

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

MOCH H

Brustkrebs: Welche Prognoseparameter kann eine moderne Pathologie bestimmen?

Journal für Menopause 2007; 14 (4) (Ausgabe für Österreich)
8-10

Journal für Menopause 2007; 14 (4) (Ausgabe für Schweiz), 14-16

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Brustkrebs

Welche Prognoseparameter kann eine moderne Pathologie bestimmen?

Für die individualisierte und standardisierte Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs sind die pathologisch-anatomische Diagnostik der Stanzbiopsie, die Aufarbeitung der chirurgischen Operationspräparate und Sentinel-Lymphknoten als auch die Bestimmung prädiktiver Parameter bedeutsam. In den letzten Jahren haben sich gerade auf diesen Gebieten erhebliche Veränderungen vollzogen. Die Diagnostik an Stanzbiopsien erfolgt in immer kürzerer Zeit. Die Sentinel-Lymphknoten werden wesentlich genauer aufgearbeitet und die prädiktiven Parameter werden mit standardisierten Methoden bestimmt. In diesem Übersichtsartikel wird auf diese Entwicklungen eingegangen.

Schlüsselwörter: Brustkrebs, Mammakarzinom, Sentinel-Lymphknoten, Pathologie

Breast cancer

What can be determined by state-of-the art pathology with respect to prognostic parameters?

Concerning an individualized and standardized therapy of breast-cancer patients, the pathological-anatomical diagnosis of punch biopsy, preparation of specimens obtained from surgical resection and of sentinel lymph nodes as well as determination of predictive parameters are of major significance. In the past years, it was these very areas where major changes occurred. Diagnosis using punch biopsies is carried out ever more rapidly. Sentinel lymph nodes are prepared with much greater precision and the predictive parameters are determined by using standardized methods. This review article deals with the relevant developments.

Keywords: Breast cancer, breast carcinoma, sentinel lymph nodes, pathology

Vorspann

Heutzutage ist Brustkrebs in den meisten Fällen keine tödliche Erkrankung mehr. Die Diagnose wird häufig früh gestellt, sodass bei einer individualisierten und standardisierten Therapie das mit Brustkrebs verbundene Leid vermindert werden kann.

Eine zentrale Rolle bei der interdisziplinären Diagnostik und Behandlung von Brustkrebspatientinnen spielt heute der Pathologe. Durch die Pathologen wird das Gewebe von Krebspatienten standardisiert aufgearbeitet, und es werden sogenannte prädiktive und prognostische Marker mittels neuer und innovativer Technologien bestimmt. Dadurch können Onkologen individualisierte Krebstherapien einsetzen. Bei der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Testparameter ist es auch Aufgabe des Pathologen, die für den Kliniker wichtigen Prognose-Parameter kritisch zu hinterfragen.

Diagnose an Mammabiopsien in immer kürzerer Zeit

Die Auswertung von Mammographien konfrontiert Frauen oftmals mit dem Befund „Verdacht auf Krebs“. Mithilfe einer Nadelbiopsie wird dann eine Gewebeprobe entnommen. Hier kommt es darauf an, dass der Pathologe möglichst schnell eine sichere Diagnose über die Bösartigkeit der Läsion übermittelt, um Klarheit über den Mammabefund zu verschaffen.

Am Institut für Klinische Pathologie der Universität Zürich werden Mammabiopsien innerhalb von 7 bis 8 Stunden bearbeitet. Sollte sich die Diagnose eines Karzinoms bestätigen, kann der behandelnde Arzt mit der betroffenen Frau ein Gespräch führen. In den meisten Fällen reicht es aus, eine Diagnose über das Vorliegen eines Karzinoms zu übermitteln. In Einzelfällen ist es sinnvoll, Zusatzparameter wie zum Beispiel den HER2-neu-Status oder die Hormonrezeptoren

schon an der Stanzbiopsie zu bestimmen, um nach dem chirurgischen Eingriff die weiteren Therapiemaßnahmen zu planen. Zunehmend werden jedoch heutzutage sehr kleine Karzinome diagnostiziert. Die Mehrzahl der Zusatzparameter können dann auch an den Operationspräparaten bestimmt werden.

Sentinel-Lymphknoten

Bei bestimmten Indikationen werden heutzutage nicht mehr alle Lymphknoten in der Axilla entfernt, sondern es wird nur noch der sogenannte „Wächter-Lymphknoten (Sentinel-Lymphknoten)“ entfernt. Dies führt zu einer deutlichen Verringerung der Beschwerden nach den operativen Eingriffen. Die Aufarbeitung dieser Sentinel-Lymphknoten stellt den Pathologen vor die Aufgabe, möglichst viele standardisierte Untersuchungen an diesem Lymphknoten durchzuführen, um die Häufigkeit falsch-negativer Resultate zu verhindern.

Dafür wurden in der Vergangenheit genaue Vorschriften entwickelt, die im Zusammenhang mit einer Schnellschnitt-Untersuchung und der darauf folgenden Aufarbeitung Eingang finden. Die Standardisierung dieser Aufarbeitung bietet der Patientin eine hohe Sicherheit, dass auch kleinste Tumorzell-Absiedlungen (Tumoreinzellen in Lymphknoten) nachgewiesen werden können. So werden im Schnellschnitt einzelne Schnittstufen im Mikroskop betrachtet. Sollte sich im Schnellschnitt ein Hinweis auf eine Metastasierung ergeben, wird noch während der Operation eine vollständige Lymphknotenentfernung in der Axilla durchgeführt. Ergeben sich im Schnellschnitt keine Hinweise für eine Lymphknoten-Metastasierung, wird der Rest-Lymphknoten aufgearbeitet und es wird mittels immunhistochemischer Methoden nach Tumoreinzellen gefahndet.

In Einzelfällen kann bei dieser Aufarbeitung auch noch eine Mikrometastase in einem Randsinus des Lymphknotens gefunden werden. Dann muss eine spätere vollständige Entfernung der Lymphknoten in der Axilla vorgenommen werden.

Wichtig: Aufarbeitung von Operationspräparaten

Da die meisten Brustkreise heute Brust-erhaltend operiert werden, kommt der standardisierten und detaillierten Aufarbeitung der Operationspräparate eine zunehmende Bedeutung zu. Hier ist eine gute Kommunikation zwischen Operateur und Pathologen äußerst wichtig. Die zwischen 5 und 7 cm messenden Gewebe werden vom Chirurgen markiert, sodass der Pathologe sich orientieren kann. Im Rahmen der Schnellschnittuntersuchung wird dem Chirurgen während der Operation mitgeteilt, wie nahe der Tumor an die Resektionsränder reicht. Gegebenenfalls können hier noch Nachresektionen vorgenommen werden. Auch die übrigen Resektionsränder werden im Anschluss an die Operation nahezu komplett untersucht.

Folgende Parameter sind für die weitere Behandlungs-Strategie von Bedeutung:

- Ausdehnung von In-situ-Karzinom-Komponenten (Tumorausläufer innerhalb von Milchgängen)

- Befall des Resektionsrandes
- Tumordurchmesser
- Histologischer Differenzierungsgrad
- Histologischer Typ
- Zusatzparameter (siehe unten)

Abhängig vom histologischen Befund, also dem Tumortyp, Differenzierungsgrad und der Ausbreitung des Brustkrebses, erfolgt die Nachbehandlung. Die genaue und reproduzierbare Befundung der einzelnen Krebstypen erfordert eine langjährige Erfahrung der Pathologen. Neben dieser konventionellen Diagnostik gewinnen zunehmend andere Untersuchungen zur Bestimmung von prädiktiven Parametern an Bedeutung. Routinemäßig werden heute beispielsweise die Hormonrezeptoren von Mammakarzinomen (Östrogen- und Progesteronrezeptoren) nachgewiesen, jedoch auch der HER2-neu-Status mittels verschiedener Methoden.

Neue Therapien

In vergangenen Jahren wurde die sogenannte Herzeptin-Therapie, bei der spezifische Antikörper gegen Oberflächenproteine der Tumorzellen eingesetzt werden, eingeführt. Damit lässt sich bei vielen Frauen die Ausbreitung des Krebsleidens verzögern. Der Einsatz dieser sehr teuren Therapie ist jedoch nur sinnvoll, wenn die Tumorzellen diese Oberflächenproteine (HER2-Protein) exprimieren bzw. eine Vermehrung des HER2-Gens (Amplifikation) vorliegt. Mithilfe von immunhistochemischen Testverfahren oder molekulargenetischen Tests (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; FISH) lässt sich der HER2-Status bestimmen.

Bei Patientinnen, deren Tumoren entweder eine HER2-Überexpression oder eine Amplifikation aufweisen, kann die spezifische Herzeptin-Therapie eingeleitet werden. Da diese Testverfahren für die weitere Behandlung der Patientinnen von grundlegender Bedeutung sind, kommt der Standardisierung dieser Testverfahren eine immer größere Bedeutung zu. In der Zukunft werden sicherlich weitere neue Therapieverfahren angeboten werden, die auch erst nach Durchführung von bestimmten Testverfahren eingeleitet werden (sogenannte prädiktive Tests).

Dieses Beispiel zeigt, wie neue Methoden (Sentinel-Lymphknoten, Nachweis von Tumoreinzellen, Nachweis von Genamplifikationen) eine individualisierte Therapie des Mammakarzinoms zulassen. Die Vorhersage des Verlaufs einer Tumorerkrankung bei einer bestimmten Patientin kann durch die heutigen Prognoseparameter nur unzureichend genau vorhergesagt werden. Es besteht jedoch die Hoffnung, dass man in der Zukunft mit sogenannten DNA-Chips die Genexpressionsprofile bestimmen kann. Dabei wird aus dem Tumorgewebe DNA extrahiert, auf einen DNA-Chip hybridisiert, sodass man Veränderungen von mehreren Tausend Genen in einem bestimmten Tumor bestimmen kann. Man hofft, dass mit dieser Methode eine bessere Vorhersage der Patientinnen-Prognose in der Zukunft möglich wird bzw. dass man das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie (z.B. auf eine neoadjuvante Chemotherapie) vornehmen kann.

Erste Publikationen haben gezeigt, dass mithilfe dieser Verfahren die Prognose ähnlich genau vorhergesagt werden kann, wie es heute mit pathologisch-anatomischen Parametern möglich ist. Damit kann man diese Technik vielleicht in naher Zukunft komplementär zu den bereits genannten prognostischen Parametern einsetzen.

Derzeit werden jedoch noch keine Therapie-Entscheide aufgrund des Ausfalls eines Expressions-Chips vorgenommen. In der Zukunft wird es weitere molekulare Techniken geben, die eine immer größere Flut von Informationen eines bestimmten Tumors zulassen (z.B. Proteomics, Transcriptomics). Pathologen können heute mittels sogenannter Gewebe-Arrays diese Vielzahl von Parametern auf eine klinische Relevanz hin analysieren. Gewebe-Arrays sind heute für die Testung von Prognoseparametern aus der Forschungspraxis eines Pathologen nicht mehr wegzudenken.

Fazit

Insgesamt ist damit die exakte Tätigkeit des Pathologen von immer größerer Bedeutung für die Behandlung einer Patientin mit Mammakarzinom.

Literatur:

Simon R, Nocito A, Hubscher T, Bucher C, Torhorst J, Schraml P, Bubendorf L, Mihatsch M M, Moch H, Wilber K, Schotzau A, Kononen J, Sauter G: Patterns of her-2/neu amplification and overexpression in primary and metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(15): 1141–6

Torhorst J, Bucher C, Kononen J, Haas P, Zuber M, Kochli O R, Mross F, Dieterich H, Moch H, Mihatsch M, Kallioniemi O P, Sauter G: Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. *Am J Pathol* 2001; 159(6): 2249–56

Guller U, Nitzsche E U, Schirp U, Viehl C T, Torhorst J, Moch H, Langer I, Marti W R, Oertli D, Harder F, Zuber M: Selective axillary surgery in breast cancer patients based on positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: not yet! *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71(2): 171–3

Guth U, Moch H, Herberich L, Holzgreve W: Noninflammatory breast carcinoma with skin involvement. *Cancer* 2004; 100(3): 470–8

Langer I, Marti W R, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M: Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(1): 152–8

Weber W P, Zanetti R, Langer I, Dellas S, Zuber M,

Moch H, Rimmel E, Oertli D, Wight E, Marti W R: Mammotome: less invasive than ABBi with similar accuracy for early breast cancer detection. *World J Surg* 2005; 29(4): 495–9

Dietel M, Ellis I O, Hoffer H, Kreipe H, Moch H, Dankof A, Kolble K, Kristiansen G: Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchows Arch* 2007; 451(1): 19–25

Theurillat J P, Ingold F, Frei C, Zippelius A, Varga Z, Seifert B, Chen Y T, Jager D, Knuth A, Moch H: NY-ESO-1 protein expression in primary breast carcinoma and metastases: correlation with CD8+ T-cell and CD79a+ plasmacytic/B-cell infiltration. *Int J Cancer* 2007; 120(11): 2411–7

Theurillat J P, Zurrer-Hardi U, Varga Z, Storz M, Probst-Hensch N M, Seifert B, Fehr M K, Fink D, Ferrone S, Pestalozzi B, Jungbluth A A, Chen Y T, Jager D, Knuth A, Moch H: NY-BR-1 protein expression in breast carcinoma: a mammary gland differentiation antigen as target for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(11): 1723–31

Guller U, Nitzsche E, Moch H, Zuber M: Is positron emission tomography an accurate non-invasive alternative to sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(14): 1040–3

Guth U, Wight E, Moch H, Holzgreve W: Detection of minute breast cancers: a therapeutic challenge with a potential danger of overtreatment. *Breast J* 2004; 10(4): 373–4

Dellas A, Torhorst J, Schultheiss E, Mihatsch M J, Moch H: DNA sequence losses on chromosomes 11p and 18q are associated with clinical outcome in lymph node-negative ductal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(5): 1210–6

Varga Z, Rageth C, Saurenmann E, Honegger C, von Orelli S, Fehr M K, Fink D, Seifert B, Moch H, Caduff R: Loss of metastatic deposits in breast sentinel lymph nodes during intra-operative frozen section analysis. *Histopathology* in press

Autor:

Prof. Dr. Holger Moch,
Institut für Klinische Pathologie/
Departement Pathologie
Universitätsspital Zürich

Kontakt:

Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich, Schweiz
Tel.: +41/44/255 11 11
fau070408

termin

International VideoWorkshop on Radical Surgery in Gynecological Oncology

29. März – 1. April 2008

Hotel Pyramida, Prag, Tschechien

Information und Anmeldung:

GUARANT International spol. S r.o., Professional Congress

Veranstalterin: Ms. Pavlína Krátká,

Opletalova 22, 110 00 Praha 1, Tschechische Republik

Tel.: +42(0)284 001 444, Fax: +42(0)284 001 448

E-Mail: iwvesgo@guarant.cz

<http://www.iwvesgo.cz/Text/homepage?MenuItemId=1>

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

21.–24. Mai 2008

Dornbirn

Informationen in kürze unter: www.oeggg.at

22. Arlberger Gynäkologielehrgang

22. Jänner – 2. Feber 2008

Oberlech

Kongress-Anmeldung und Information:

LKH Feldkirch, Carinagasse 47

Tel.: +43/(0)5522 303-2200

Fax: +43/(0)5522 303-7508

E-Mail: gynaekologie@lkhf.at

AGO Kongress 2008

3.–5. März 2008

Salzburg Congress, Salzburg

Informationen und Anmeldung:

Sekretariat der Frauenklinik Innsbruck

Frau Ingrid Kirchmair: ingrid.kirchmair@uki.at

Tel: +43/512 504-23051

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)