

Pathologie

- Ob eine Veränderung der Brust gut- oder bösartig ist, kann nicht durch eine Sonografie oder eine Mammografie, sondern nur durch eine Gewebeuntersuchung in der Pathologie entschieden werden.
- Für die Untersuchung des Gewebes (hiervon leitet sich der Begriff Histologie ab, Lehre von den Geweben) benutzen die Pathologen ein Mikroskop.
- Bevor das Gewebe unter dem Mikroskop untersucht werden kann, muss es eine spezielle Aufbereitung und Anfärbung durchlaufen, die 24 bis 48 Stunden in Anspruch nimmt. Daher liegt nicht sofort nach einer Probeentnahme eine Diagnose vor.

Folgende für die Patientin und ihre Ärzte entscheidenden Informationen stammen aus der pathologischen Untersuchung:

Gut- oder Bösartigkeit

Mit Dignität wird die Gut- oder Bösartigkeit (Benignität oder Malignität) der Gewebsveränderung bezeichnet. Zumeist wird aus einem fraglichen Herd in der Brust zunächst eine Stanz- oder Vakuumbiopsie gewonnen. Deren mikroskopische Untersuchung durch die Ärzte für Pathologie legt fest, ob es sich um einen bösartigen oder gutartigen Tumor handelt. Falls es ein bösartiger Tumor ist, und das sind in der weiblichen Brust in den allermeisten Fällen Karzinome, stellen die Pathologen auch fest,

- ob der Prozess noch auf die Milchgänge beschränkt und damit nicht metastasierungsfähig ist („in situ“) oder
- ob er bereits invasiv und damit die Gefahr der Streuung gegeben ist.

Größe und Ausbreitung des Tumors

Wurde ein Karzinom operiert, untersucht die Pathologie alle entnommenen Gewebe. Daran wird die Größe des Karzinoms ausgemessen.

- Die Größe eines Tumors ist nach wie vor ein Faktor, der in die Entscheidung „Chemotherapie ja oder nein“ einfließt. Maßgeblich für die Größenbestimmung ist wieder ausschließlich der pathologische, nicht der radiologische oder sonografische Befund.
- Schließlich wird die Ausbreitung erfasst:
 - hat der Tumor Lymph- und Blutgefäße infiltriert oder
 - liegen Absiedelungen in einen oder mehrere axilläre Lymphknoten vor.
- Das Ausbreitungsstadium wird nach dem TNM-System angegeben (siehe dazu auch im Anhang Seite 103). T1–4 bezeichnet dabei die Tumorgöße, N das Ausmaß des metastatischen axillären Lymphknotenbefalls, M wird fast immer von der Klinik bestimmt und bezeichnet das Vorliegen von Fernmetastasen.

Abstand zu den Rändern

Eine wichtige Frage, die in der Pathologie durch die Untersuchung des Resektates entschieden wird, ist die, ob der Tumor komplett entfernt werden konnte. Dazu müssen die Ränder des Operationspräparates gesondert untersucht und die Tumorfreiheit und der Abstand des Tumors zum gesunden Gewebe festgelegt werden. Ist dieser zu klein, muss eventuell eine Nachresektion erfolgen.

Aggressivität des Tumors

Wie groß die Aggressivität bzw. Ausbreitungstendenz eines Karzinoms ist, lässt sich ebenfalls mikroskopisch abschätzen. Dies geben die Pathologen mit dem sogenannten „Grading“ an (siehe dazu auch im Anhang Seite 132), das in 3 Stufen

- niedrig (G1),
- mittel (G2) und
- hoch aggressiv (maligne) (G3) erfolgt.

Am Grading bemisst sich beim luminalen (HR+ HER2-) frühen Brustkrebs u.a. die Notwendigkeit einer Chemotherapie. Ob eine Anti-Hormontherapie ausreicht oder ob es einer zusätzlichen Chemotherapie bedarf, bleibt insbesondere bei G2-Tumoren offen.

- Die wichtigste Frage, die sich an die Diagnose Mammakarzinom anschließt, ist heute: Um was für ein Mammakarzinom handelt es sich? Es gibt eher harmlose und sehr gefährliche Vertreter unter den Mammakarzinomen, was manchmal mit dem „Haustier-“ und dem „Raubtierkrebs“ anschaulich umschrieben wird. Beim luminalen Brustkrebs sind die harmlosen, also die „Haustierkarzinome“, in der Mehrzahl und mit einer Anti-Hormontherapie ausreichend behandelt; sie benötigen also keine zusätzliche Chemotherapie.
- Die Festlegung, wie gefährlich ein Karzinom wirklich ist, stellt eines der größten ungelösten Probleme in der Behandlung von Brustkrebs dar. Triple-negative und HER2-positive Karzinome gelten immer als aggressiv und benötigen in der Regel eine Chemotherapie (plus Antikörpertherapie bei HER2+). Beim luminalen Karzinom gibt es Tumoren, die zum Hochrisiko-Typ gehören und intensiver behandelt werden müssen, und andererseits den Niedrigrisiko-Typ, bei dem nach der Operation außer der Anti-Hormontherapie keine weitere Therapie nötig ist.
- Die erwähnten Messinstrumente der Pathologie (Tumorgröße, Ausbreitung, Grading) können diese Unterscheidung nicht immer genau treffen.
- Sehr wichtig für die Risikoabschätzung ist die Wachstumsgeschwindigkeit (Proliferation) eines Karzinoms, die sich mit dem Anteil teilungsaktiver Zellen abschätzen lässt.
- Dazu benutzt die Pathologie den Marker Ki-67. Sind 10% oder weniger eines Tumors Ki-67 positiv, liegt eine niedrige Wachstumsgeschwindigkeit vor; reagieren mehr als 25-30% der Zellen positiv, besteht ein hohes Wachstum, zwischen diesen Werten eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit.
- Der Trend geht zur individuellen Risikoabschätzung anhand genauerer Kenntnis der Tumorbilogie. Das Gen-Profilung ist eine vielversprechende Methode zur

Unterscheidung von Hochrisiko- und Niedrigrisiko-Typen beim luminalen frühen Brustkrebs, die die klinisch-pathologische Risikoeinteilung unterstützen kann. Dazu gibt mehrere kommerzielle Anbieter, die Gen-Expression-Arrays durchführen.

- Der „Recurrence Score“ von Genomic Health ist so ein Gentest, der 2009 von der American Society of Clinical Oncology zur Routineanwendung empfohlen wurde. Der Test stellt anhand verschiedener Marker fest, welches Rezidivrisiko bei hormonrezeptor-positiven Mammakarzinomen besteht und ob dieses eine Chemotherapie erfordert. Wie auch beim Grading durch die Pathologie gibt es eine Mittelgruppe ohne eindeutige Risikoangabe, die 30–60% aller Fälle umfasst. Mittlerweile existieren weitere Tests, wie z. B. MammaPrint®, Endopredict® oder Prosigna®, die ebenfalls bei hormonrezeptorpositiven, HER2-negativen Mammakarzinomen zum Einsatz kommen, um die Entscheidung zu erleichtern, ob eine Chemotherapie indiziert ist oder nicht.

Was allerdings noch aussteht, ist die Klärung, ob diese neuen Verfahren die traditionelle Pathologie, wenn sie standardisiert ausgeführt wird, wirklich übertreffen können oder nicht. Die Kosten der Tests werden von den Kassen bisher nur beim nodal-negativen luminalen Karzinom ersetzt. Der aktuell gültige GBA-Beschluss bezieht sich nur auf Onkotype DX®; die anderen von der AGO empfohlenen Tests werden nur in Einzelfällen erstattet. Auch bei Patientinnen mit 1–3 befallenen Lymphknoten gibt es Hinweise, dass diese Tests zur Risikoeinschätzung hilfreich sein können; eine Kostenübernahme in der Regelversorgung besteht nicht.

Zielstrukturen für zielgerichtete Therapien

Eine weitere wichtige Frage ist die nach der Behandelbarkeit mit zielgerichteter Therapie. Über Jahrzehnte hat sich die klinische Krebsforschung darauf konzentriert, empirische Kombinationen unspezifischer zytotoxischer Wirkstoffe zu testen. In den letzten Jahren sind wir Zeugen einer revolutionären Umwälzung in der onkologischen

Therapie geworden, die durch die spezifisch gegen Targetmoleküle gerichtete medikamentöse Intervention herbeigeführt wurde. Der therapeutische Schlag soll gegen die Achillesferse eines Tumors gerichtet werden, wie Oberflächenmarker, mutierte Onkogene oder Tyrosinkinase, die freilich im individuellen Fall bekannt sein müssen.

- Beim Mammakarzinom sind folgende Zielmoleküle von entscheidender Wichtigkeit:
 - der Östrogen-/Progesteronrezeptor und
 - der Rezeptor für den epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER2).
- Gegen beide Strukturen stehen wirksame Medikamente zur Verfügung, mit denen sich das Tumorstadium gezielt hemmen lässt. Circa 75% der Mammakarzinome sind positiv für den Östrogenrezeptor und 15% für HER2. Ist keiner der beiden Rezeptoren vorhanden und fehlt auch der Progesteronrezeptor, liegt ein sogenannter triple-negativer Tumor vor, der besonders aggressiv ist.

Spezifisch gegen Zielmoleküle gerichtete Therapie hat die präzise und korrekte Identifikation potenzieller Targetmoleküle im Tumor zur Voraussetzung.

Bei der gewebebasierten Analyse setzt die Pathologie eine Reihe von Verfahren ein, die die Unterscheidung von Tumor- und Umgebungszellen ermöglichen, wie

- Immunhistochemie,
- Polymerasekettenreaktion (PCR) oder
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Alle Methoden können am formalin-fixierten und paraffin-eingebetteten Gewebe erfolgen, fast alle Tumorproben liegen so vor.

Pathologien, die für zertifizierte Brustzentren (der Deutschen Krebsgesellschaft) tätig sind, unterziehen sich regelmäßig einer externen Qualitätskontrolle hinsichtlich der Zuverlässigkeit ihrer Bestimmungsverfahren.

Es gibt mittlerweile neben ER, PR, und HER2 weitere Zielstrukturen, die v.a. bei der metastasierten Erkrankung (MBC) therapieentscheidend sein können. Diese Informationen sollten daher bei der Therapieentscheidung zu Beginn der metastasierten Erkrankung vorliegen.

- **BRCA1/2 Status** in der Keimbahn (HER2- MBC): bei Mutation ist eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor möglich (Wahrscheinlichkeit der Mutation ohne familiäre Belastung ca. 5-10%)
- **PIK3CA Mutation** im Tumorgewebe (HR+ HER2- MBC): bei Mutation ist eine Therapie mit dem PI3K-Inhibitor Alpelisib möglich (Wahrscheinlichkeit der Mutation ca. 40%)
- **PD-L1ic Status** im Tumorgewebe (beim triple-negativen Karzinom): bei PD-L1ic Positivität ist die Therapie mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel in der Erstlinie möglich

Weitere Informationen können möglicherweise therapierelevant sein:

- **ESR1 Mutation** (im Blut): Mit endokriner Resistenz assoziiert. Bestimmung sinnvoll falls bereits eine Aromatasehemmertherapie erfolgt ist und eine erneute AI Monotherapie geplant ist.

Falls im Therapieverlauf z.B. im Rahmen eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard ein molekulares Genpanel analysiert wird, sollten folgende Gene und Parameter mitbestimmt werden, da sie therapierelevant sein könnten:

- **HER2 Mutation**
- **NTRK** Genfusionsprotein
- **Mikrosatelliteninstabilität (MSI)**

Es ist zu erwarten, dass die Liste potenzieller Targetmoleküle zukünftig weiter wachsen wird und dass die Pathologie daher der wachsenden Herausforderung ausgesetzt sein wird, unmittelbar und direkt die Therapie beeinflussende Informationen aus dem Gewebe durch den Nachweis von Zielmolekülen zu gewinnen und bereitzustellen.