselga J. *J Clin Oncol*. 2000;18(suppl):54s-59s. 3. Wells A. *Int J Biochem Cell Biol*. 1999;31:637-643.

## Blockierung der EGFR-TK Signal 1-3

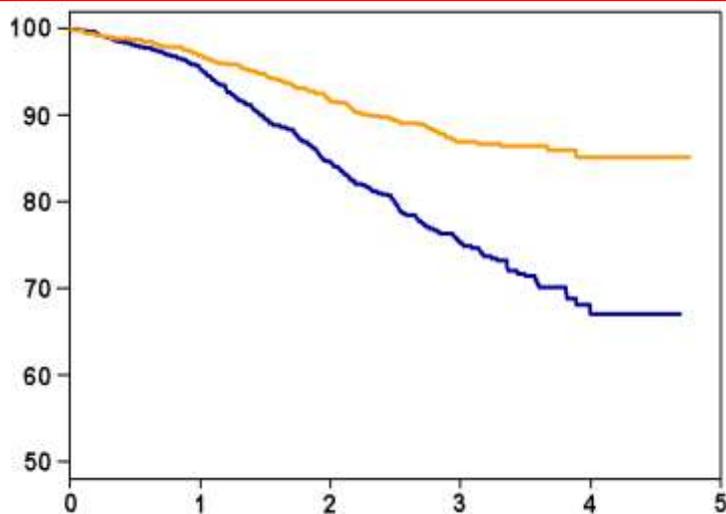
- Inhibition of the EGFR-TK itself—inside the cell—completely inhibits EGFR-TK signaling regardless of the triggering event



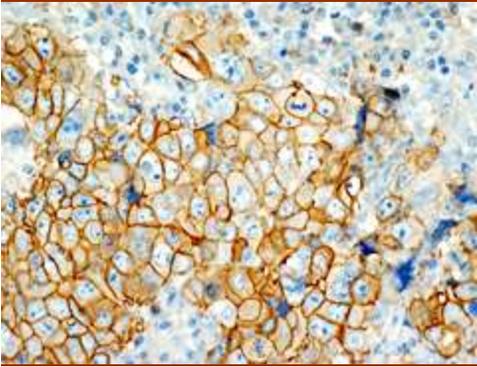
1. Leserer M et al. *IUBMB Life*. 2000;49:405-409.
2. Raymond E et al. *Drugs*. 2000;60(suppl 1):15-23.
3. Prenzel N et al. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:11-31.

## Krankheits-Frei Überleben

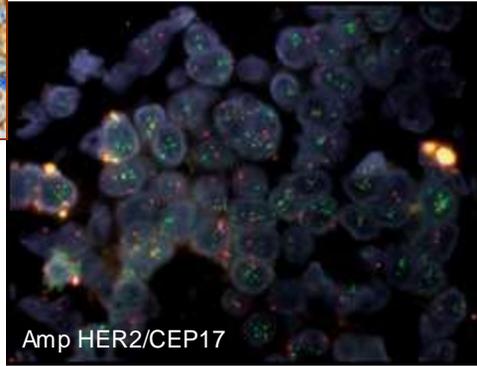
Romond H et al. *Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer NEJM* 2005; 353:1673-1684



# HER2 expression in breast cancer

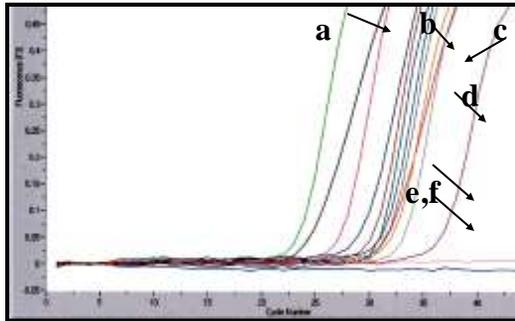


3+ CB11

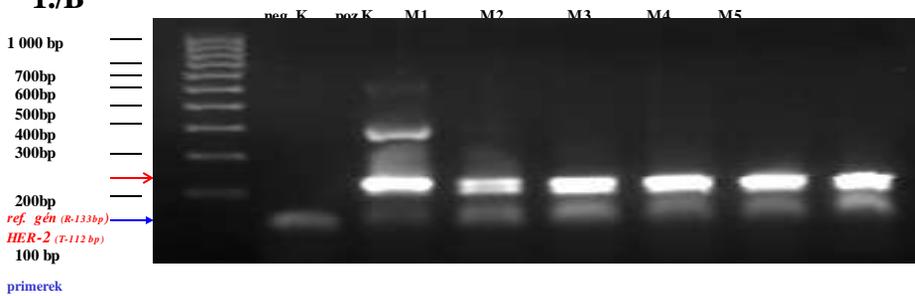


Amp HER2/CEP17

1/A



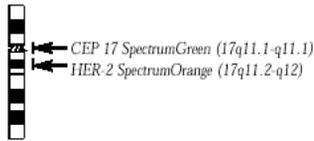
1/B



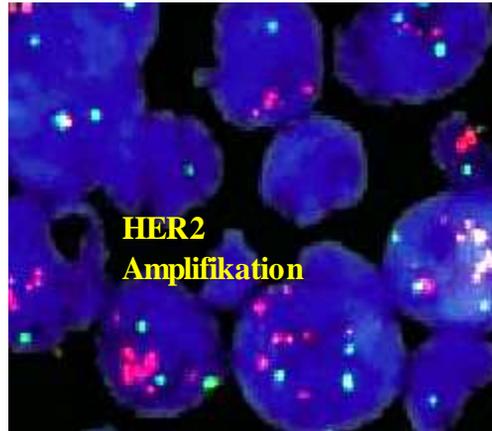
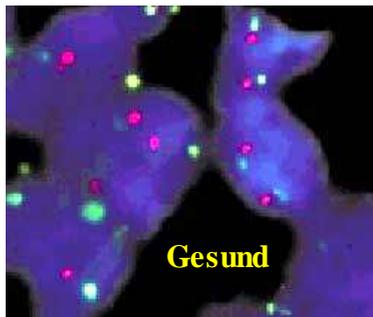
# MOLEKULAR PATHOLOGIE

## HER-2 - Mammakarzinom

---

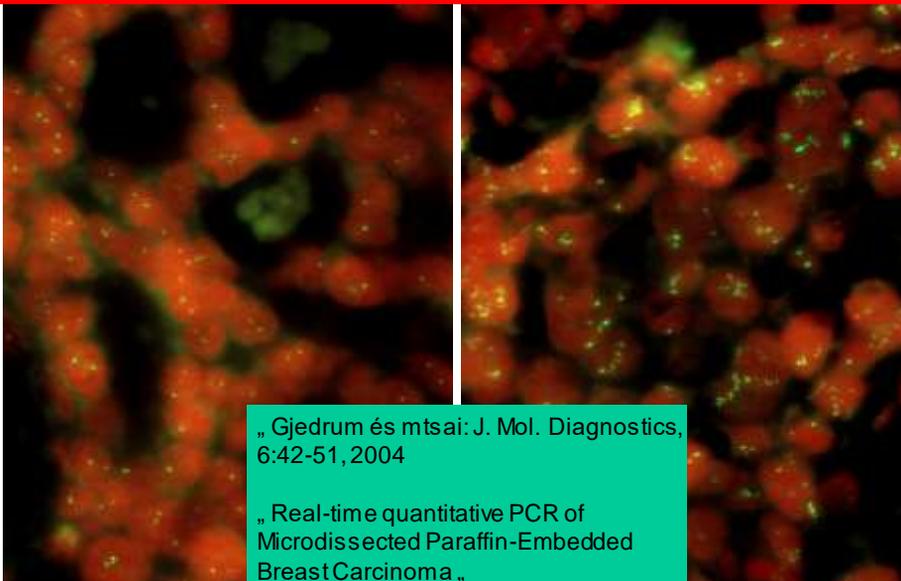


Chromosome 17



## Importance of pretreatment – heat treatment (HER2 FISH)

---



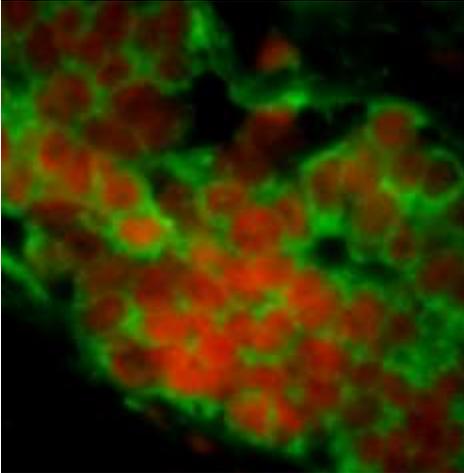
„ Gjedrum és mtsai: J. Mol. Diagnostics, 6:42-51, 2004

„ Real-time quantitative PCR of Microdissected Paraffin-Embedded Breast Carcinoma „

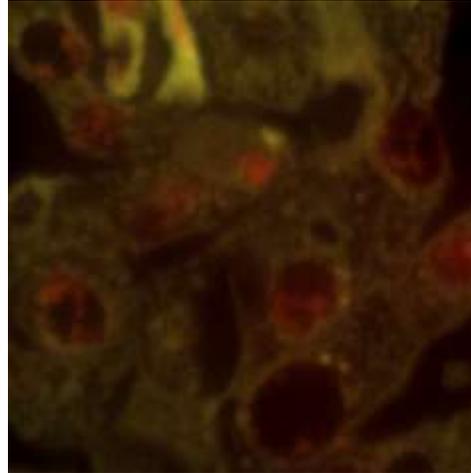
## Importance of pretreatment – enzymatic digestion (HER2 FISH)

---

Underdigested



Overdigested



## Kontroversen in der biologischen Verhalten der Brustkrebs

---

- Tis (in situ) Tumoren sind heterogen – sie verhalten sich verschieden, einige sind aggressiv
- T1N0: Frühstadium Karzinom
- ABER, 30% der T1N0 Tumoren zeigen Rezidiv oder sind disseminiert innerhalb von 5 Jahren

## ...gleichzeitig

---

- einige histologische Typen des Brustkarzinoms zeigen hervorragende Prognose: muzinöses und tubuläres Karzinom.
- Medullares Karzinom: das Verhalten entspricht nicht unbedingt der Differentiation.

## Prognose Aussichten bei dem genetischen Profil

---

- ES GEBEN ZWEI DEUTLICH VERSHIEDENE GRUPPEN
- (Data AUFGRUND 151 Patienten <53 Jahre, pN0, 10 Jahre follow up)
  - **Gute Prognose (40%)**
  - **Schlechte Prognose (60%)**
- DIE WAHRSCHEINLICHKEIT DER METASTASE IST VORGESAGT
  - 4x mehr genauer als pN Stadium
  - 3x mehr genauer als Tumorgrösse
  - 1,5x mehr genauer als Tumor Grad

## BÖSARTIGE TUMOREN

---

### GRADING

- Mitoserate, Zellpolymorphie, Drüsenbildung

Lymphogene Metastasierung: Anzahl der betroffenen Lymphknoten korreliert mit der Prognose

- Axillare Lymphknoten, kontralaterale Mamma, Mediastinum, Pleura  
lymphangiosis carcinomatosa

Hämatogene Metastasierung:

- Knochen, Lungen, Leber, Nebennieren, Haut, Hirn

## BÖSARTIGE TUMOREN

---

### KREBSVORSORGEUNTERSUCHUNGEN:

- Inspektion • Palpation (ab 20 Lj. 1x Monat)
- Mammographie (ab 35 Lj.) • Sonographie
- DopplerSonographie

**Jeder Tumor ist abklärungsbedürftig !**

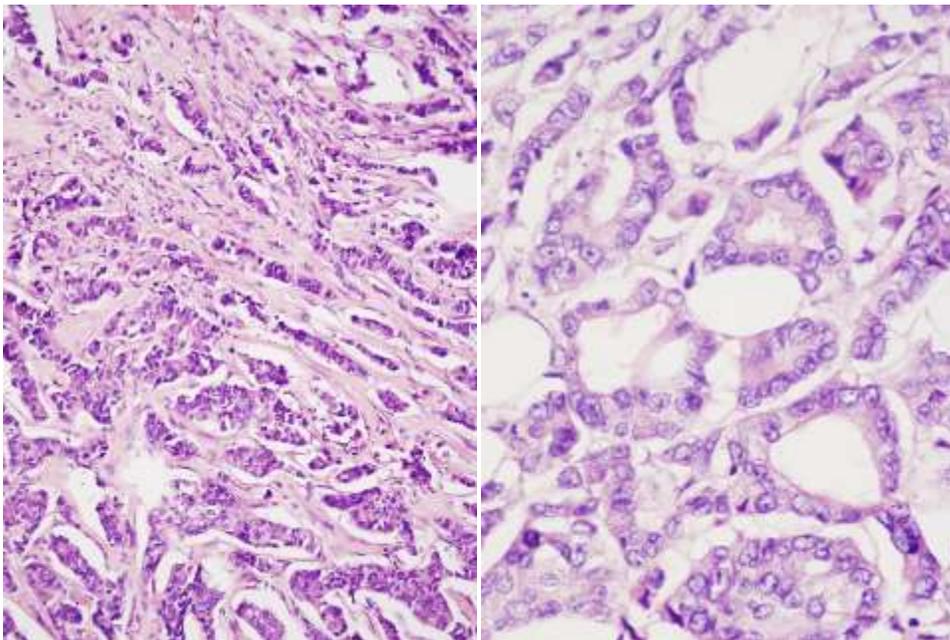
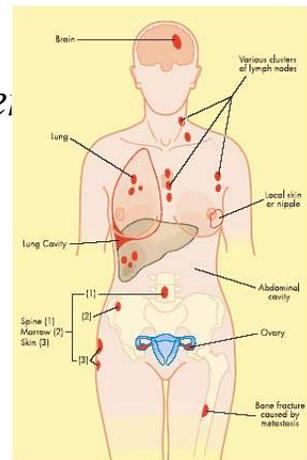
Feinnadelpunktion, Core Biopsie,  
Tumorexstirpation möglich mit Brustersparende  
Operationen, Nachbestrahlung  
mit Fernmetastasen: adjuvante Chemo oder  
Hormontherapie

Bei multifokale oder retromamillare Ausbreitung:  
Ablatio mammae

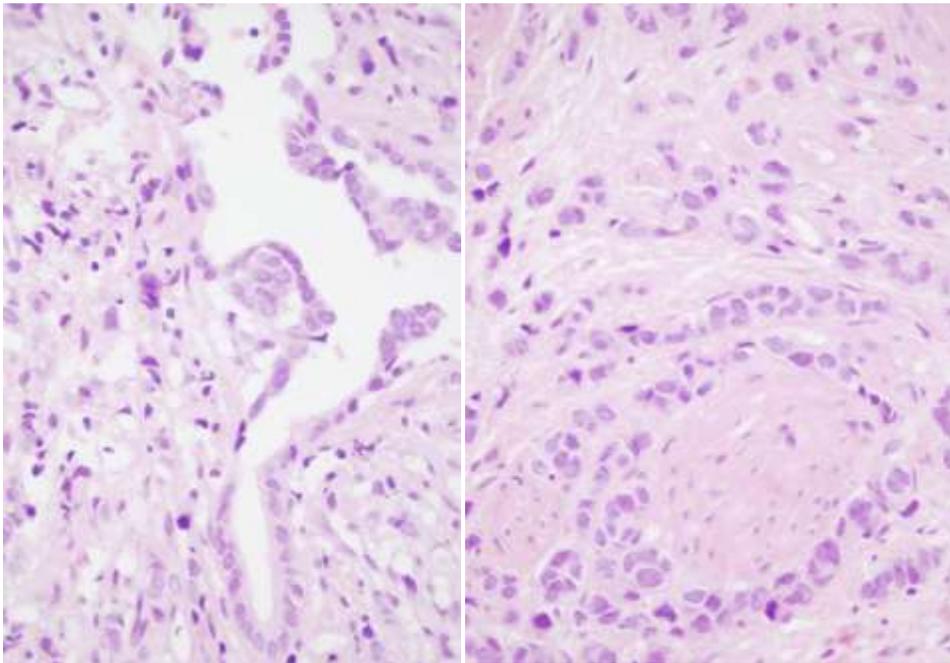
# METASTASEN:

---

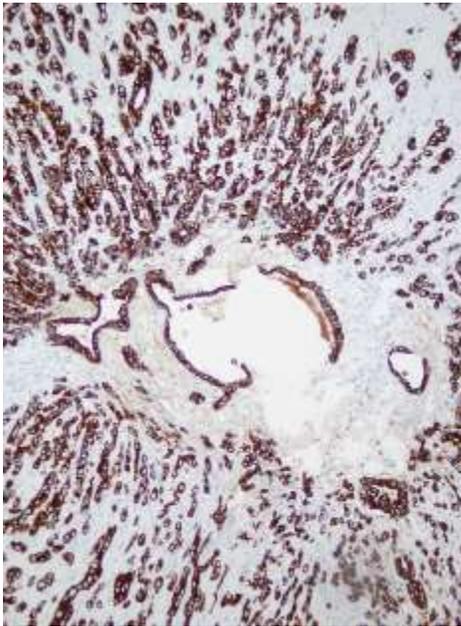
Lunge und Pleura, Knochen,  
Leber, Gehirn  
aber es kann *überall* vorkommen



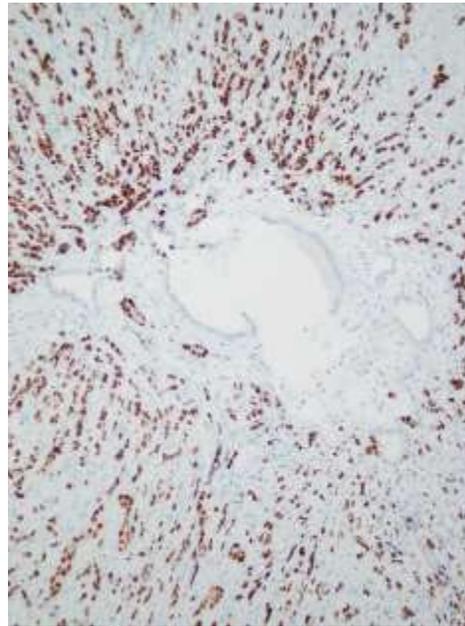
Brustkarzinom 1994



Ductus cysticus Resektions-spezimen 2004

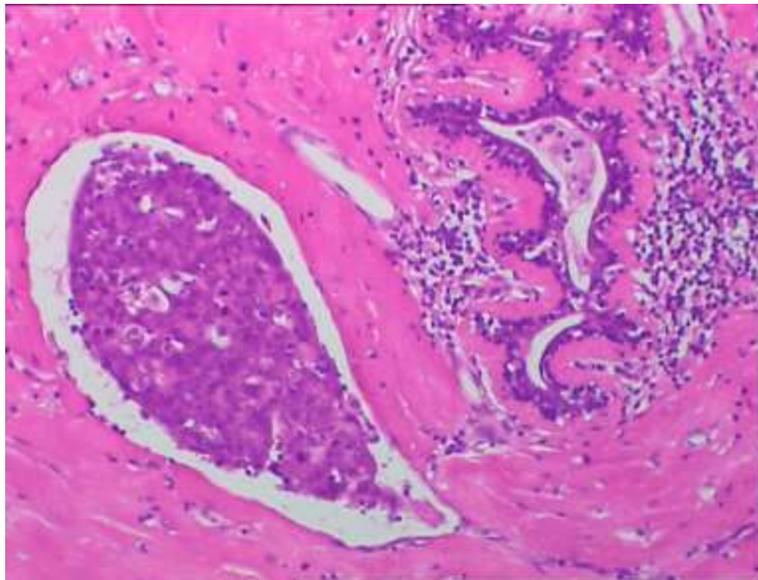
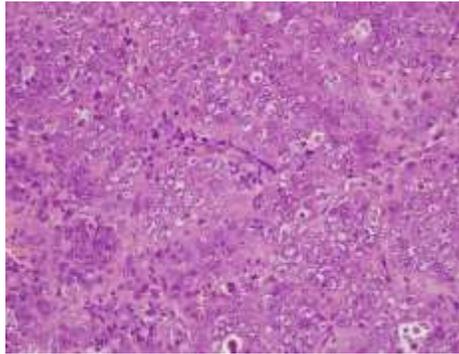
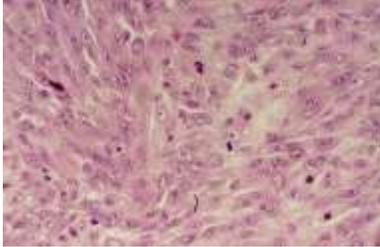


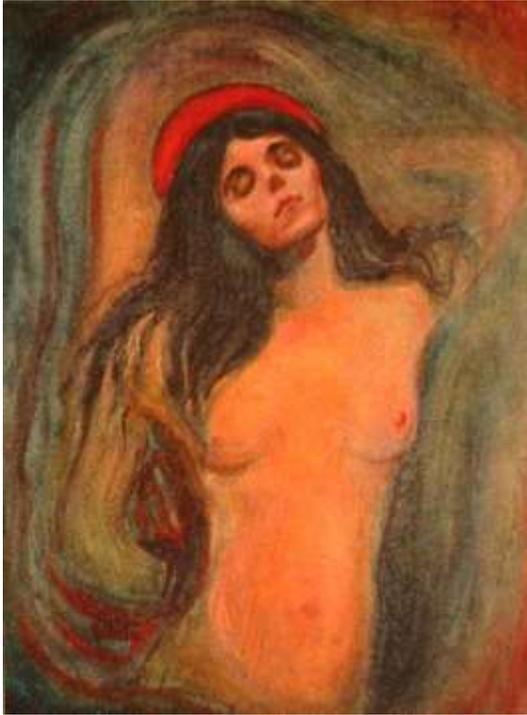
CK 7



Östrogen Rezeptor

NICHT-epitheliale  
maligne Tumoren





**Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit !**