

# **Tumorklassifikation und histopathologische Untersuchung- Grundlagen der Therapieentscheidung?**



**Prof. Dr. Arndt Hartmann**

**Pathologisches Institut  
Universität Erlangen**

# Schwerpunkte

- TNM-Klassifikation 2010- was hat sich geändert?
- Standardisiertes Grading des Mammakarzinoms
- Prädiktion Therapieansprechen durch die Pathologie?
- Brauchen wir Immunhistochemie für die Diagnostik?
- Histologische Typen: haben sie eine Bedeutung?

# Schwerpunkte

- TNM-Klassifikation 2010- was hat sich geändert?
- Standardisiertes Grading des Mammakarzinoms
- Prädiktion Therapieansprechen durch die Pathologie?
- Brauchen wir Immunhistochemie für die Diagnostik?
- Histologische Typen: haben sie eine Bedeutung?

# TED-Umfrage Mikrometastasen

In einem Sentinellymphknoten wird nach immun-histochemischer Aufarbeitung eine Tumorabsiedlung von 300 Zellen mit 180  $\mu\text{m}$  Ausdehnung gefunden.

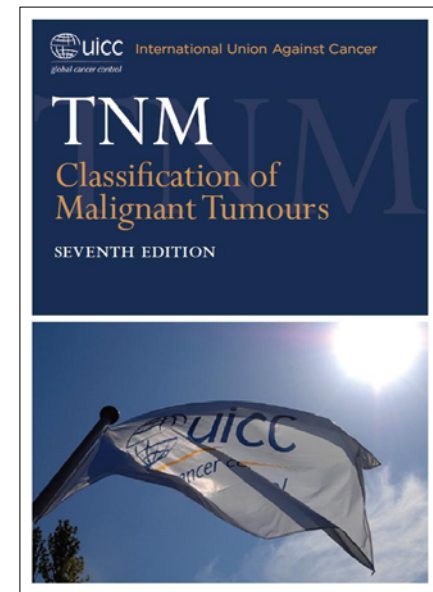
Die korrekte TNM-Klassifikation lautet:

1. pN0
2. pN1a
3. pN1mi

# TNM 2010 Mammakarzinom

- Im Wesentlichen unverändert
- T-Klassifikation ohne Veränderungen
- pN1mi: MTS  $\leq 0,2$  mm oder  $\leq 200$  Zellen
- Es gibt kein pMx mehr!
- pM0 nur nach Autopsie

**pN1a ist korrekt!**



# Schwerpunkte

- TNM-Klassifikation 2010- was hat sich geändert?
- Standardisiertes Grading des Mammakarzinoms
- Prädiktion Therapieansprechen durch die Pathologie?
- Brauchen wir Immunhistochemie für die Diagnostik?
- Histologische Typen: haben sie eine Bedeutung?

# Elston&Ellis-Grading des Mammakarzinoms

## Tubuläre Differenzierung:

1	>75% des Tumors
2	10-75%
3	<10%

## Nukleäre Pleomorphie

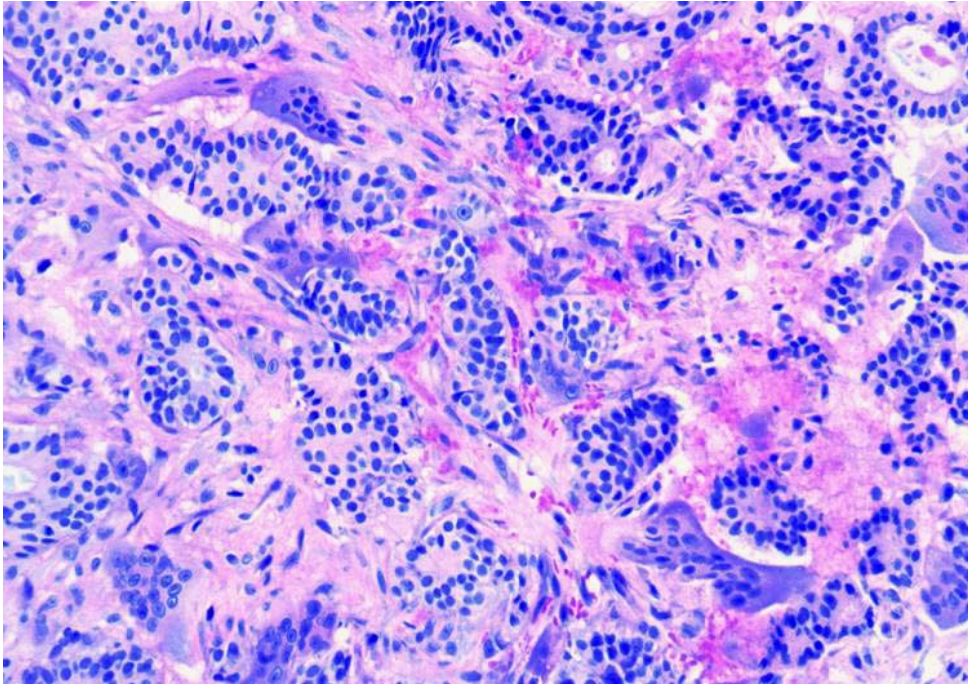
1	gering
2	mittelgradig
3	stark

## Mitosen

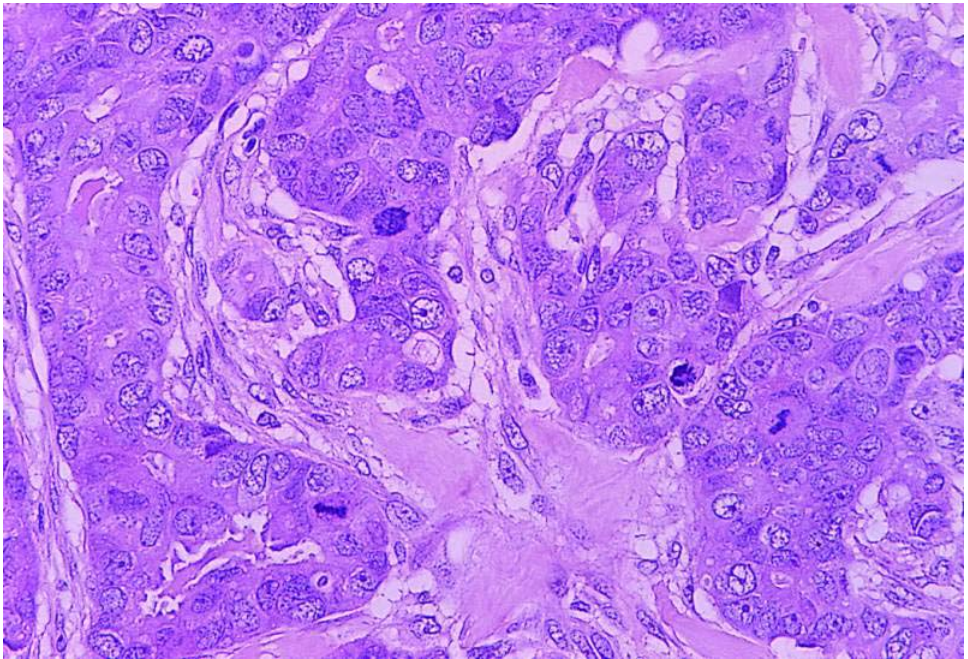
1	0-9/10HPF
2	10-20/10HPF
3	>20/10 HPF

Summe: 3-5 Punkte – gut differenziert (G1)  
6-7 Punkte - mittelgradig differenziert (G2)  
8-9 Punkte – schlecht differenziert (G3)

**In TNM-Klassifikation empfohlen!**



**G1**



**G3**

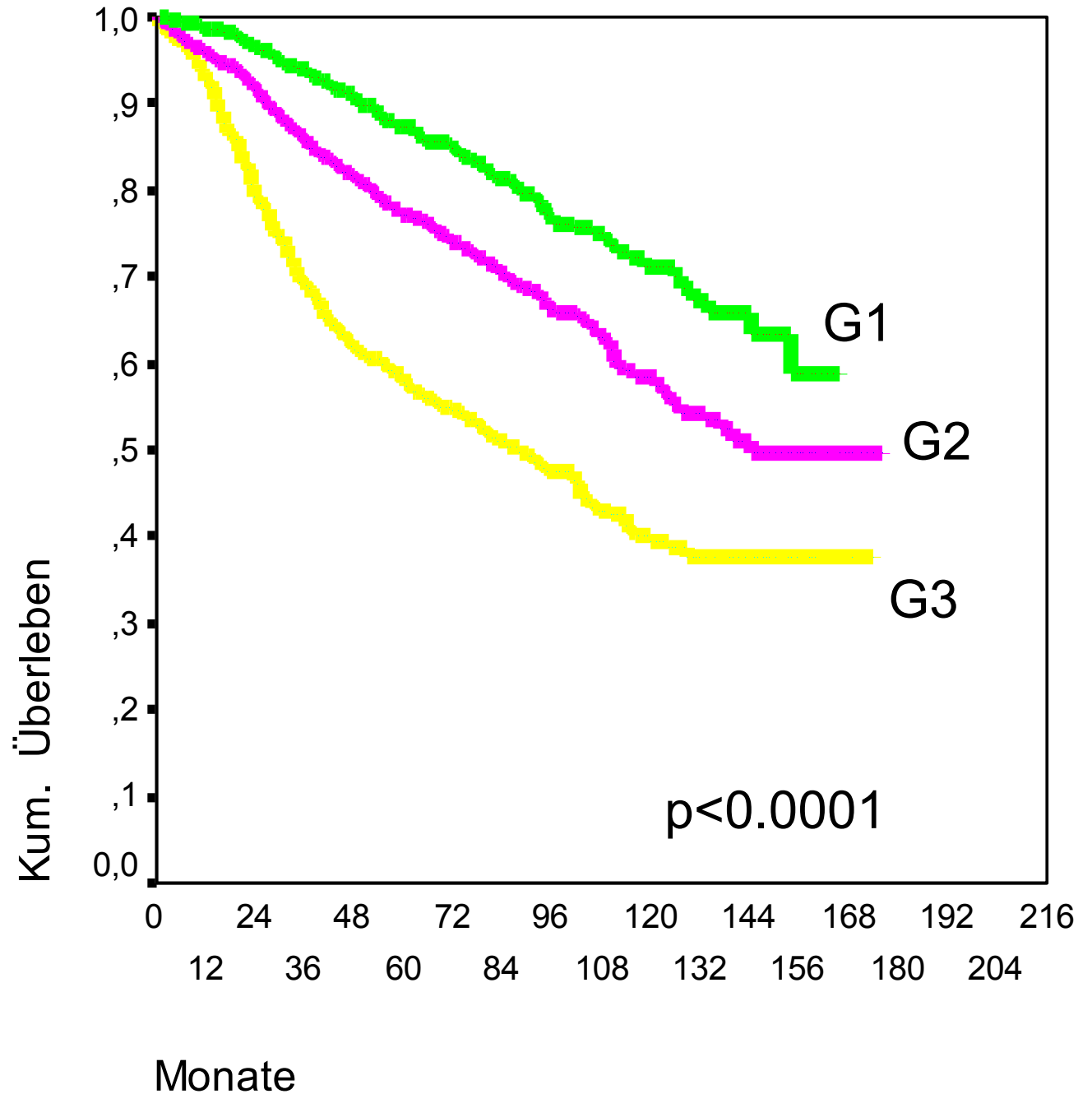
# Prognosefaktor Grading

n=2000,  
median 66 Monate  
Verlaufsdaten

Ca. 20% G1

Ca. 55% G2

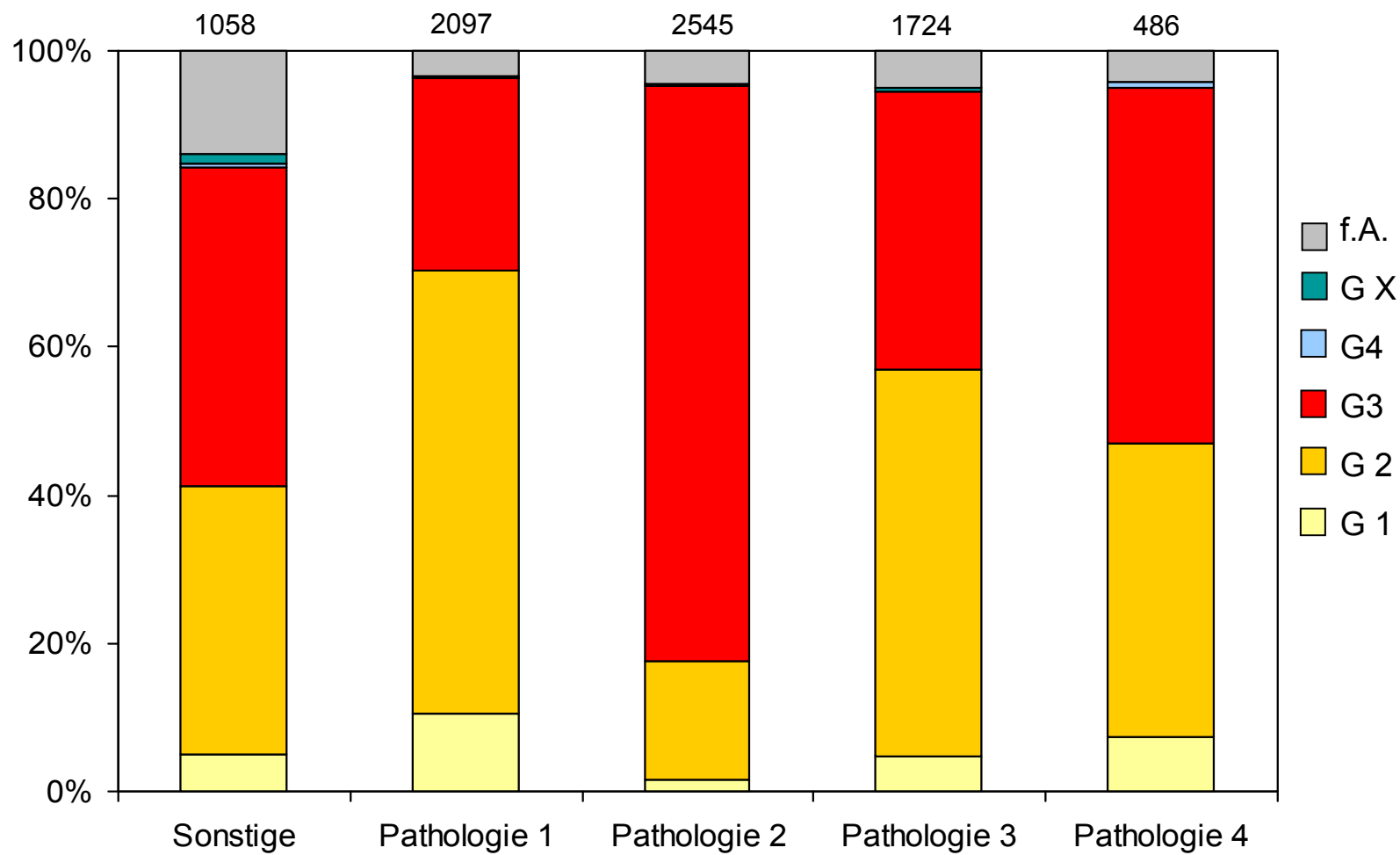
Ca. 25% G3



# Mittelfranken: Mamma-Ca 1998-2006

## Grading

n=7910



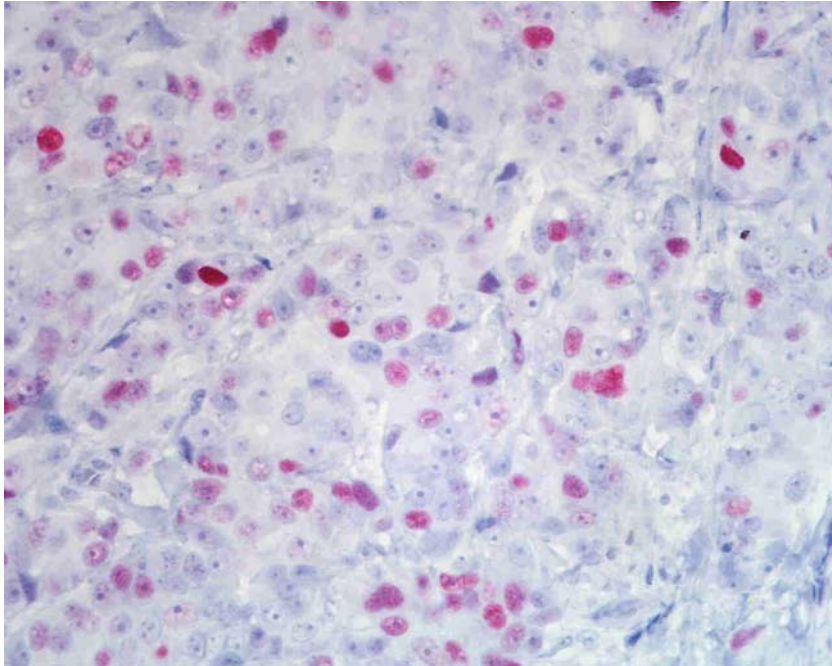
# Schwerpunkte

- TNM-Klassifikation 2010- was hat sich geändert?
- Standardisiertes Grading des Mammakarzinoms
- Prädiktion Therapieansprechen durch die Pathologie?
- Brauchen wir Immunhistochemie für die Diagnostik?
- Histologische Typen: haben sie eine Bedeutung?

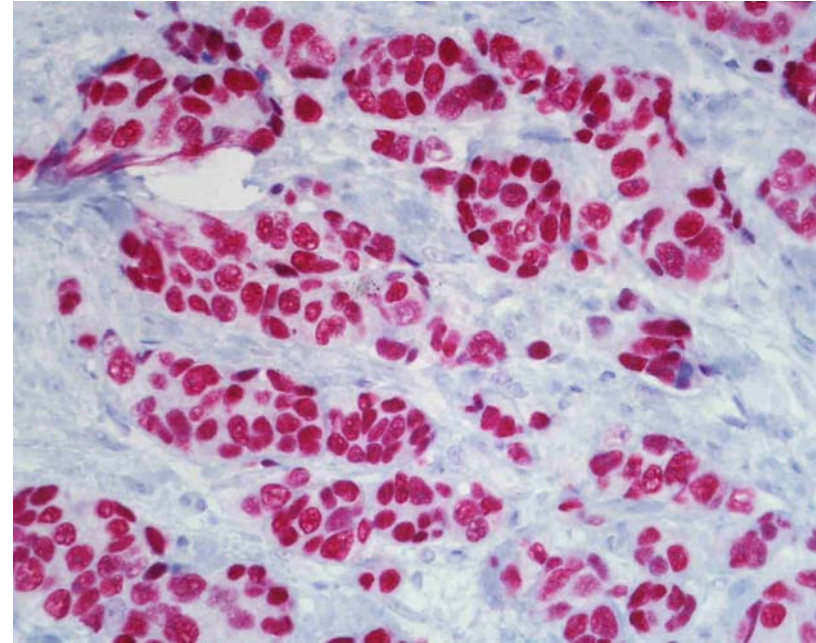
# Prädiktion Therapieansprechen

- ER
- PR
- Her2
- Ki67

# Östrogenrezeptorexpression – Immunohistochemie



**Mittelgradig (Score 4)**



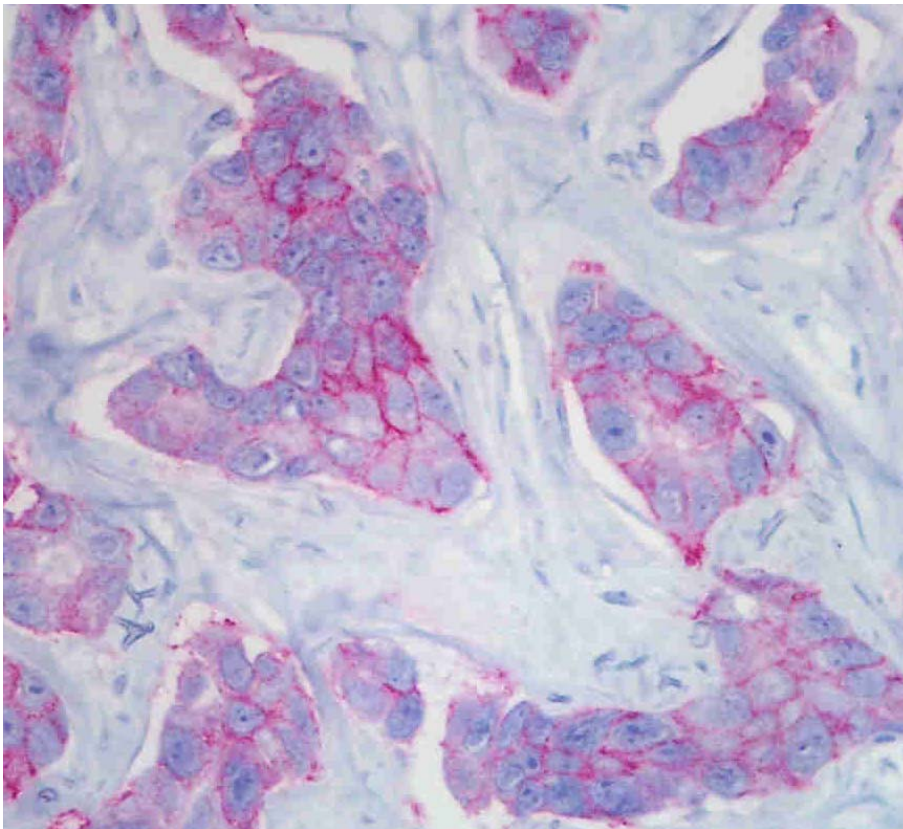
**Stark (Score 12)**

Prozentsatz positiver Zellkerne		x Farbeintensität		=IRS
Keine positiven Kerne	- 0 Punkte	Keine Farbreaktion	- 0 Punkte	0 – 12 Punkte
<10 % positive Kerne	- 1 Punkt	Schwache Färbereaktion	- 1 Punkt	
10-50 % positive Kerne	- 2 Punkte	Mäßige Färbereaktion	- 2 Punkte	
51-80 % positive Kerne	- 3 Punkte	Starke Färbereaktion	- 3 Punkte	
> 80 % positive Kerne	- 4 Punkte			

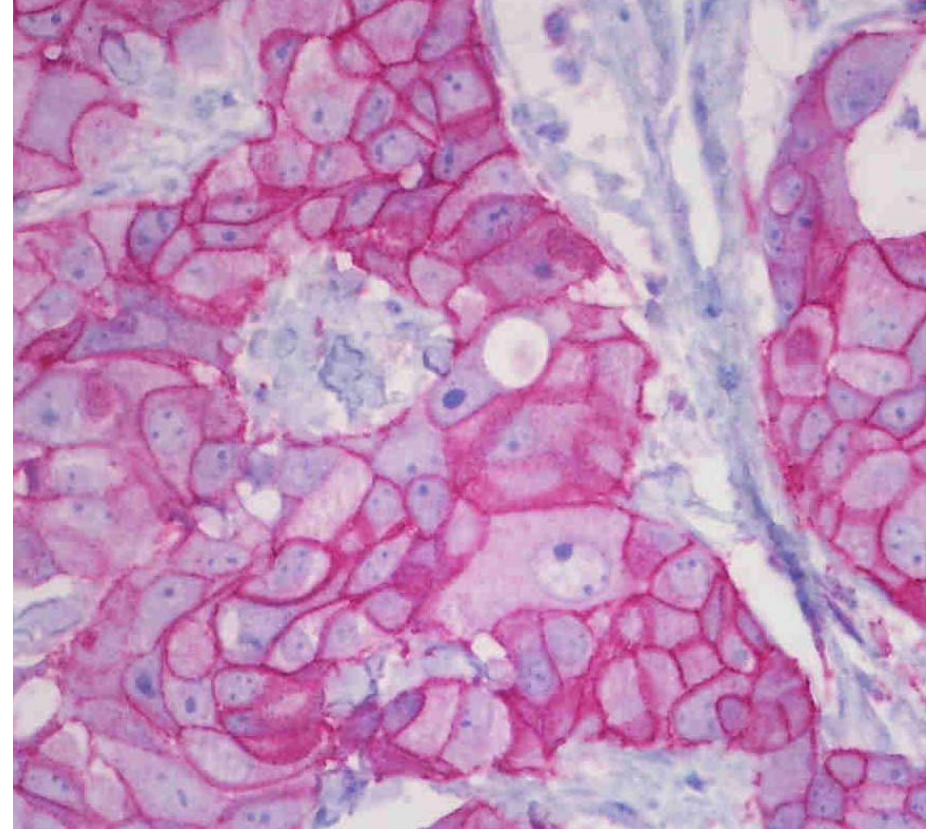
**0,5% reicht für ER-Pos.?**

# Immunohistochemie: Her2Neu

- Zielgen spezifischer Therapie

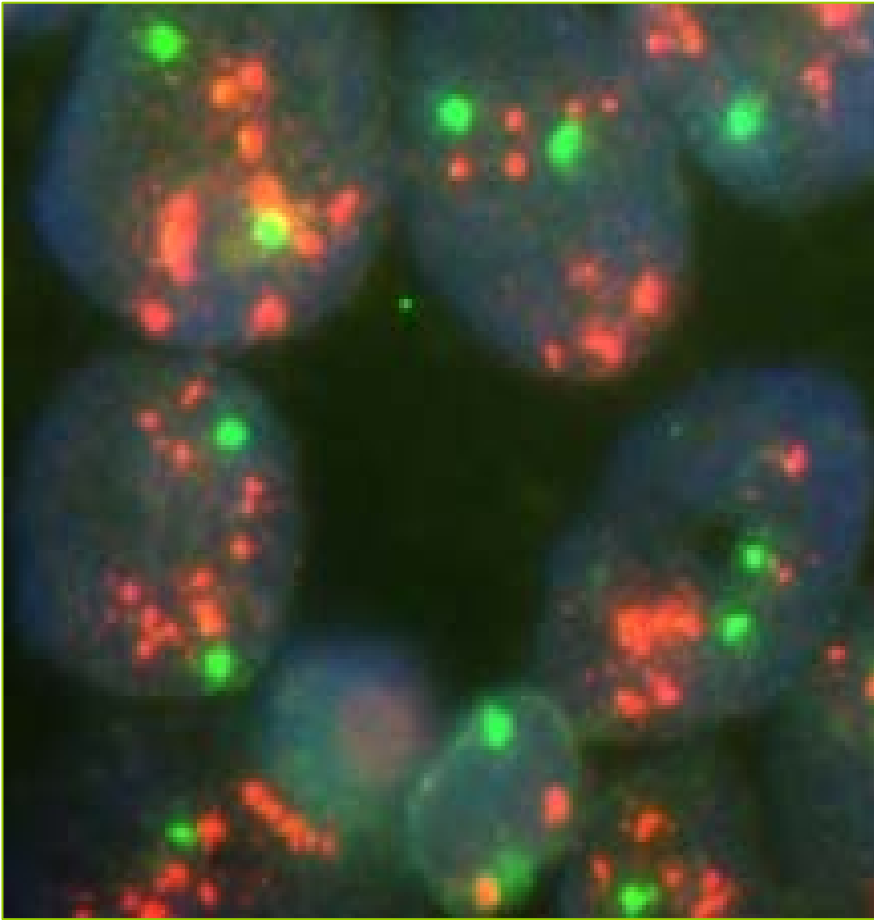


+ +

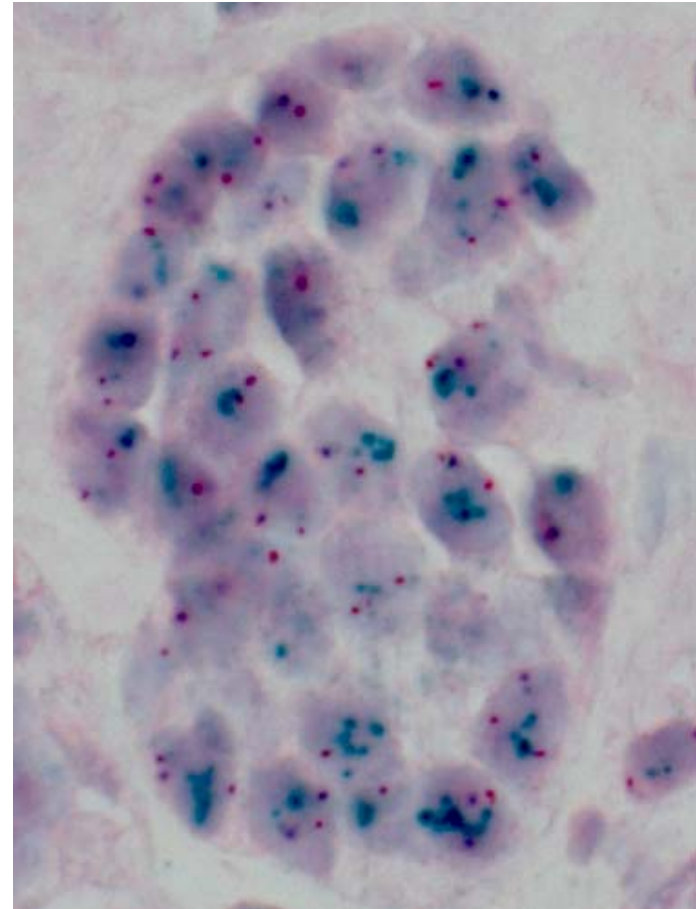


+ + +

Evaluation according to CTA („DAKO“-scoring) : 0, 1+, 2+, 3+



**FISH**

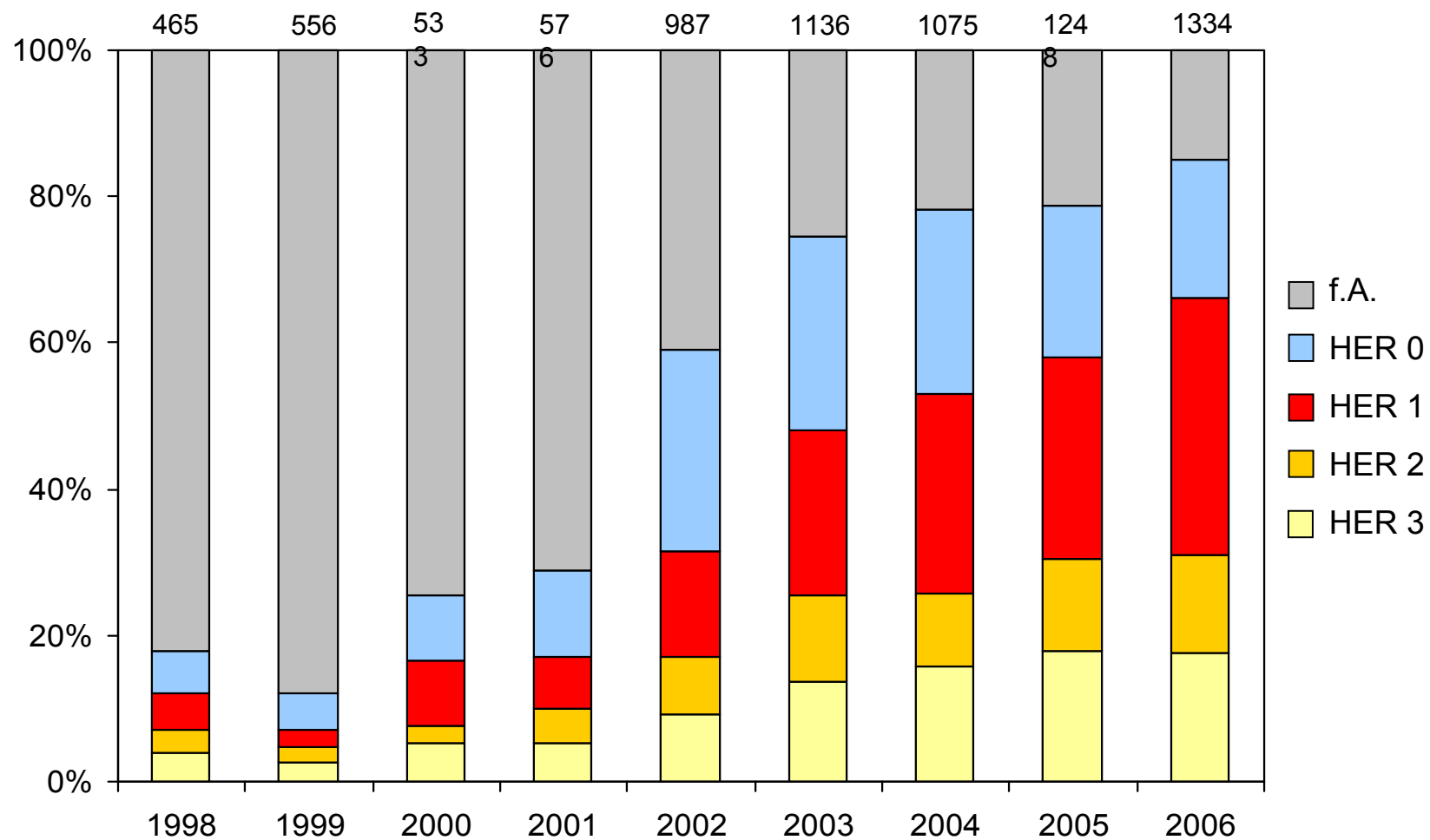


**CISH**

# Mittelfranken: Mamma-Ca 1998-2006

## HER-2 Bestimmung im Jahresvergleich

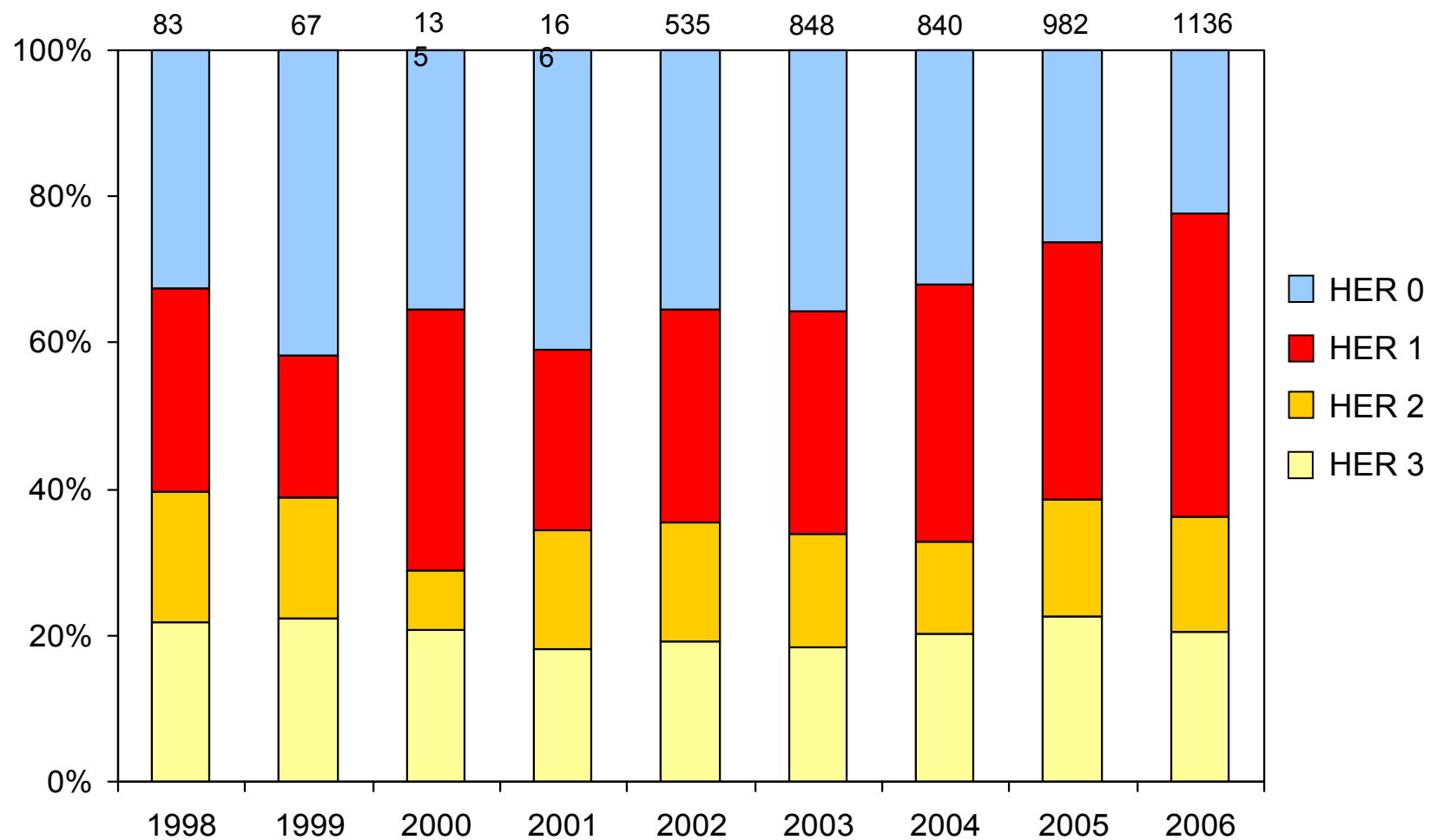
n=7910



# Mittelfranken: Mamma-Ca 1998-2006

## HER-2 Bestimmung im Jahresvergleich

n=4792



Original article

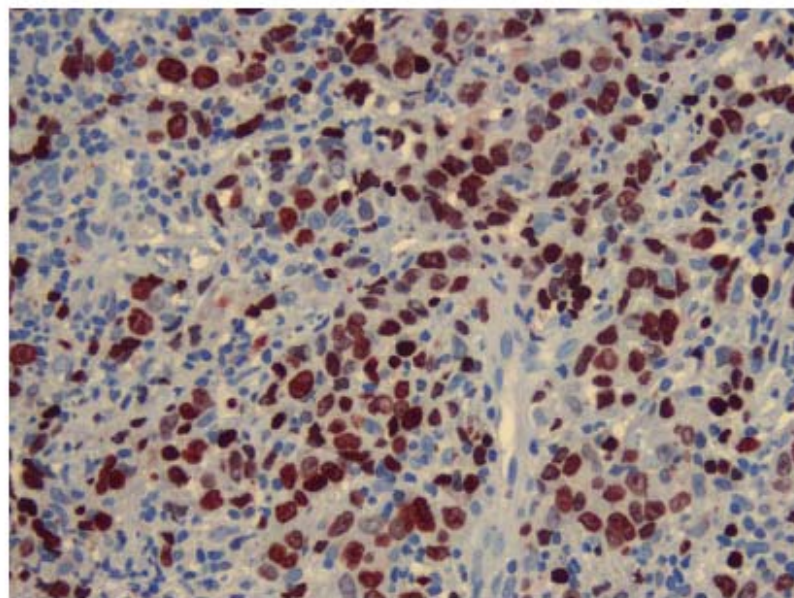
## Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients

Folkward G. Wiesner<sup>a,b</sup>, Achim Magener<sup>c</sup>, Peter A. Fasching<sup>b</sup>, Julia Wesse<sup>b</sup>, Mayada R. Bani<sup>b</sup>, Claudia Rauh<sup>b</sup>, Sebastian Jud<sup>b</sup>, Michael Schrauder<sup>b</sup>, Christian R. Loehberg<sup>b</sup>, Matthias W. Beckmann<sup>b</sup>, Arndt Hartmann<sup>c</sup>, Michael P. Lux<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Practice for Gynecology, Nuremberg, Germany

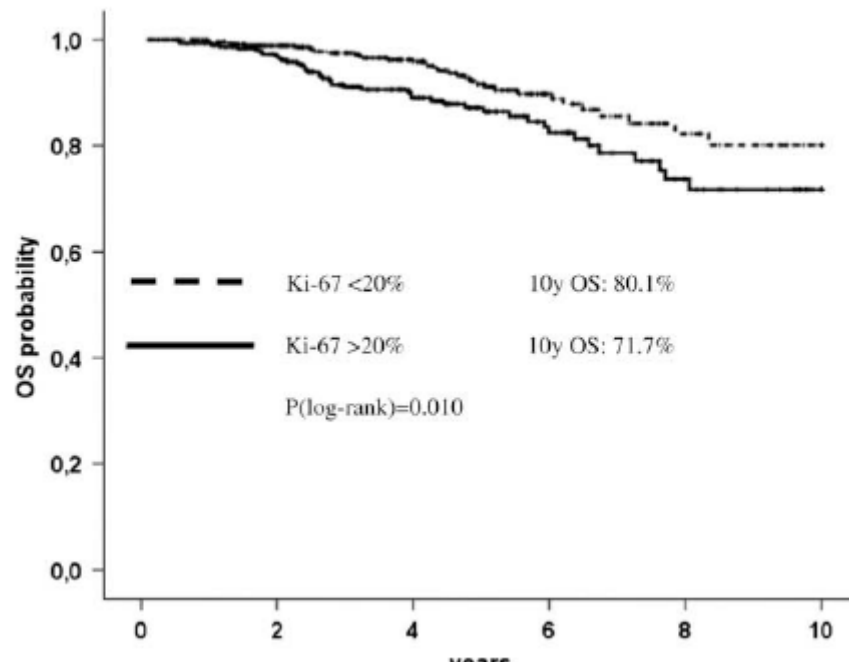
<sup>b</sup> University Breast Center for Franconia, Erlangen University Hospital, Erlangen, Germany

<sup>c</sup> Institute of Pathology, Erlangen University Hospital, Erlangen, Germany

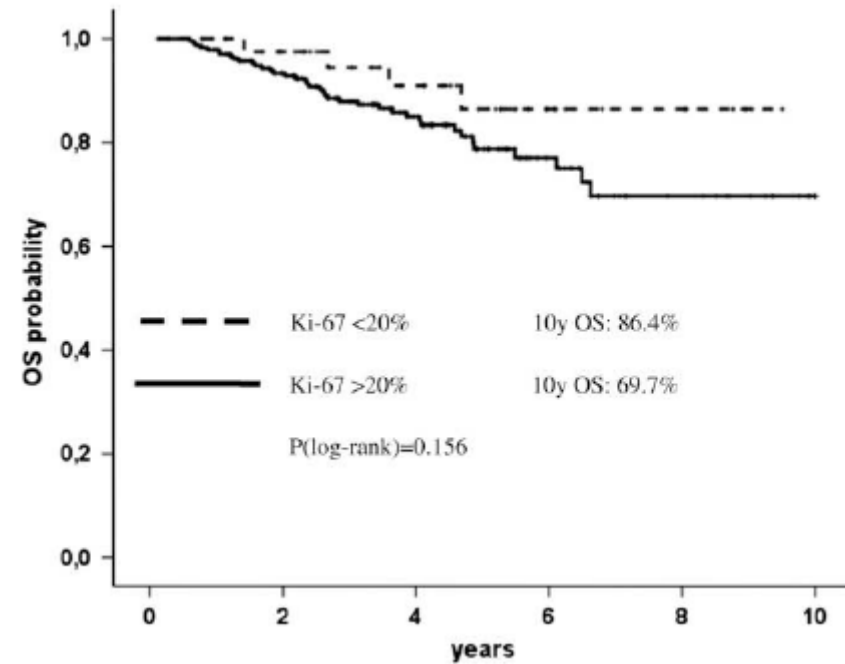


**Fig. 1.** Poorly differentiated invasive ductal breast cancer (G3) with high Ki-67 proliferation index (70%)  $\times$  100.

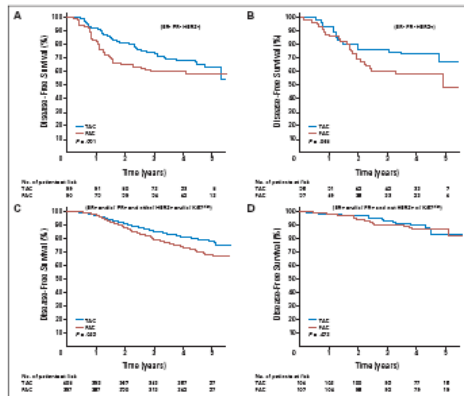
# Gesamtüberleben



**Grad 2**



**Grad 3**



## Breast Cancer Subtypes and Response to Docetaxel in Node-Positive Breast Cancer: Use of an Immunohistochemical Definition in the BCIRG 001 Trial

Judith Hugh, John Hanson, Maggie Chon U. Cheang, Torsten O. Nielsen, Charles M. Perou, Charles Dumontet, John Reed, Maryla Krajewska, Isabelle Treilleux, Matthieu Rupin, Emmanuelle Magherini, John Mackey, Miguel Martin, and Charles Vogel

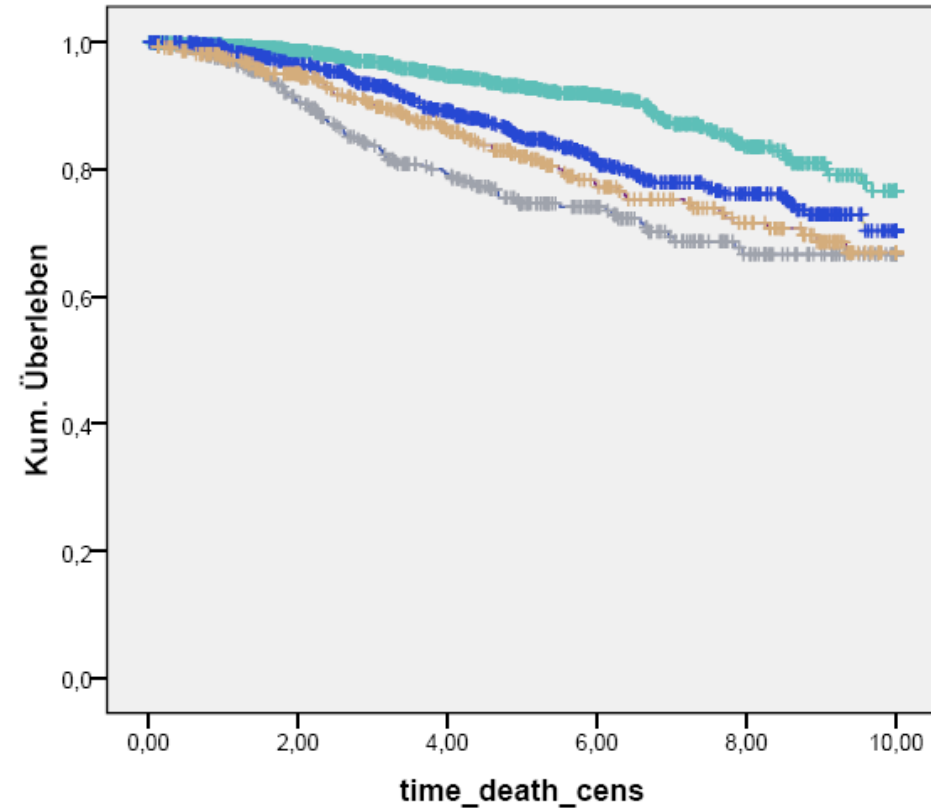
- 1350 Patientinnen (BCIRG 001); TAC versus FAC, N-pos
- 4 Patientengruppen

	Anteil	3-J DFS
• Luminal A (ER/PR pos, Her2Neu neg, Ki67 ≤ 13%)	15,9%	91%
• Luminal B (ER/PR pos, Her2Neu pos oder Ki67 > 13%)	61,1%	82%
• Her2Neu (ER/PR neg, Her2Neu pos)	14,5%	68%
• Basal-Typ (ER/PR neg, Her2Neu neg)	8,5%	67%

# Erlangen Mammakarzinome

1995-2008

n=3179



Für den Kaplan Meier-Schätzer erhält man folgende 10 Jahres

Gesamtüberlebenszahlen

Triple Negative: 66,6%

ER pos KI67 low: 76,6%

ERpos KI67 high: 70,3%

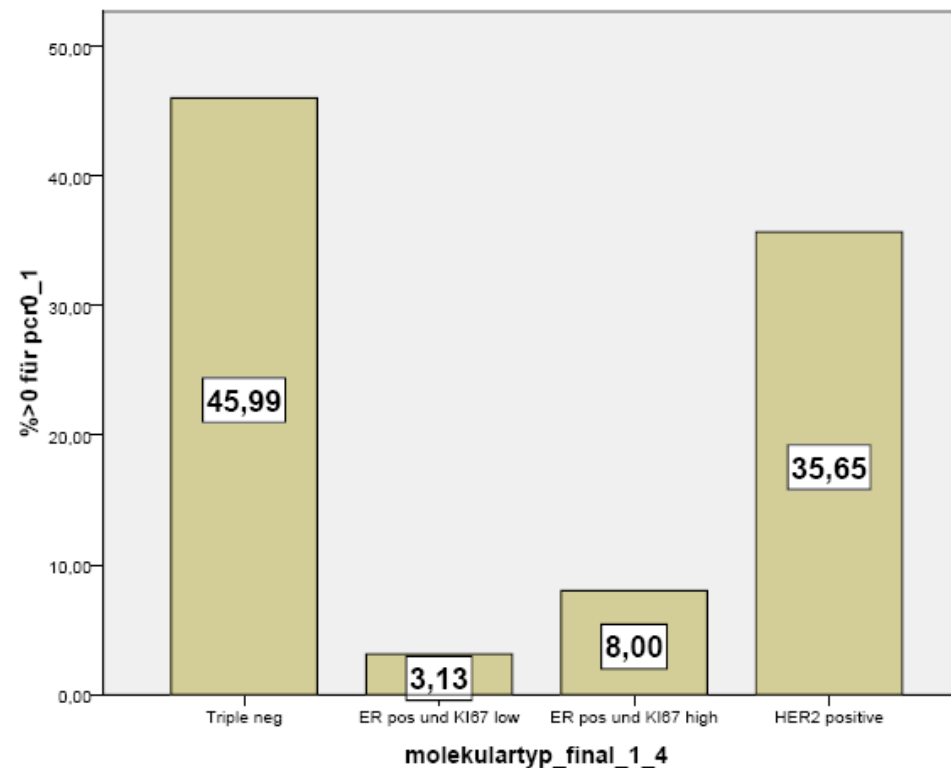
HEr2 positive: 66,9%

p(log-rank)= 6 \* 10E-12

# Neoadjuvante Chemotherapie 1998-2008

n=587

Das bedeutet, dass insgesamt 123 (21%) Patientinnen eine Komplettremission hatten definiert als (pT0 oder pTis) und pN0



Daten PD Dr. Peter Fasching

# Schwerpunkte

- TNM-Klassifikation 2010- was hat sich geändert?
- Standardisiertes Grading des Mammakarzinoms
- Prädiktion Therapieansprechen durch die Pathologie?
- Brauchen wir Immunhistochemie für die Diagnostik?
- Histologische Typen: haben sie eine Bedeutung?

# Diagnostische immunhistochemische Marker

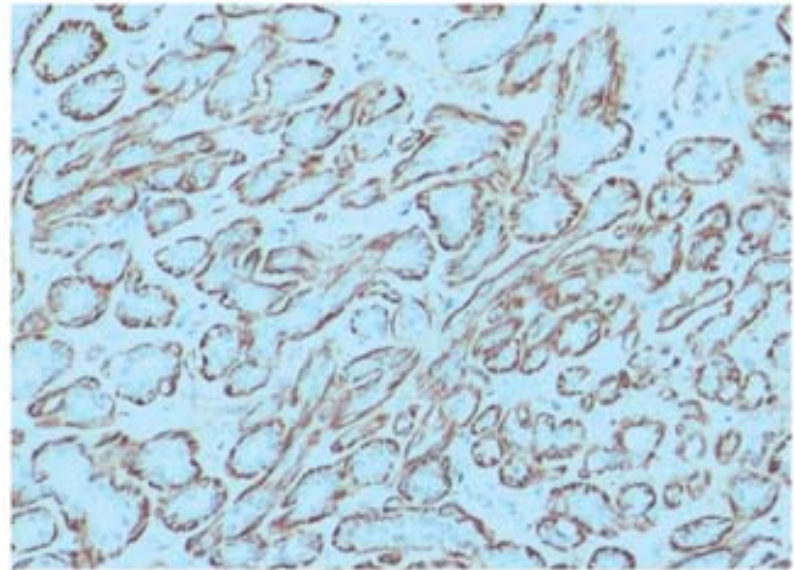
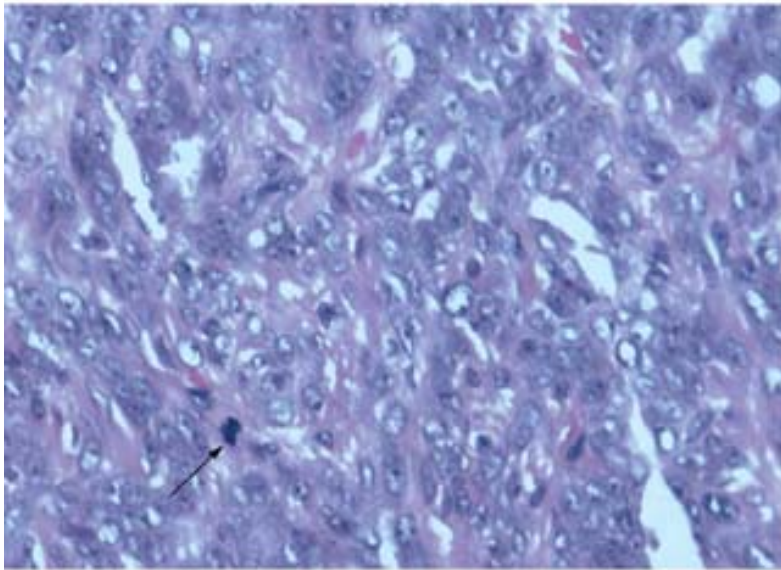
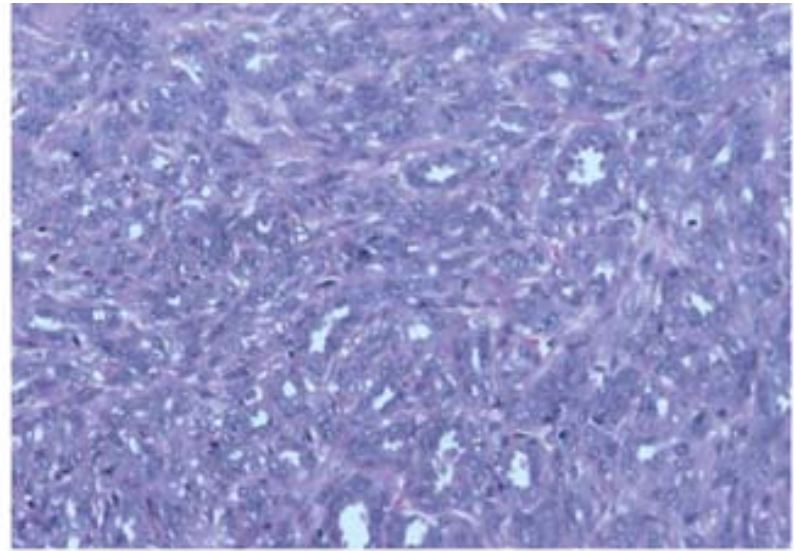
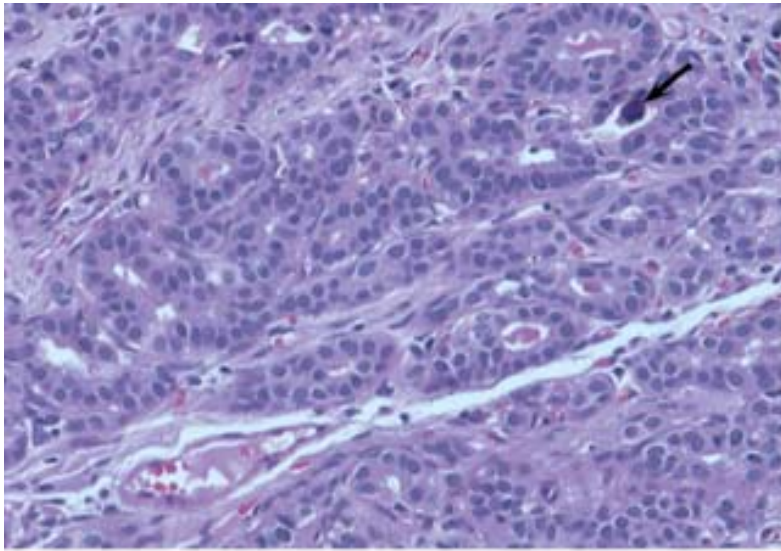
- MEC-Marker (p63, SMA, CD10)
- CK5/6
- E-cadherin
- CK34bE12
- S100
- Collagen Typ IV
- CK7
- AR

# Diagnostische immunhistochemische Marker

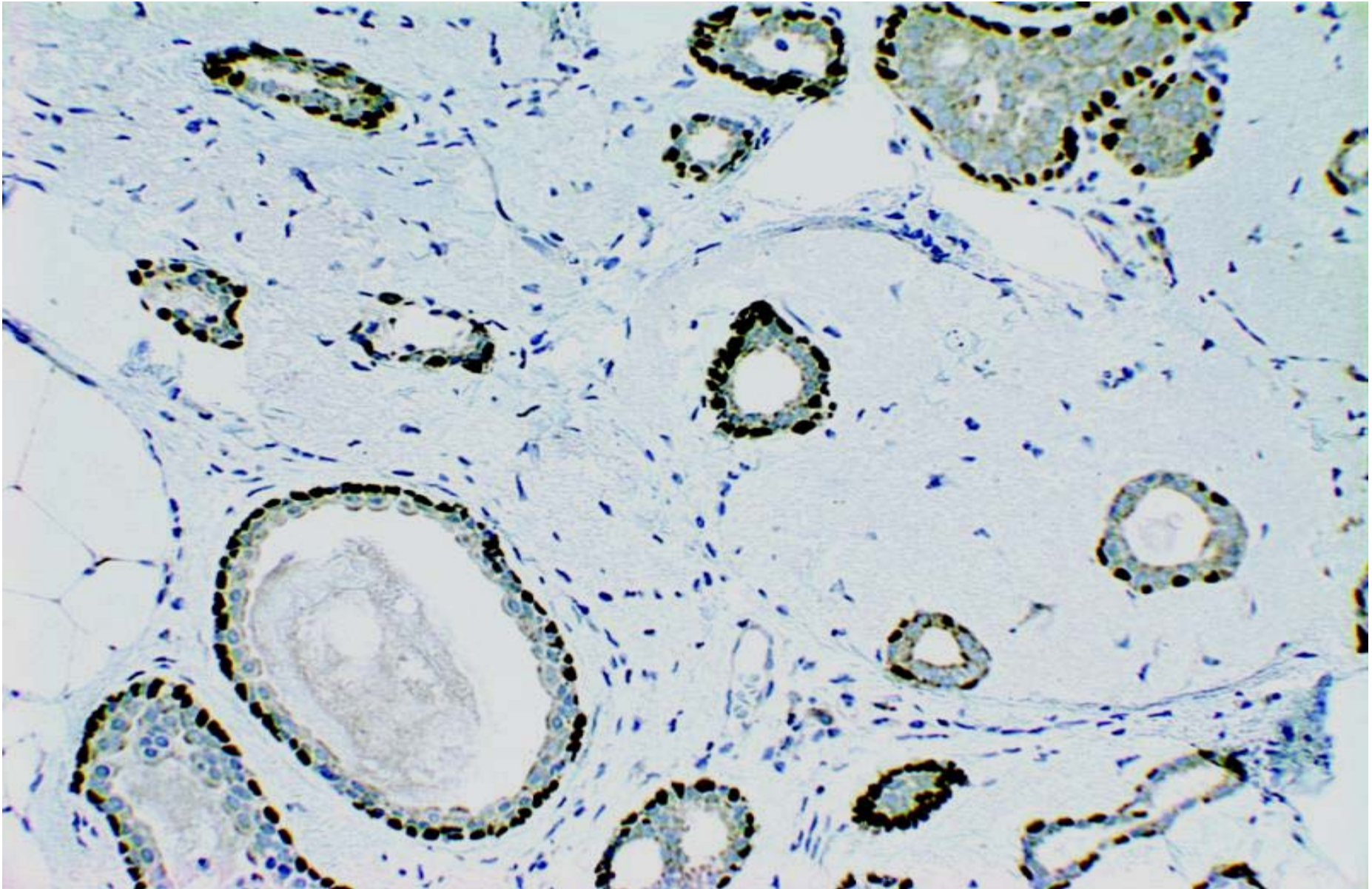
- MEC-Marker (p63, SMA, CD10)
  - Adenosis vs. IDC
  - DCIS vs. IDC
  - Papillom vs intraduktales papilläres Karzinom
  - Mikroinvasion

**Nachweis von MEC ist die hilfreichste IHCH überhaupt!**

**Manchmal mehrere Marker notwendig!**



## Zentrum einer radiären Narbe, p63-Immunhistologie



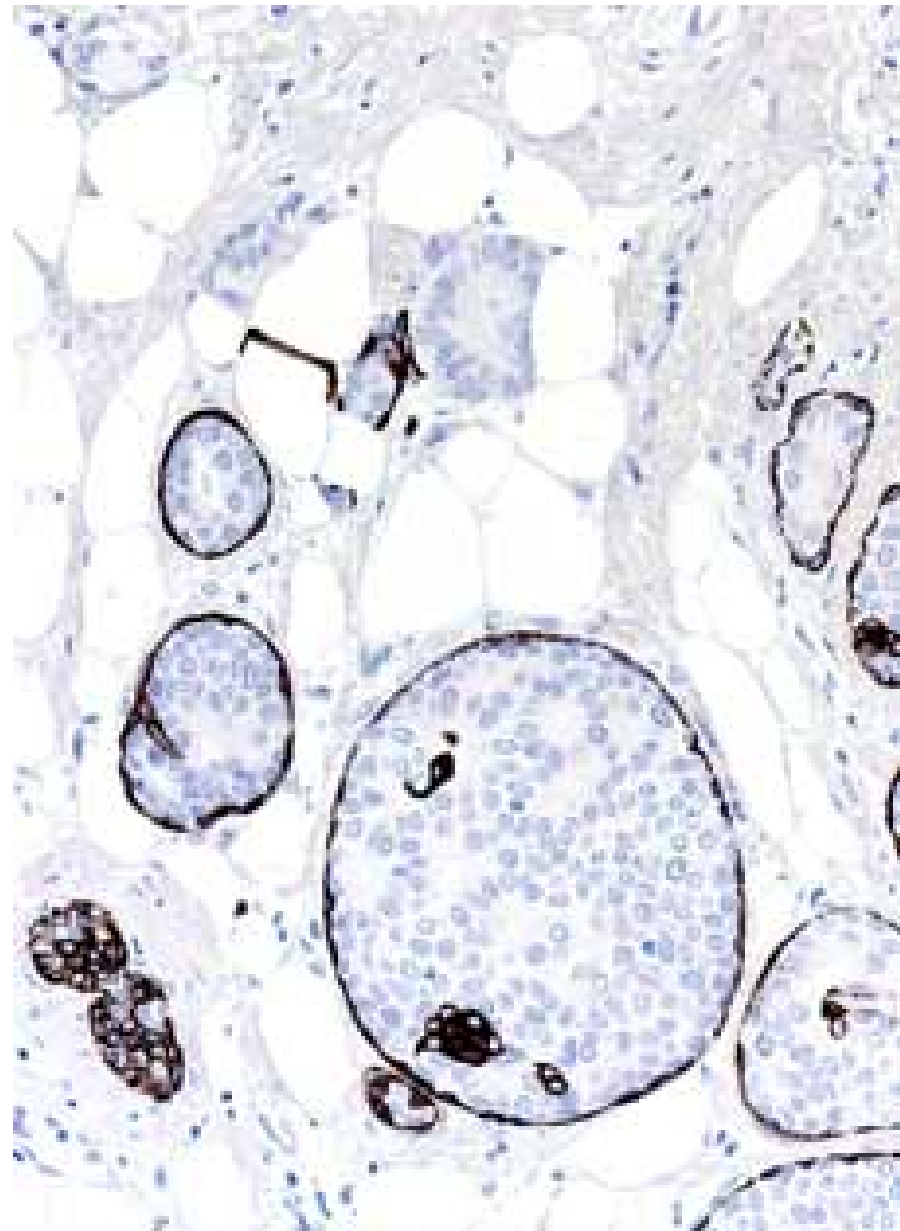
# Diagnostische immunhistochemische Marker

- MEC-Marker (p63, SMA, CD10)
- **CK5/6**
- E-cadherin
- CK34bE12
- S100
- Collagen Typ IV
- CK7
- AR

# Diagnostische immunhistochemische Marker

- CK 5/6
- Luminale Zellen                      CK8/18
- „Basale“ Zellen (MEC)              CK5/6
- UDH, Papillom                      Gemischte Zellpopulation  
Mosaikmuster
- DIN, LIN, ADH, FEA                neg. für CK5/6

**Cave: 5-10% CK5-positive DIN/IDC („Basal-type“)**

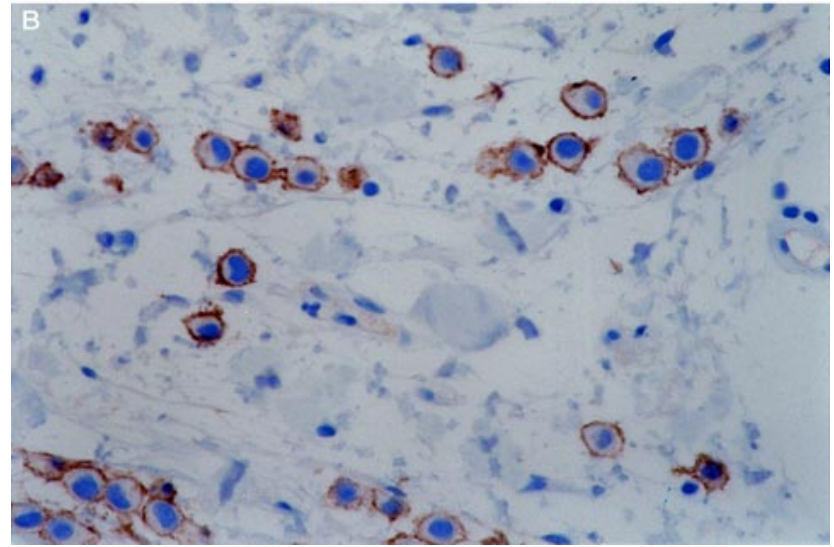
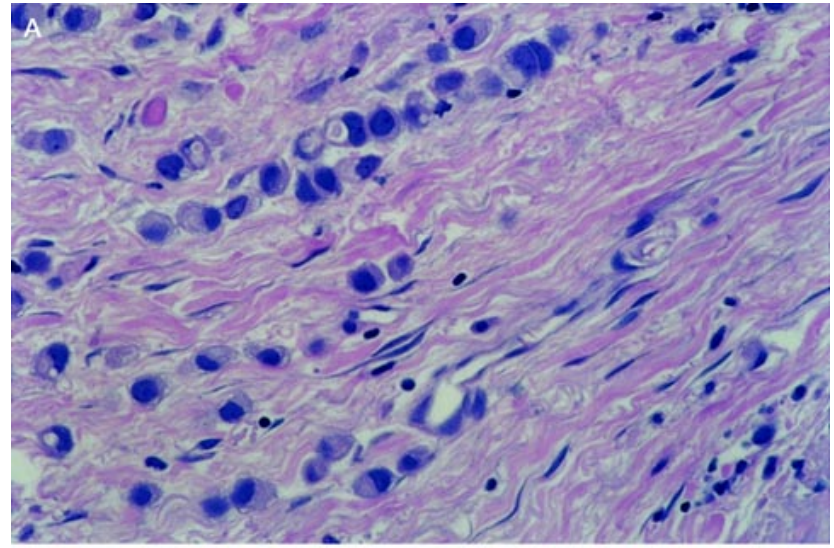
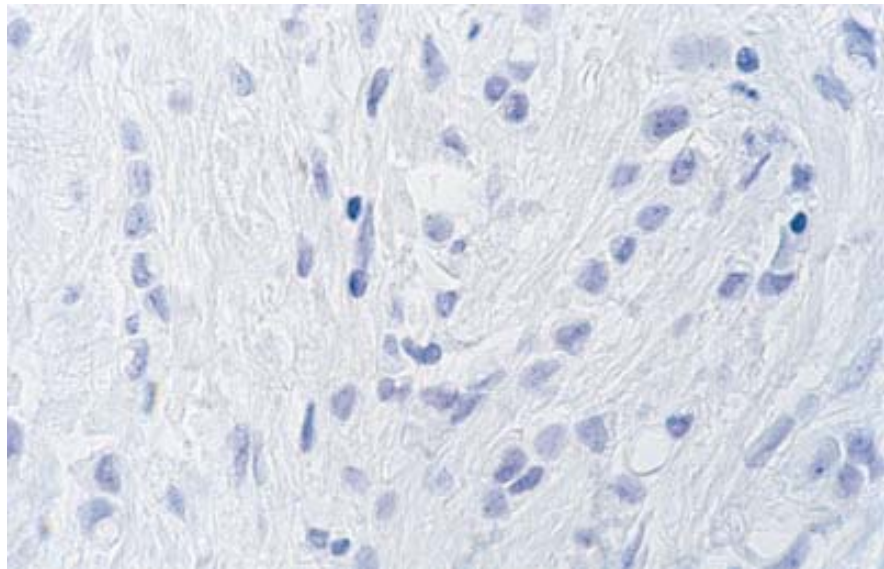
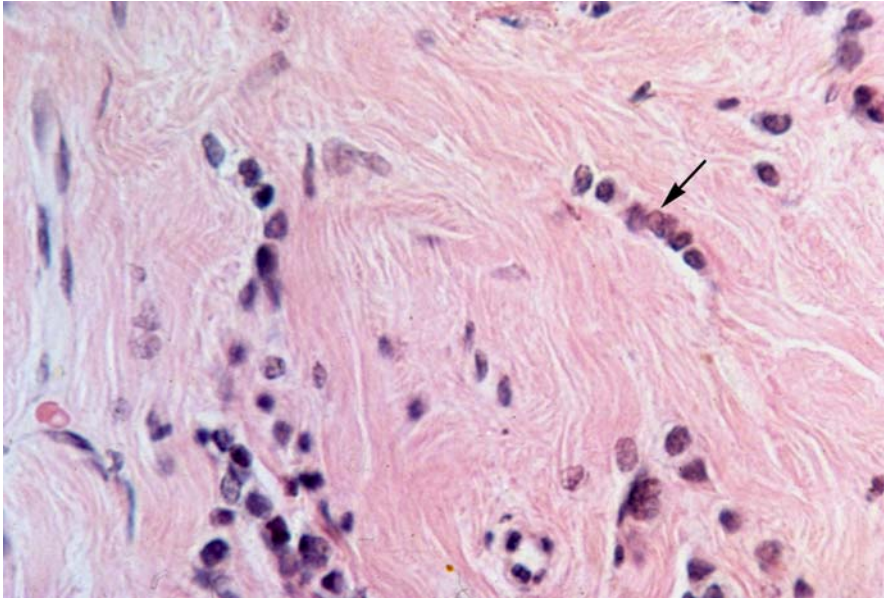


# Diagnostische immunhistochemische Marker

- MEC-Marker (p63, SMA, CD10)
- CK5/6
- E-cadherin
- CK34bE12
- S100
- Collagen Typ IV
- CK7
- AR

# Diagnostische immunhistochemische Marker

- E-cadherin/ HMWCK (CK34bE12)
- Unterscheidung IDC vs. ILC
- Unterscheidung DCIS/DIN vs. LIN
  - DIN: E-cad pos, HMWCK meist neg.
  - LIN: E-cad. Neg, HMWCK meist pos.



# Diagnostische immunhistochemische Marker

- MEC-Marker (p63, SMA, CD10)
- CK5/6
- E-cadherin
- CK34bE12

- S100

Mikroglanduläre Adenose

- Collagen Typ IV

Mikroinvasion

- CK7

Morbus Paget

- AR

Apokrines Ca

# Schwerpunkte

- TNM-Klassifikation 2010- was hat sich geändert?
- Standardisiertes Grading des Mammakarzinoms
- Prädiktion Therapieansprechen durch die Pathologie?
- Brauchen wir Immunhistochemie für die Diagnostik?
- Histologische Typen: haben sie eine Bedeutung?

# TED-Umfrage

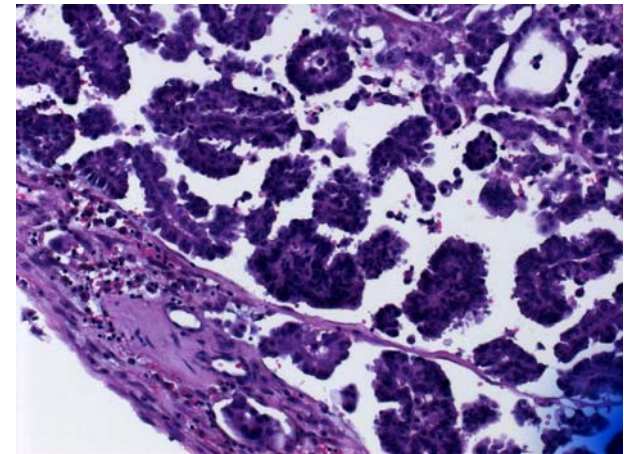
- 34-jährige Patientin, 1,5 cm großer Knoten getastet
- Stanzbiopsie: **mikropapilläres Karzinom**
- T1 G2 (3+2+2=7), ER+, PR+, Ki67 15%, Her2 -

Risiko Lymphknotenmetastasen:

1. 20%

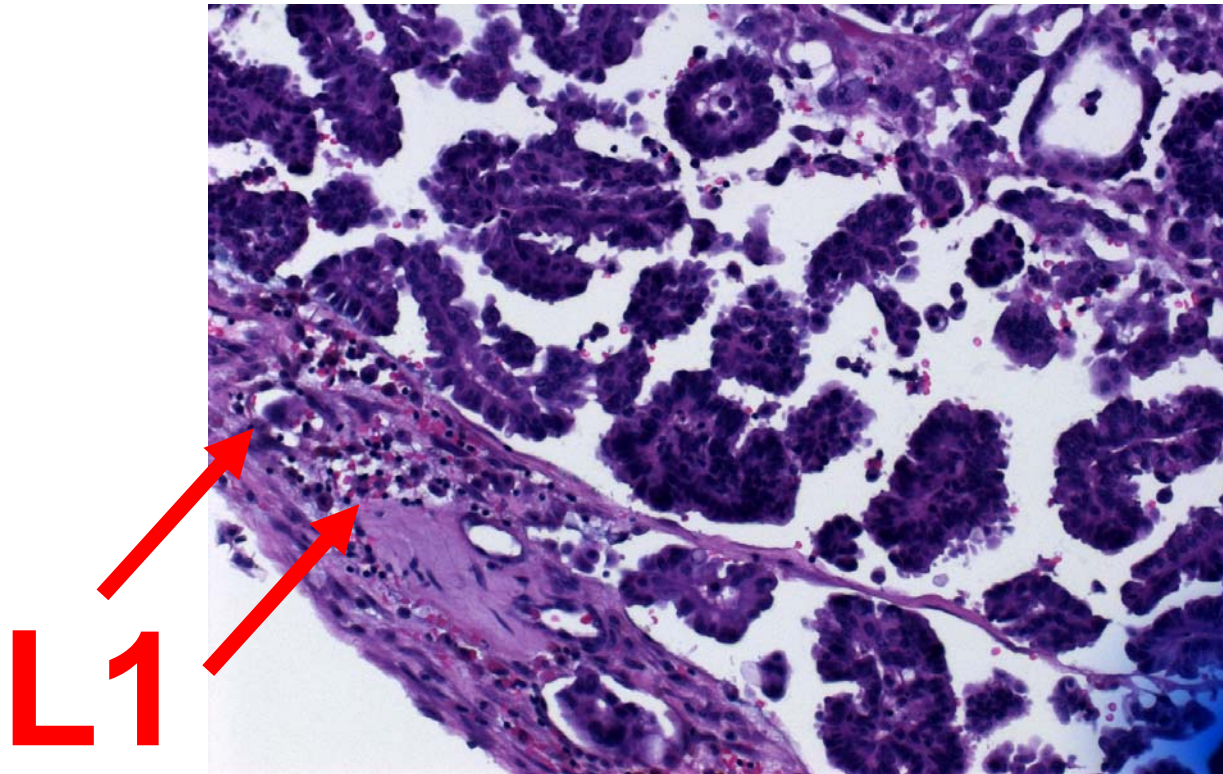
2. 50%

3. >80%



# TED-Umfrage

- Richtig: >80%!



# Mikropapilläres Karzinom

- Aggressive Variante des Mammakarzinoms (2-4%)
- Durchschn.-Alter 50-58, meist tastbarer Knoten
- Durchschn.-Größe 1,5-3,9 cm
- Mehr als 80% N-Metastasen, meist Kapselüberschr.
- Eigene Erfahrungen: 9/10 Pat. N+, meist pN3
- 65-70% Lokalrezidiv!
- Signifikant schlechtere Prognose

# Zusammenfassung

- **TNM-Klassifikation kaum geändert fürs Mammakarzinom**
- **Standardisiertes Grading für Therapiestratifizierung unbedingt notwendig**
- **Proliferationsfraktion (Ki67) bringt wertvolle Zusatzinformation**
- **Routinemarker können Ansprechen auf Chemotherapie und Prognose gut vorhersagen**
- **Pathologe braucht manchmal Immunhistochemie!!**
- **Mikropapilläres Karzinom ist ein aggressiver Subtyp des Mammakarzinoms**