



Brustkrebs

Ihr Leitfaden zum Verständnis
des pathologischen Befundes

IN SICHEREN HÄNDEN.

Inhalt

- 3 Vorwort
- 4 Warten Sie das Gesamtergebnis ab
- 5 Allgemeines zum pathologischen Befund
- 14 Zusatzuntersuchungen
- 17 Ihren pathologischen Befund verstehen
 - Ist mein Brustkrebs invasiv?
 - Wie unterscheiden sich Brustkrebszellen von normalen Zellen?
 - Wie schnell wachsen die Krebszellen?
- 18 – Wie groß ist der Krebs?
- 19 – Wurde der ganze Krebs entfernt?
- 21 – Wurden Krebszellen in Ihren Lymphbahnen und Blutgefäßen gefunden?
 - Wurden Krebszellen in Ihren Lymphknoten gefunden?
- 22 – Wieviel Krebs ist in jedem Lymphknoten?
- 23 – Tragen die Krebszellen HER2-Rezeptoren?
- 24 Interdisziplinäre Tumorkonferenz
- 26 Es gibt verschiedene Tests zum Nachweis von HER2
- 27 Gibt es in der Krebszelle Gene, die beeinflussen, wie der Krebs behandelt wird?
- 28 Früherkennungsprogramm und Gentests
- 29 Notizen
- 30 Impressum

Brustkrebs – Wissen. Klarheit. Zuversicht.

*Ihr persönlicher Leitfaden zum Verständnis des pathologischen Befundes bei Brustkrebs.
Überreicht vom Mammazentrum Hamburg und der Pathologie Hamburg-West.*

Der pathologische Befund ist von entscheidender Bedeutung, wenn es darum geht zu bestimmen, welche Behandlung speziell für Sie die richtige ist.

Immer dann, wenn Gewebe aus dem Körper entnommen wird, erfolgt eine Untersuchung durch den Pathologen. Dieser unternimmt zunächst eine makroskopische Untersuchung des Gewebes, das heißt, er betrachtet das Gewebe mit dem bloßen Auge, anschließend untersucht er es dann mikroskopisch. Unter Umständen wird zusätzlich auch noch eine molekulare Untersuchung, das heißt eine Untersuchung auf genetische Veränderungen durchgeführt.

Das Ergebnis wird im pathologischen Befund zusammengefasst. Der Befund beinhaltet die Ergebnisse aller Untersuchungen, welche an dem entnommenen Gewebe durchgeführt wurden. Die Informationen in diesem Befund sind für Sie und die behandelnden Ärzt*innen Grundlage der Entscheidung für die beste Behandlung.

Ihr pathologischer Befund enthält eine Vielzahl von Informationen. Ihn zu lesen, kann zunächst verwirrend sein. Wir wollen Ihnen helfen, die Informationen des pathologischen Befundes zu verstehen, damit Sie die Beratung der Ärzt*innen über die bestmögliche Behandlung nachvollziehen können.



Warten Sie das Gesamtergebnis ab

Aufgaben des Pathologen

Die Pathologie ist ein zentrales diagnostisches Fach in der klinischen Medizin.

Der vom Pathologen erhobene histopathologische Befund basiert auf einer sogenannten feingeweblichen Untersuchung, das heißt einer Untersuchung unter dem Mikroskop. Dabei wird schon die Erstdiagnose, also das Ergebnis der Untersuchung eines Feinnadelpunktates bzw. einer Stanzbiopsie aus der Brust, durch den Pathologen gestellt. Der Pathologe arbeitet hier eng mit den Radiologen bzw. Gynäkologen zusammen, welche die Stanzbiopsie vorgenommen haben. Diese Diagnose ist die Basis für die Planung des weiteren Vorgehens.

Nach der Operation erhält der Pathologe das Operationspräparat zur Untersuchung, um das endgültige Stadium der Erkrankung festzustellen. Auch dies erfolgt mit dem Ziel, eine prognostische Aussage treffen und eine Basis für das weitere Vorgehen aller beteiligten Ärzt*innen bilden zu können: also zunächst der Operateure bzw. Gynäkologen und darüber hinaus der Strahlentherapeuten bzw. Onkologen.

Auf die Testergebnisse warten

Die Zeit des Wartens ist belastend. Die meisten Informationen kommen innerhalb von drei bis vier Tagen, in seltenen (schwierigen) Fällen erst ein bis zwei Wochen nach der Operation. Alle notwendigen Informationen zu sammeln, kann einige Zeit in Anspruch nehmen, z.B. wenn zusätzliche Befunde (Humangenetik, molekularbiologische Zusatzuntersuchungen) abgewartet werden müssen oder eine Diskussion der Befunde in der interdisziplinären Tumorkonferenz erforderlich ist. Alle Untersuchungen werden umgehend durchgeführt. Für diese Untersuchungen gibt es spezielle Leitlinien und Vorschriften, deren sorgfältige Einhaltung insbesondere auch aus technischer Sicht dazu führt, dass eine verlässliche Diagnose nicht schneller als in den oben genannten drei bis vier Tagen gestellt werden kann.

Erst wenn alle erforderlichen Testergebnisse vorliegen, ist es möglich, mit Ihnen ein persönliches Gespräch über die notwendige Nachbehandlung zu führen. Sie werden alle Informationen erhalten, die Sie benötigen.

Bei der Therapieplanung geht es darum, die Säulen der Behandlung – Operation, Hormontherapie, Chemotherapie, Antikörpertherapie und Bestrahlung – nach den biologischen Eigenschaften des

Tumors und den persönlichen Umständen der Patientin so zu kombinieren, dass ein höchstmöglicher Therapieerfolg mit geringstmöglichen Nebenwirkungen erreicht wird. Deshalb sind die Informationen aus dem pathologischen Befund so relevant. Sorgfalt ist wichtiger als Schnelligkeit!



Expertentipp Mammazentrum Hamburg

*Die Informationen in Ihrem pathologischen Befund kommen oft nicht alle am gleichen Tag. Sofort nach der Operation werden die Gewebszellen unter dem Mikroskop betrachtet. Ergebnisse von zusätzlichen Untersuchungen, die spezielle Technik benötigen, können länger brauchen. Konzentrieren Sie sich nicht zu sehr auf eine Information alleine. Versuchen Sie, auf das Ganze zu schauen, wenn Sie über Ihre Optionen nachdenken. Erst in der Zusammenschau stellt der pathologische Befund die Grundlage weiterer Überlegungen dar. Sammeln Sie alle Berichte zu Ihrer Erkrankung in einem Ordner, damit Sie auch später den Ärzt*innen alle Informationen zur Verfügung stellen können, die benötigt werden, wenn Sie zu weiteren Behandlungsgesprächen gehen. Wir stellen Ihnen dazu gern einen Befundordner zur Verfügung.*

Allgemeines zum pathologischen Befund

Um die grundsätzliche Systematik in der Pathologie des Mammakarzinoms (Brustkrebs) zu verstehen, muss man sich drei Kategorien vorstellen. Dies sind die Begriffe: **Typing**, **Grading** und **Staging**.

Mit **Typing** ist die Frage gemeint, was für ein Tumortyp vorliegt. Der Tumortyp ist abhängig von dem histologischen Bild, welches sich dem Pathologen unter dem Mikroskop bietet. Handelt es sich z.B. um einen speziellen Typ (z.B. **lobuläres, mikropapilläres, tubuläres oder muzinöses Karzinom**) oder um einen sogenannten **NST** (no special type), welche zahlenmäßig die größte Gruppe repräsentieren?

Die Einteilung in eine dieser Kategorien ist keineswegs willkürlich, sondern wird zunächst in ihrer Grundordnung von der WHO vorgegeben. Die WHO Classification of Tumors of the Breast (IARC: Lyon, 2012) stellt die verbindliche Referenz für eine standardisierte Klassifikation dieser Tumoren dar. Pathologen arbeiten auf der Basis klar definierter Kriterien, um die Einteilung immer wieder reproduzierbar vornehmen zu können. Mit dieser Einteilung steht zunächst für die Patientin fest, dass sie überhaupt Brustkrebs hat.

Darüber hinaus ist mit bestimmten Tumortypen eine Aussage zur Prognose verbunden.

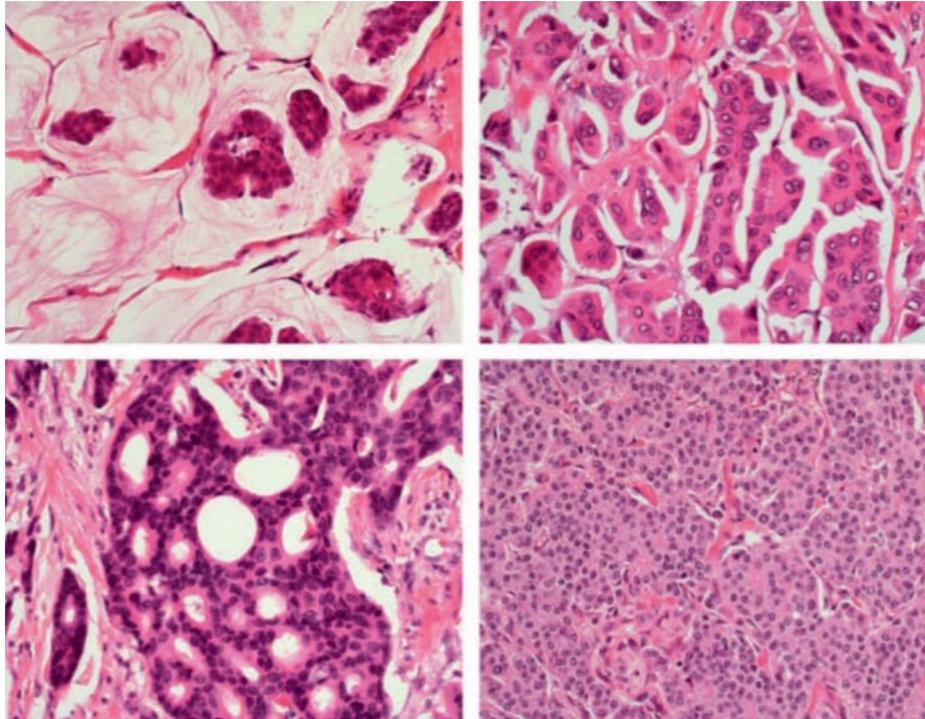


Abb. 1–4 Unterschiedliche Erscheinungsformen bösartiger Brusttumore. Auch als Laie erkennt man an diesen vier Beispielen gewissermaßen unterschiedliche Muster des Tumorwachstums. Aus der Kenntnis solcher Muster ist es dem Pathologen möglich, Tumoren einem bestimmten Typ zuzuordnen. Nur so kann festgestellt werden, dass es sich überhaupt um eine Form von Brustkrebs handelt. Darüber hinaus ergeben sich aus dem Tumortyp Hinweise auf das zu erwartende biologische Verhalten eines solchen Tumors.

Eine weitere wichtige Säule bei der Klassifikation für Tumoren ist das **Grading**. Hiermit ist der Malignitätsgrad gemeint, welcher in drei Gruppen eingeteilt wird. Der Malignitätsgrad bestimmt gewissermaßen das Ausmaß der Aggressivität eines Tumors. Dabei wird **G1** als gut, **G2** als mäßig und **G3** als schlecht differenziert bezeichnet. Der Aggressivitätsgrad nimmt von **G1** bis **G3** zu.

Schließlich spielt das **Staging** eine wichtige Rolle, um eine prognostische Aussage für eine individuelle Patientin zu machen. Dabei geht es zunächst um die reine Tumorgöße. Das **Staging** wird als **pT** angegeben, wobei die Gruppe **pT1** ≤ 2 cm noch einmal in drei Untergruppen (**pT1a**, **pT1b** und **pT1c**) unterteilt wird. Mit zunehmender Tumorgöße steigt entsprechend somit das Tumorstadium. Die Kategorisierung als **pT4** ergibt sich aus der Beteiligung bestimmter anatomischer Strukturen.

Die Aufarbeitung eines Präparates (dies gilt sowohl für Feinnadelbiopsate, für Stanzbiopsien als auch für Operationspräparate) folgt auf allen Ebenen einem hochgradig standardisierten Vorgehen. Dies gilt zum einen für die Beschriftung und damit auch für die Identifikation einer Probe, für die begleitenden Formulare, für den Transportweg und schließlich auch für die Aufarbeitung im histopathologischen Labor. Ziel ist, dass der histo-

pathologische Befund mit absoluter Zuverlässigkeit zeitnah den behandelnden Ärzt*innen vorliegt.

Der Aufbau eines Befundes folgt immer dem gleichen Grundsatz. Zuerst findet sich der Adressat, das heißt derjenige, der die Biopsie gewonnen hat, bzw. der Operateur. Danach kommen die persönlichen Daten der betreffenden Patientin.

Das **Eingangsdatum** bezeichnet den Moment, in dem der Fall im Pathologielabor registriert wurde.

Das **Ausgangsdatum** bezeichnet den Moment, in dem der schriftliche Befund kontrolliert und abgesendet wurde.

Die erste Rubrik betrifft die **Art des Materials** (Untersuchungsgut/Lokalisation). Wichtig sind hier die Seitenangabe und die Frage, was eigentlich gemacht wurde (z.B. eine einfache Probeentnahme oder aber eine weiterreichende Operation).

Die **klinischen Angaben** beziehen sich auf all das, was über die Patientin im Zusammenhang mit der Erkrankung bekannt ist.

Unter der Rubrik **Makroskopie** findet man eine präzise Beschreibung dessen, was der Pathologe überhaupt erhalten hat. Diese Beschreibung dient zunächst einem genauen Verständnis der Erkrankung, kann aber auch wichtig sein, wenn es darum geht, die Plausibilität eines Befundes herzustellen.



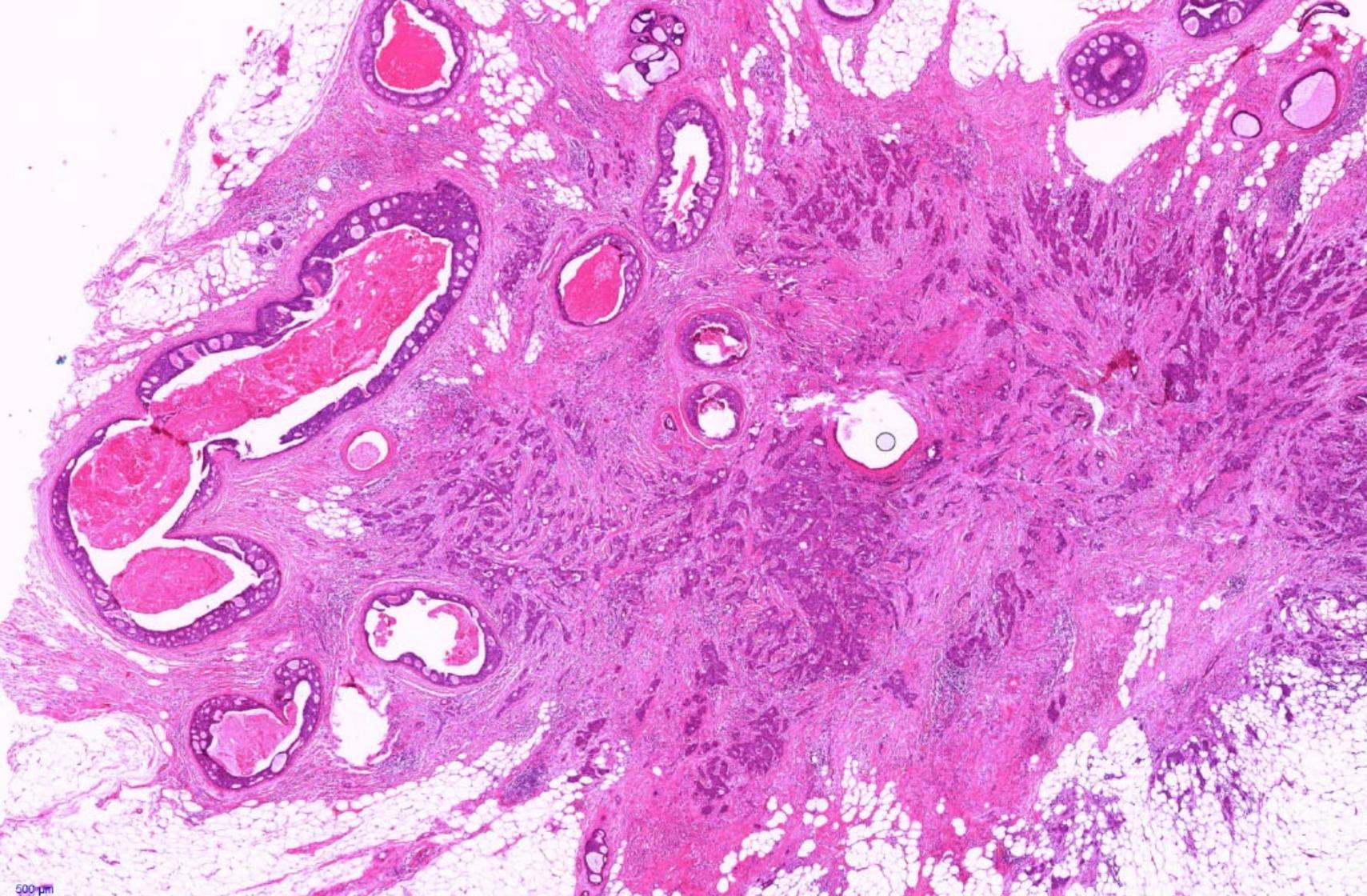
Behandlung einer Gewebeprobe in der Pathologie Hamburg-West

Gewebeproben müssen sorgfältig und fachgerecht zugeschnitten werden. Dieses gilt insbesondere für Operationspräparate.

Herstellung eines Paraffinschnittes in der Pathologie Hamburg-West

Nachdem das Gewebe makroskopisch untersucht und zugeschnitten wurde, erfolgt eine Einbettung in einen Paraffinblock. Dieser Paraffinblock wird dann in ein Mikrotom eingespannt, um damit hauchdünne, etwa 2 Mikrometer Scheiben (1000 Mikrometer = 1 Millimeter!) herzustellen.





Eingefärbter Feinschnitt einer Gewebeprobe in mikroskopischer Vergrößerung

Die Paraffinschnitte werden auf einem gläsernen Objektträger aufgebracht und mit speziellen Chemikalien gefärbt. Danach steht das Präparat für die mikroskopische Untersuchung zur Verfügung.

Unter dem Abschnitt **Mikroskopie** wird schließlich vermerkt, an welcher Stelle welche Proben entnommen wurden, wie das Material aufgearbeitet wurde und insbesondere auch, welche Färbemethoden zum Einsatz kamen.

In der **Diagnose** findet sich dann eine zusammenfassende Beurteilung in Bezug auf den Tumortyp, den Tumorgrad und das Tumorstadium. Darüber hinaus werden eine Reihe von Ergebnissen in der Regel standardisierter Zusatzuntersuchungen dokumentiert.

Zusatzuntersuchungen

Grundsätzlich folgt die Aufarbeitung eines Operationspräparates aus der weiblichen Brust einem wissenschaftlich erarbeiteten und festgelegten Standard. Im Einzelnen sind für die betroffene Patientin folgende Zusatzuntersuchungen von besonderer Bedeutung.

Dies ist zunächst der sogenannte **Rezeptorstatus**, der angibt, ob der Tumor Östrogen- und Progesteronrezeptor (häufig abgekürzt als **ER** und **PR**) -positiv oder -negativ ist. Ca. 80% aller Tumoren sind Östrogenrezeptor-positiv und man geht in der Regel davon aus, dass die Gruppe der Rezeptor-positiven Tumoren die prognostisch günstigere Gruppe darstellt. Die Kenntnis des Rezeptorstatus

ist eine wichtige Voraussetzung, um zu klären, ob die Indikation für eine antihormonelle Therapie vorliegt.

Ein weiterer wichtiger Rezeptor ist der sogenannte **HER2-neu-Rezeptor**. Dabei handelt es sich um eine Struktur auf der Oberfläche der Zellmembran. **HER2** steht für **H**umaner **E**pidermaler **W**achstumsfaktor **R**ezeptor Nummer **2**. Er kommt auf manchen Krebszellen häufiger vor als auf normalen Zellen. Wenn er in besonderem Ausmaß vorhanden ist, ergibt sich hieraus die Möglichkeit einer gezielten Therapie (z.B. **Trastuzumab**).

Als grundsätzlich wichtiges Merkmal für die prognostische Einordnung eines Tumors hat sich auch das **Proliferationsverhalten** erwiesen. Dies wird bereits als eine von drei Kategorien beim Tumorgading berücksichtigt und wird darüber hinaus noch einmal mit einem speziellen Antikörper im Tumorgewebe nachgewiesen. Dies ist der sogenannte **Ki67-Index**, der bei unter 20 % markierter Tumorzellkerne als niedrig und darüber als hoch eingestuft wird. Der Tumor wird vom Pathologen mit einer Reihe von weiteren Antikörpern (z.B. **CK5**, **p63**, **Aktin**, **CD31**, **Lyve 1** sowie **E-Cadherin**) untersucht. Dabei handelt es sich immer um Strukturen, welche im Tumorgewebe nachweisbar sein können und deren Nachweis bzw. Fehlen

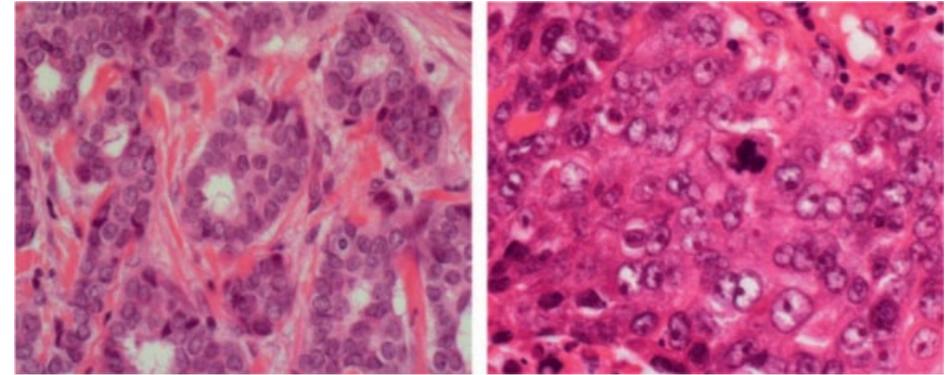


Abb. 5 und 6 stellen auf der linken Seite exemplarisch ein gut differenziertes (G1) Karzinom und auf der rechten Seite ein schlecht differenziertes (G3) Karzinom dar. Laienhaft ausgedrückt könnte man hier sagen, dass das Bild auf der linken Seite einen höheren Ordnungsgrad als das auf der rechten Seite bietet.

dem Pathologen behilflich sind, die genaue Klassifikation eines Tumors vorzunehmen.

Beispielhaft sind im Folgenden noch zwei verschiedene Tumortypen dargestellt, die dem medizinischen Laien verständlich machen sollen, dass das reine Erscheinungsbild dieser Tumoren sehr unterschiedlich sein kann.

Tumorformel: Abschließend wird im Freitext eines histopathologischen Befundes das Ergebnis in einer Tumorformel zum Ausdruck gebracht.

Die Ziffern unter **C** entsprechen der Lokalisation in der Brust, die Ziffern, welche auf das **M** folgen, bezeichnen den Tumortyp, der Tumorgrad wird als **G** aufgeführt und schließlich wird die sogenannte Tumorformel zusammengefasst: z.B. **C50.4 Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse, G, pT, pN, M, L/V** und **R**.

Zusammenfassung:

Je nach Ausbreitung des Tumors spricht man von verschiedenen Stadien des Brustkrebses. Die Einteilung im pathologischen Befund erfolgt nach bestimmten Kriterien, dem **TNM-System**:

- » die Größe des Tumors (**T**),
- » die Beteiligung der Lymphknoten (**N**) (von engl. „nodes“),
- » die Ausbreitung in andere Organe, sogenannte Metastasen (**M**),
- » Weitere Faktoren, die bei der TNM-Einteilung ebenfalls berücksichtigt werden, sind:
- » die Beschaffenheit der Krebszellen (Grading),
- » die Ausbreitung von Krebszellen in den Lymphbahnen,
- » die Ausbreitung von Krebszellen in den Blutgefäßen,
- » die Radikalität der Operation (vollständige Entfernung des Tumors bis in gesundes Gewebe) und
- » weitere Eigenschaften der Tumorzellen (z.B. sogenannte **Rezeptoren**).

Dieses **TNM-System** soll dabei helfen, Ihre Prognose besser abschätzen zu können (den wahrscheinlichen Verlauf der Erkrankung), Sie durch Behandlungsentscheidungen zu leiten (zusammen

mit anderen Teilen Ihres pathologischen Befundes) und Ihnen einen international akzeptierten, allgemein verständlichen Befund bereitzustellen, damit sich die Entscheidungen aller Ärzt*innen, die an Ihrer Behandlung beteiligt sind, sich auf die gleiche Grundlage beziehen.

Das **TNM-System** ist etwas kompliziert und für Patientinnen auf den ersten Blick schwer verständlich. Ziffern hinter den Buchstaben konkretisieren beispielsweise Größe und Ausdehnung des Tumors sowie Anzahl und Lage der befallenen Lymphknoten.

Ein vorangestelltes kleines „**p**“ bedeutet, dass die Einschätzung auf Erkenntnissen aus der feingeweblichen (**pathohistologischen**) Untersuchung von dem Gewebe beruht, das während der Operation entnommen wurde. Ein kleines „**c**“ bedeutet, dass der Tumor nach klinischen Kriterien klassifiziert wurde.

Beispiel:

Die Tumorformel: **NST G2 pT1b pN0 (sn) L0 V0 R0 ER pos PR pos Her2 neg Ki 67 niedrig** bedeutet, dass es sich um ein kleines, mittelgradig differenziertes Mammakarzinom ohne Befall des Sentinel-Lymphknotens (**sn**) handelt, bei dem Tumorgröße und Lymphknotenbefall pathohisto-

logisch (**p**) ermittelt wurden, der lokal im gesunden Gewebe entfernt werden konnte (**R0**), keine Ausbreitung in Lymph- und Blutgefäße vorliegt (**L0/V0**) und der Hormonrezeptor positiv ist. **HER2**-Rezeptoren sind nicht in übergroßer Zahl nachweisbar und der Tumor wächst langsam.

Was diese medizinischen Begriffe bedeuten und welche Konsequenzen der Befund für die Nachbehandlung hat, wollen wir nachfolgend erklären.

Ihren pathologischen Befund verstehen

Wir begleiten Sie nachfolgend Schritt für Schritt durch den pathologischen Befund, indem wir die Bedeutung wichtiger Aspekte erläutern.

Ist mein Brustkrebs invasiv?

Falls Brustkrebs gefunden wird, ist es wichtig zu wissen, ob der Krebs sich außerhalb der Milchgänge oder Drüsenläppchen der Brust, wo er entstanden ist, ausgebreitet hat.

Nichtinvasive Karzinome bleiben innerhalb der Milchgänge oder Milchläppchen in der Brust. Sie wachsen örtlich und dringen nicht in das normale Brustgewebe ein. Nichtinvasive Karzinome werden als **In-Situ-Karzinome (DCIS)** oder als **lobuläres In-Situ-Karzinom** (z.B. **LCIS**) bezeichnet und sind als Krebsvorstufe zu betrachten.

Wenn der Brustkrebs in normales gesundes Gewebe eingedrungen ist, wird er als **invasiver** Brustkrebs bezeichnet. Häufig finden sich dann gleichzeitig invasive und nichtinvasive Anteile. Durch die Invasion besteht die Gefahr, dass sich die Krebszellen über das Blut oder über das Lymphsystem in andere Teile des Körpers verbreiten. Wenn Krebszellen in anderen Teilen des Körpers (beispielsweise Knochen, Leber und Lunge) gefunden werden, sprechen wir von metastasiertem oder fortgeschrittenem Brustkrebs.

In der Diagnose wird grundsätzlich aufgeführt, ob es sich um ein In-Situ-Karzinom oder aber um ein invasives Karzinom handelt.

Wie unterscheiden sich Brustkrebszellen von normalen Zellen?

Brustkrebszellen teilen sich viel schneller als normales Gewebe. Dabei verändern sie ihr Aussehen. Das Grading beschreibt, wie stark sich die Krebszellen von normalen Zellen unterscheiden. Expert*innen vergeben aufgrund dieses Vergleiches dem Krebs einen Grad der Ähnlichkeit mit normalen Brustdrüsenzellen.

Wie schnell wachsen die Krebszellen?

Ihr pathologischer Befund wird zusätzliche Informationen zum Zellwachstum beinhalten. Grund-

lage ist der Anteil von Krebszellen innerhalb des Tumors, die sich in neue Krebszellen teilen. Ein höherer Anteil deutet auf ein schnell wachsendes, aggressiveres Karzinom hin, ein langsam wachsendes, weniger aggressives Karzinom weist hingegen einen geringen Anteil sich teilender Zellen auf.

Aus der Analyse des Wachstumsmusters bzw. dem oben angesprochenen Grad der Ähnlichkeit von Tumorzellen mit normalen Brustdrüsenzellen in Verbindung mit einer Beurteilung der Anzahl sich teilender Zellen ergibt sich der Tumorgrad. Dabei bedeutet Grad 1 „gut“, Grad 2 „mäßig“ und Grad 3 „schlecht“ differenziert.

Ein zusätzlicher Test, der das Zellwachstum messen kann, ist die Bestimmung von Ki-67:

Ki-67 ist ein Eiweiß (Protein), das in den Zellen zunimmt, die sich auf die Zellteilung vorbereiten. Ein Anfärben kann den Anteil der Tumorzellen messen, die Ki-67-positiv sind. Je positiver die Zellen sind, desto schneller teilen sie sich und bilden neue Zellen.

Bei invasivem Brustkrebs wird ein Ergebnis von unter 20% als niedrig und über 20% als hoch betrachtet.



Expertentipp Mammazentrum Hamburg

Schnelles Tumorwachstum macht den Krebs sensibel gegen wachstumshemmende Medikamente. Deshalb muss das kein schlechtes Zeichen sein. Allerdings sollte dies bei der Planung einer konsequenten Nachbehandlung berücksichtigt werden.

Wie groß ist der Krebs?

Ärzt*innen messen das Karzinom in Millimetern (mm). Die Größe des Karzinoms ist einer der Faktoren, die das Stadium und die Behandlung Ihres Brustkrebses beeinflussen. Größe ist aber nicht der einzige Faktor. Alle Eigenschaften des Karzinoms sind wichtig. Ein kleines Karzinom kann sehr schnell an Größe zunehmen, während ein großes Karzinom sehr langsam gewachsen sein kann und umgekehrt.

Zusatzangaben:

m = mehrere Tumorherde in einer Brust
multifokal/multizentrisch

r = „Wiederaufflackern“ der Tumorerkrankung
(Rezidiv)

y = Tumorgröße nach vorausgegangener
Chemotherapie

Zusatzuntersuchungen: Wurde der ganze Krebs entfernt?

Ziel der Operation ist es, den Tumor mit allen Teilen und ausreichendem Abstand zum normalen Gewebe zu entfernen. Der äußere Rand des Gewebes, das herausgenommen wird, heißt **Resektionsrand**. Dieser wird gründlich darauf untersucht, ob er frei von Krebszellen ist.

R steht aber für Resttumor und nicht für Resektionsrand. **RO** entspricht einer kompletten Entfernung oder einer kompletten klinischen Rückbildung. Die Kategorie **RO** wird in den Fällen verwendet, bei denen kein Resttumor mehr am Resektionsrand nachweisbar ist. Die R-Klassifikation kann nach alleiniger chirurgischer Therapie, aber auch nach primärer Chemotherapie angewendet werden. Die R-Klassifikation erfordert eine enge Kooperation von Operateuren und Pathologen. Der Pathologe misst die Distanz zwischen Krebszellen und Rand. Die Ränder um den Krebs werden untersucht, um die Radikalität der Operation (**R**) zu beschreiben:

- » **RO-Resektion** = vollständige Entfernung des Tumors bis ins gesunde Gewebe;
- » **R1-Resektion** = Tumor wurde in knappen Grenzen entfernt, das heißt, der Tumor wächst mikroskopisch bis an die Geweberänder heran;

- » **R2-Resektion** = Tumor wurde nicht vollständig entfernt, das heißt, makroskopisch sichtbare Tumorreste sind verblieben;
- » **RX** = Resektionsrand kann nicht sicher beurteilt werden.

Bei nicht ausreichendem Sicherheitsabstand können weitere Operationen notwendig werden. Dies gilt insbesondere für das **DCIS**. Bei invasiven Karzinomen reicht ein geringerer Sicherheitsabstand aus.



Expertentipp Mammazentrum Hamburg

Leider wird aufgrund der klinischen Situation insbesondere nach DCIS in ca. 20% der Fälle eine Nachresektion erforderlich, da sich die Veränderungen stärker ausgebreitet haben als präoperativ vermutet werden konnte. Aber auch wenn es erforderlich wird, größere Anteile der Brust zu entfernen, kann sie meist durch sogenannte onkoplastische Operationen mit guter Form erhalten werden. Nur in seltenen Fällen wird man die komplette Entfernung der Milchdrüse empfehlen.

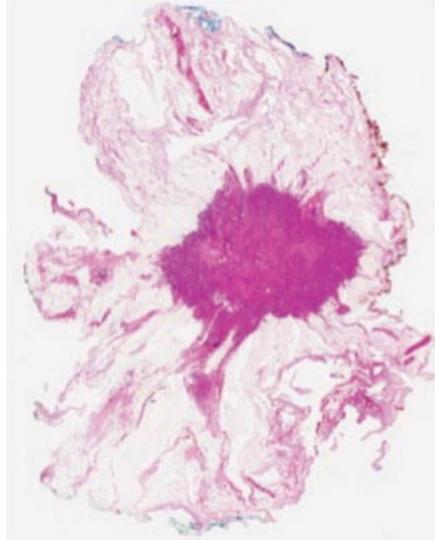
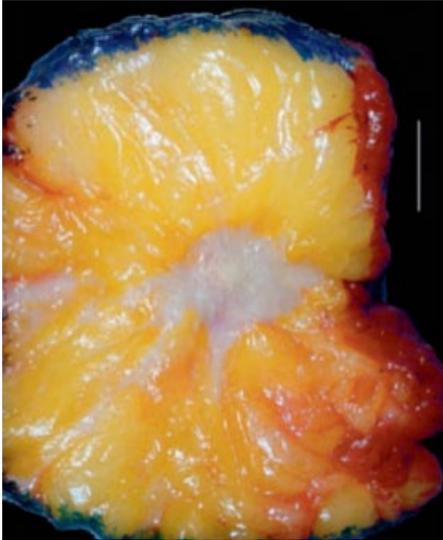


Abb. 7 und Abb. 8 Das linke Bild (Abb. 7) zeigt einen Querschnitt durch ein Operationspräparat so, wie es sich bei der Untersuchung mit dem bloßen Auge darstellt (makroskopischer Aspekt). An den äußeren Rändern erkennt man insbesondere im oberen Bildabschnitt eine Tuschemarkierung, welche der Pathologie während dieser Untersuchung anbringt. Der „weiße“ Fleck im Zentrum des Bildes entspricht dem Tumor.

Auf der rechten Seite (Abb. 8) erkennt man das Präparat nach der histologischen Aufarbeitung. Hier handelt es sich um ein mikroskopisches Präparat, welches lediglich in der Übersicht, das heißt ohne mikroskopische Vergrößerung, in einem 1:1-Maßstab dargestellt wird. Der am Operationspräparat noch grau-weißfarbene Tumor ist jetzt, bedingt durch die Aufarbeitung im pathologischen Labor, als roter Fleck erkennbar. Diese besondere Form der Untersuchung (Großflächenschnitt) erlaubt dem Pathologen genaue Angaben über das Wachstum eines Tumors zu machen. Eine vollständige mikroskopische Untersuchung des Operationspräparates kann feine strahlige Ausläufer oder kleine Satellitenherde nachweisen.

Wurden Krebszellen in Ihren Lymphbahnen und Blutgefäßen gefunden?

Die Brust wird durchzogen von einem Netz aus Lymph- und Blutgefäßen, die das Gewebe versorgen und Flüssigkeit sowie Blut aus Ihrem Brustgewebe zurück in den Kreislauf Ihres Körpers führen. Diese Bahnen transportieren verbrauchtes Blut und Abfallstoffe ab.

Wird ein Zellenachweis in den Lymphgefäßen (lymphangisch) und Blutgefäßen (hämagisch) festgestellt, wird dies in Ihrem pathologischen Befund als *vorhanden* notiert. Gibt es keine Gefäßinvasion, steht in Ihrem Befund *nicht vorhanden*.

Die Untersuchung auf Zellenachweis in den Lymphgefäßen wird wie folgt beschrieben:

- LO** = Lymphgefäße in der Tumorumgebung, ohne nachweisbare Krebszellen
- L1** = Lymphgefäße in der Tumorumgebung, Krebszellen nachweisbar
- LX** = keine Aussage zu Lymphgefäßinbrüchen möglich

Die Untersuchung auf Zellenachweis in den venösen Blutgefäßen wird ebenfalls beschrieben:

- V0** = Blutgefäße in der Tumorumgebung sind frei von Krebszellen
- V1** = Blutgefäße der Tumorumgebung Tumorzellen nachweisbar

- V2** = makroskopische Blutgefäßinbrüche
- VX** = keine Aussage zu Blutgefäßinbrüchen möglich



Expertentipp Mammazentrum Hamburg:

Der Nachweis bösartiger Zellen in den Lymphgefäßen kann allein oder in Kombination mit einem Lymphknotenbefall auftreten. Dies wird bei der Behandlungsplanung berücksichtigt.

Wurden Krebszellen in Ihren Lymphknoten gefunden?

Die Lymphgefäße drainieren die Gewebsflüssigkeit der Brust. Die Lymphknoten sind gewissermaßen Filter an den Lymphgefäßen. In den Lymphknoten werden Krebszellen abgefangen und gespeichert. Der Pathologe untersucht entnommene Lymphknoten auf das etwaige Vorhandensein von Karzinomzellen. Wenn Krebszellen in Ihren Lymphknoten unter dem Arm nachgewiesen werden, ist das Risiko, dass Zellen sich bereits in andere Organe ausgebreitet haben, erhöht.

Diese Absiedelungen sind jedoch anfangs so klein, dass sie nur unter dem Mikroskop und nicht durch die Bildgebung (Röntgen, CT, MRT, Sonografie) nachweisbar sind.

Wenn die Lymphknoten frei von Krebszellen sind, wird das Testergebnis als negativ bezeichnet. Wenn Lymphknoten Krebszellen enthalten, werden sie als positiv bezeichnet.

Um einen Befall der Lymphknoten ausschließen zu können, wird bei unauffälligen Lymphknoten lediglich der Wächterlymphknoten nach Markierung entfernt. Bei auffälligen Lymphknoten oder einem nachgewiesenen Befall des Wächterlymphknotens (Schnellschnitt) werden zur Sicherheit mehrere Lymphknoten entfernt.

Warum will man wissen, wie viele Lymphknoten betroffen sind?

Je mehr Lymphknoten Krebszellen enthalten, umso größer ist das Risiko einer weiteren Ausbreitung. Deshalb berücksichtigen die Ärzt*innen die Anzahl der betroffenen Lymphknoten bei einer Behandlungsempfehlung.

Wie viel Krebs ist in jedem Lymphknoten?

Die Ärzt*innen betrachten auch die Menge der Karzinomzellen, bzw. die Größe der Ansammlungen in den Lymphknoten.

- » **mikroskopisch:** Nur einige Krebszellen befinden sich in dem Lymphknoten. Es ist ein Mikroskop notwendig, um sie zu sehen.
- » **makroskopisch:** Es sind viele Krebszellen

in dem Lymphknoten. Sie können die veränderten Lymphknoten auch ohne ein Mikroskop fühlen oder sehen.

- » **extrakapsuläre Ausbreitung:** Der Krebs hat sich außerhalb der Wände des Lymphknotens ausgebreitet.

Die wichtigsten und häufigsten Formen des Lymphknotenbefalls sind nachfolgend dargestellt. Sollte der pathologische Befund eine Klassifikation enthalten, die nicht aufgeführt ist, fragen Sie bitte Ihre Ärztin oder Ihren Arzt.

pN0= keine regionären Lymphknoten befallen

pN1 = Metastasen in beweglichen axillären Lymphknoten der gleichen Körperseite

Zusatzangaben:

sn = Sentinel Node (Wächterlymphknoten). Der Befund bezieht sich auf den/die entnommenen Wächterlymphknoten.

mi = Mikrometastase, sehr kleine Metastase

i = isolierte Tumorzellen

Bei befallenen axillären Lymphknoten sollte die Anzahl der befallenen Lymphknoten im Verhältnis zur Gesamtzahl der entfernten Lymphknoten angegeben werden.

Ein Beispiel: **pN1a (1/3 sn)** bedeutet, dass drei Sentinellymphknoten entfernt wurden, in einem von ihnen sind Tumorzellen vorhanden.

Haben die Krebszellen Hormonrezeptoren?

Hormonrezeptoren sind wie Zündschlüssel an der Oberfläche der Brustzellen, die auf „Schlüssel“-Signale von Hormonen hören. Diese Hormonsignale wirken wie passende Zündschlüssel, welche den Zellmotor starten und den Brustzellen, die Rezeptoren haben, das Signal zum Wachstum geben.

Ein Karzinom wird als **ER-positiv** bezeichnet, wenn es Rezeptoren für das Hormon Östrogen hat. Es wird **PR-positiv** genannt, wenn es Rezeptoren für das Hormon Progesteron hat. Brustzellen, die keine Rezeptoren besitzen, sind hormonunabhängige Tumoren, deren Wachstum auf andere Weise stimuliert wird.

Mammakarzinome, die **ER-positiv, PR-positiv** oder beides sind, werden auf eine Hormontherapie ansprechen. Eine Hormontherapie besteht aus Medikamenten, die das Östrogen im Körper reduzieren oder die Rezeptoren für Östrogene blockieren.

Das Ergebnis Ihres Hormonrezeptortests wird nach dem **immunreaktiven Score (IRS)** für Hormonrezeptoren nach Remmele und Stegner angegeben.

Danach werden als Faktoren die **Färbeintensität (staining intensity: SI)** und der **Prozentsatz positiver Zellkerne (PP)** multipliziert. Das Produkt ergibt den **Immunreaktiven Score (IRS)** (Werte von 0–12 möglich). Daraus ergibt sich die Beurteilung „positiv“ oder „negativ“.



Expertentipp Mammazentrum Hamburg

Selbst Brustkrebs mit einem kleinen Anteil an Hormonrezeptoren kann auf eine Hormontherapie ansprechen. Der Prozentsatz positiver Zellen sagt voraus, wie gut das Ansprechen auf die Hormontherapie sein wird.

Tragen die Krebszellen HER2-Rezeptoren?

Ihr pathologischer Befund beinhaltet auch den HER2-Status. Das HER2-Gen ist verantwortlich für die Produktion der HER2-Proteine. Diese Proteine sind Rezeptoren an Brustzellen. Unter normalen Umständen haben HER2-Rezeptoren eine Kontrollfunktion über Wachstum, Teilung und Reparatur. In ungefähr 15–20% der Mammakarzinome kann das HER2-Gen anomal werden und zu viele Kopien von sich selbst herstellen (sog. Amplifikation des HER2-Gens). Amplifizierte HER2-Gene befehlen den Brustzellen, zu viele Rezeptoren zu



Interdisziplinäre Tumorkonferenz im Mammazentrum Hamburg

*Tumorkonferenzen sind Zusammenkünfte von Ärzt*innen verschiedener Fachbereiche, die gemeinsam Therapiekonzepte für einzelne Krebserkrankungen erarbeiten. Im Mammazentrum Hamburg treffen sich neben Brustschwestern und Dokumentaren Spezialist*innen der Gynäkologie, der Internistischen Onkologie, der Plastischen Chirurgie, der Pathologie, der Human-genetik, der Radiologie und der Strahlentherapie. Sie besprechen gemeinsam die Therapieempfehlungen und legen fest, welches Vorgehen medizinisch und persönlich für eine Patientin am geeignetsten ist. Das Hauptziel dieser Konferenzen ist die Zusammenführung der Kompetenzen zur Bewertung von wissenschaftlich gesicherten Behandlungsoptionen. Spezialist*innen tauschen sich aus, entwickeln gemeinsam individuelle Behandlungsstrategien und prüfen, ob Patientinnen die Teilnahme an einer klinischen Studie neuer Medikamente angeboten werden kann.*

produzieren (Überexpression des HER2-Proteins). Wenn das geschieht, zwingen die überexprimierten HER2-Rezeptoren die Brustzellen dazu, zu wachsen und sich unkontrolliert zu teilen.

Mammakarzinome, die amplifizierte HER2-Gene oder eine Überexpression des HER2-Proteins haben, werden im pathologischen Befund als HER2-positiv bezeichnet. HER2-positive Mammakarzinome tendieren dazu, schneller zu wachsen. Sie streuen und rezidivieren früher als HER2-negative Mammakarzinome. Aber HER2-positive Mammakarzinome sind heute einer gezielten Behandlung zugänglich, die darauf ausgelegt ist, ganz speziell HER2-positive Krebszellen zu bekämpfen.

Es gibt verschiedene Tests zum Nachweis von HER2:

IHC-Test (Immunhistochemie):

Zur primären Beurteilung des HER2-Status wird eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt. Der IHC-Test zeigt, ob zu viele HER2-Rezeptorenproteine von den Krebszellen gebildet werden. Das Untersuchungsergebnis wird mittels eines immunhistochemischen Scores ermittelt, der das Verhältnis von HER2-Rezeptoren auf der Zelloberfläche zu der immunhistochemischen Färbintensität der Zellen wiedergibt. Das an

Tumorzelllinien erarbeitete, standardisierte Score-System zeigt folgende Rezeptorverteilungen:

Das Ergebnis des IHC-Tests kann **0 bzw. 1+** (negativ) sein, **2+** (grenzwertig), oder **3+** (positiv; das HER2-Protein ist überexprimiert).

Zeigt der Test ein unklares (grenzwertiges) Ergebnis in der IHC-Technik (**2+**), wird die Untersuchung mit einem weiteren, aufwändigeren Test, dem **FISH-Test** (Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung oder dem **CISH-Test** (Chromogenic-In-Situ-Hybridisierung), ergänzt. Dies kann zehn bis 14 Tage dauern.

Wichtig: Nur Karzinome, die auf IHC mit 3+ befundet oder im FISH-/CISH-Test positiv getestet wurden, sprechen auf die gegen HER2-neu gerichteten Medikamente (Antikörper) an.

Der FISH-/CISH-Test zeigt, ob zu viele Kopien des HER2-Gens in den Krebszellen vorhanden sind. Das endgültige Ergebnis des FISH-/CISH-Tests kann gemäß der Leitlinien nur positiv (amplifiziert) oder negativ sein (nicht amplifiziert).



Expertentipp Mammazentrum Hamburg

Die HER2-Bestimmung ist sehr wichtig. Beim Nachweis von HER2-Rezeptorenproteinen können spezifische Antikörper oder HER2-Signalhemmer zur Behandlung eingesetzt werden, meist in Kombination mit einer Chemotherapie. Aus verschiedenen Gründen erfolgt bei diesen Tumoren die Antikörper-Chemotherapie oft vor einer Operation des Tumors.

Gibt es in der Krebszelle Gene, die beeinflussen, wie der Krebs behandelt wird?

Gene beinhalten das „Kochrezept“ oder den Bauplan für die unzähligen Proteine, die eine Zelle benötigt, um gesund zu bleiben und normal zu funktionieren.

Einige Gene und die Proteine, die sie produzieren, können beeinflussen, wie sich ein Mammakarzinom verhält und wie es sich bei einer speziellen Behandlung verhalten wird. Krebszellen von einer Gewebeprobe können darauf getestet werden, welche Gene normal sind und welche verändert sind.

Dieses Verfahren bezeichnet man als **Genexpressionsanalyse**.

Anders als individuelle Gentests, wie der Test für HER2, untersucht die molekular-pathologische Genexpressionsanalyse die Aktivität einer Gruppe von normalen und anomalen Genen, die einen Einfluss auf das Risiko haben, ob der Brustkrebs nach der Behandlung wieder auftritt. Diese Analyse kann im Einzelfall zu der Entscheidung beitragen, ob die Patientin von einer Chemotherapie profitieren wird.

Wenn der Brustkrebs sich in einem frühen Stadium befindet und die Hormonrezeptoren positiv sind, können Sie und Ihre Ärztin bzw. Ihr Arzt entscheiden, ob ein Genexpressionstest in Ihrer Situation zusätzliche Informationen liefert. Die Ergebnisse Ihres Genexpressionstests werden in Speziallaboren bestimmt und unabhängig von Ihrem pathologischen Befund übermittelt.

Die Testergebnisse geben die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv an, basierend auf dem Gesamtbild der Genaktivität, welche in den Brustkrebszellen gefunden wird. Mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt können Sie diese Information nutzen, um zu entscheiden, ob eine Chemotherapie in Ihrem Behandlungsplan sinnvoll ist.



Expertentipp Mammazentrum Hamburg

Der Gynäkologe bzw. Operateur entscheidet darüber, ob der Tumor einer Patientin für eine Genexpressionsanalyse geeignet ist. Sie werden darüber hinaus auch die Entscheidung treffen, welcher der verschiedenen verfügbaren Tests für einen individuellen Tumor besonders geeignet ist. Es gibt weitere Gentests, die nicht die Gene in Krebszellen, sondern die Gene der Patientin untersuchen. Zwei der häufigsten Mutationen beim erblichen oder familiären Brustkrebs sind BRCA1 (Brustkrebsgen 1) und BRCA2 (Brustkrebsgen 2). Frauen mit einem anomalen BRCA1- oder BRCA2-Gen haben ein bis zu 60-prozentiges Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken. Ihr Risiko für Eierstockkrebs ist ebenfalls erhöht. Anomale BRCA1- oder BRCA2-Gene werden in 5–10 % aller Brustkrebsfälle gefunden. Auch Mutationen in den erst vor wenigen Jahren identifizierten Genen RAD51C (BRCA3) und RAD51D scheinen ein ähnlich hohes Risiko für Brustkrebs zu vermitteln.

Früherkennungsprogramm und Gentests

Für Frauen mit familiärer Belastung durch Brust- und Eierstockkrebs übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für Beratung, Gentest und Früherkennungsprogramm. Diese Untersuchungen führen Humangenetiker*innen insbesondere bei sehr jungen Patientinnen, beim Verdacht auf familiären Brustkrebs und bei speziellen Brustkrebsformen durch. Diese Spezialist*innen werden mit Ihnen auch über mögliche weitere Genanalysen sprechen.

Der Nachweis von Genmutationen hat unter Umständen Einfluss sowohl auf die Wahl der Behandlung als auch auf vorbeugende Maßnahmen und kann für Angehörige von Bedeutung sein.

Für Ihre Notizen

Brustkrebs – Ihr Leitfaden zum Verständnis des pathologischen Befundes

Eine Informationsbroschüre von
Mammazentrum Hamburg und
Pathologie Hamburg-West
www.mammazentrum-hamburg.de
www.pathologie-hh-west.de

Verantwortlich für den Inhalt:
Prof. Dr. H. Peter Scheidel, Prof. Dr. Axel Niendorf

Die Broschüre gibt den Erkenntnisstand zum Zeitpunkt der Erstellung wieder. Der wissenschaftliche Fortschritt entwickelt sich dynamisch, sodass eine kontinuierliche Aktualisierung erforderlich ist.

Der jeweils neueste Stand steht auf der Website www.mammazentrum-hamburg.de als Download zur Verfügung.

Alle Inhalte urheberrechtlich geschützt,
© 2016–2022, 5. aktualisierte Auflage (Web)

Erstellt nach einer Vorlage von
www.breastcancer.org und Informationen
der Deutschen Krebsgesellschaft
www.krebsgesellschaft.de

Die Erstellung dieser Broschüre wurde mit
Unterstützung der Stiftung Mammazentrum
Hamburg ermöglicht.



www.stiftung-mammazentrum-hamburg.de

Gestaltung: www.idel.org
Individuelle Designleistungen, Hamburg

Fotografie: www.zitzlaff.com
Martin Zitzlaff Photography

Satz und Reinzeichnung: www.petapix.com



MVZ Prof. Dr. med. A. Niendorf **Pathologie Hamburg-West** GmbH
Institut für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik



Lornsenstraße 4 22767 Hamburg
Tel. 040/413 0353-0 Fax: 040/413 0353-33
www.pathologie-hh-west.de

Mammazentrum
AM KRANKENHAUS
JERUSALEM **Hamburg**



Schäferkampsallee 34 20357 Hamburg
Tel. 040/44 190-500 Fax 040/44 190-504
Moorkamp 2-6 20357 Hamburg
Tel. 040/44 190-550 Fax 040/44 190-554
www.mammazentrum-hamburg.de

IN SICHEREN HÄNDEN.