

Verdacht auf Mammatumor: die Rolle des Pathologen

Ausgangspunkt jeder therapeutischen Strategie bei Tumorverdacht ist die gesicherte **histopathologische Diagnose**. Dafür bedarf es der Untersuchung des Tumors mit dem Mikroskop, sei es eines Teils seiner Zellen oder seines Gewebes. Diese Aufgabe steht dem Pathologen zu, einem auf diesem Gebiet erfahrenen Facharzt.

Für die Untersuchung der Zellen (*zytologische* Untersuchung) werden diese mittels einer Feinnadelpunktion aus dem Tumor herausgesogen, dabei aber aus ihrem Zusammenhang im Tumorgewebe herausgerissen. Die Klärung der Eigenschaft (Dignität) der Läsion, gutartig (benigne) oder bösartig (maligne), kann sich lediglich auf die Beurteilung der Beschaffenheit der Kerne stützen, was in manchen Fällen eindeutig ausfällt (Abb.1), in anderen aber unklar bleiben kann.

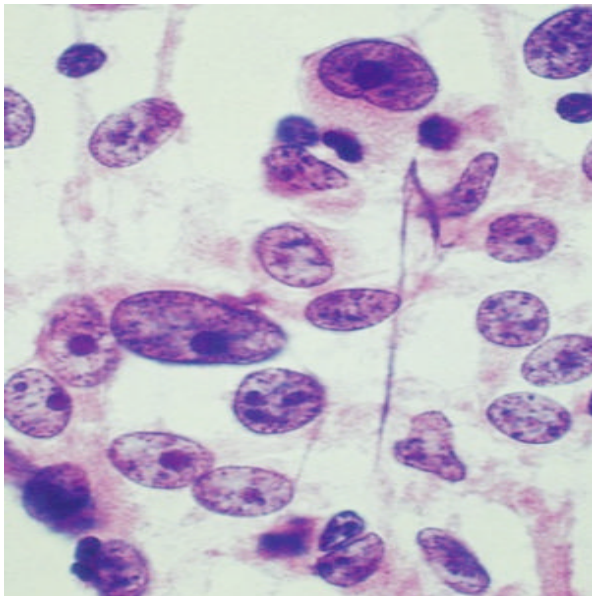


Abb.1 Mammakarzinomzellen

Die *histologische* Untersuchung erfolgt nach Entnahme eines Teils des Tumorgewebes (nach Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie)(Abb.2) oder des ganzen Herdes (Lumpektomie)(Abb.3), liefert also Gewebe, wie es in der Brust wächst, und damit Information über Wuchsform, Tumortyp, Differenziertheit (Entartungsgrad) usw. Führen diese Untersuchungen am bioptisch gewonnenen Gewebe zur Diagnose eines Karzinoms, wird das Vorgehen zur definitiven und radikalen Tumorentnahme geplant. Der Pathologe kommt auch da zum Einsatz (siehe: Exzisionsränder, Sentinellymphknoten).

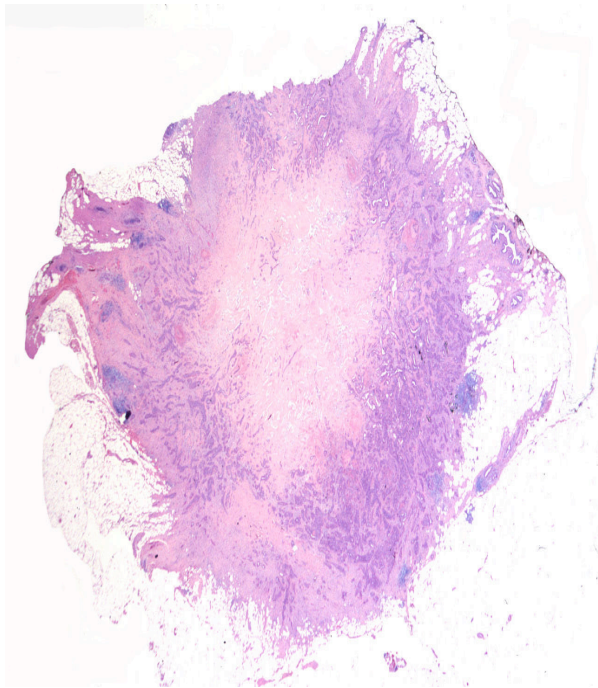


Abb.2 Stanzzyylinder mit Anteilen
den eines Mammakarzinoms

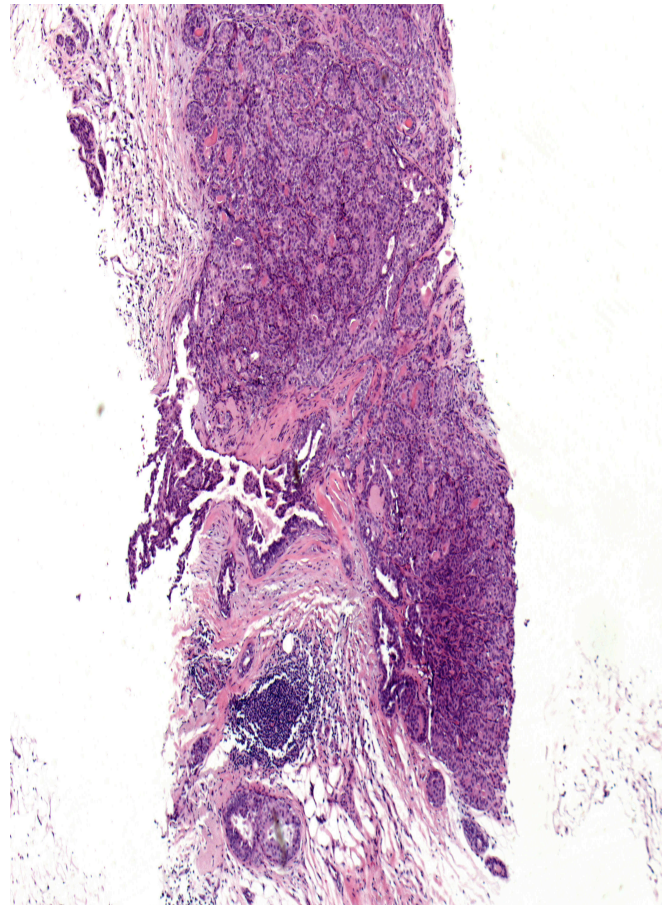


Abb.3 Histologisches Schnittpräparat durch
ganzen Karzinomknoten

Sollte die Diagnose aber nicht bekannt oder unklar sein, kann eine Untersuchung des Tumorgewebes während der Operation (**intraoperative Schnellschnittuntersuchung**) durchgeführt werden. Der Pathologe gefriert ein Gewebstück auf -20° bis -30°C um es schneidbar zu machen, fertigt hauchdünne Schnitte vom Tumorgewebe an, zieht diese auf ein dünnes Glasplättchen auf und färbt sie mittels eines Schnellverfahrens kontrastreich, um die Strukturen des Gewebes sichtbar zu machen. Innerhalb 10-20 Minuten kann so die histologische Prüfung unter dem Mikroskop entscheiden, ob Krebs vorliegt oder nicht. In der Privatklinik Bethanien wird dieses Schnellschnittverfahren vom Pathologen direkt im Operationsaal durchgeführt. Dies hat den Vorteil von erheblicher Zeiteinsparung und direkter Kommunikation zwischen Operateur und Pathologen, im Gegensatz zu der Entsendung der Probe per Kurier in ein Pathologie Institut und einer Berichterstattung per Telefon.

Diese interdisziplinäre Konstellation gilt auch bei anderen Fragestellungen, wie bei der Beurteilung der **Exzisionsränder** (Schnittländer) zur Zeit der definitiven, vollständigen Tumorexzision: sind die Ränder des entfernten Knotens frei von Tumor und wie breit ist der gesunde Gewebemantel? Sollte der Abstand zwischen Karzinom und dem gesunden Gewebe nicht ausreichend gross sein, folgt eine Nachexzision, um einen angepassten Sicherheitsabstand zu gewährleisten. Ferner kann die Schnellschnittuntersuchung auch beim sog. **Wächter- (engl.: „sentinel“)-Lymphknoten** eingesetzt werden. Dabei geht es um den Nachweis einer eventuellen Metastase in demjenigen Lymphknoten, der als erster im Falle einer Tumorausdehnung entlang der Lymphgefässe von Tumorzellen befallen wäre. In 70-80% der Fälle von Karzinomen unter 2cm Grösse sind nämlich die axillären Lymphknoten tumorfrei, so dass diesen Patientinnen die radikale Lymphknotenausräumung der Achselhöhle erspart werden kann. Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung kann da genutzt werden, um gleichzeitig zur

Tumoroperation der Mamma die Frage einer eventuellen Lymphknotenmetastase anzugehen. Ist der Nachweis einer Metastase negativ, wird zunächst von der radikalen axillären Lymphknotenausräumung abgesehen. Der Sentinellymphknoten wird aber anschliessend im herkömmlichen Paraffin-Einbettungsverfahren und mittels immunhistologischer Anwendung von Antikörpern gegen Karzinomzellen gründlich durchuntersucht. Bleibt er frei von Metastasen, so ist nahezu gesichert, dass alle verbliebenen Lymphknoten tumorfrei sind und die radikale Lymphknotenausräumung der Achselhöhle bleibt erspart. Liegen jedoch Tumorableger dennoch in tieferen Abschnitten des Lymphknotens vor (Abb.4), so hat die vollständige axilläre Lymphknotenausräumung zu folgen. In diesem axillären Fettgewebe spürt der Pathologe im konventionellen Verfahren alle Lymphknoten auf, untersucht sie auf Metastasen und hält die Anzahl der von Tumor befallenen Lymphknoten fest.

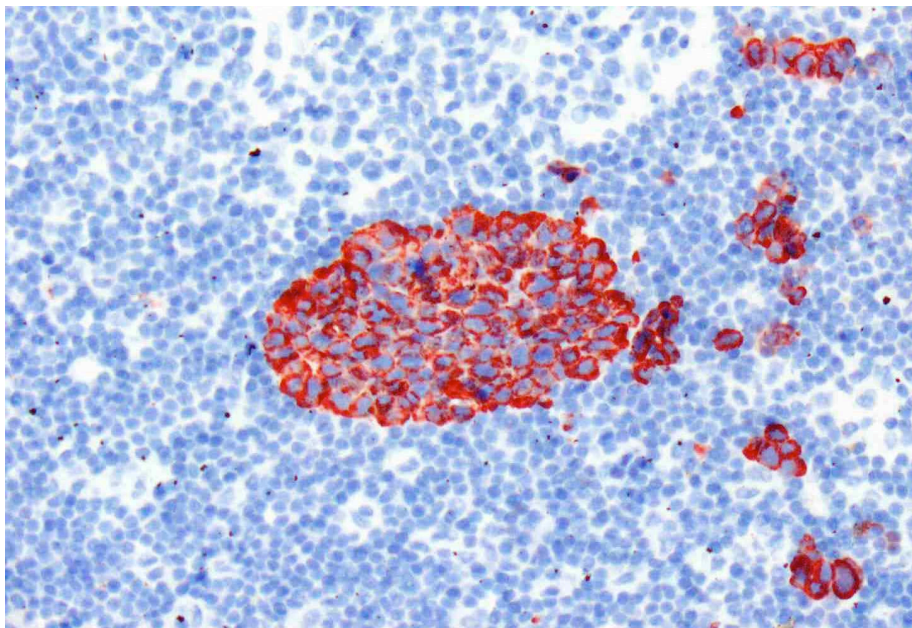


Abb. 4: Immunhistochemischer Nachweis mittels Panzytokeratin-Antikörper einer Mikrometastase in einem Sentinel-Lymphknoten

Die Prognose des Mammakarzinoms ist ganz wesentlich beeinflusst von der Tumorgrösse, seiner vollständigen Exzision (Entfernung) und seiner möglichen Ausdehnung auf die regionären Lymphknoten,. Andere wichtige Parameter, die der Pathologie liefert, betreffen Tumortyp, Differenzierungsgrad (Entartungs-oder Malignitätsgrad) und den Nachweis von sog. Rezeptoren (Andockstellen auf der Zelloberfläche).

Das häufigste Mammakarzinom ist mit ca 70-80% der Fälle das invasiv duktales Karzinom (Abb.5), weniger häufig ist das invasiv lobuläre Karzinom (Abb.6).

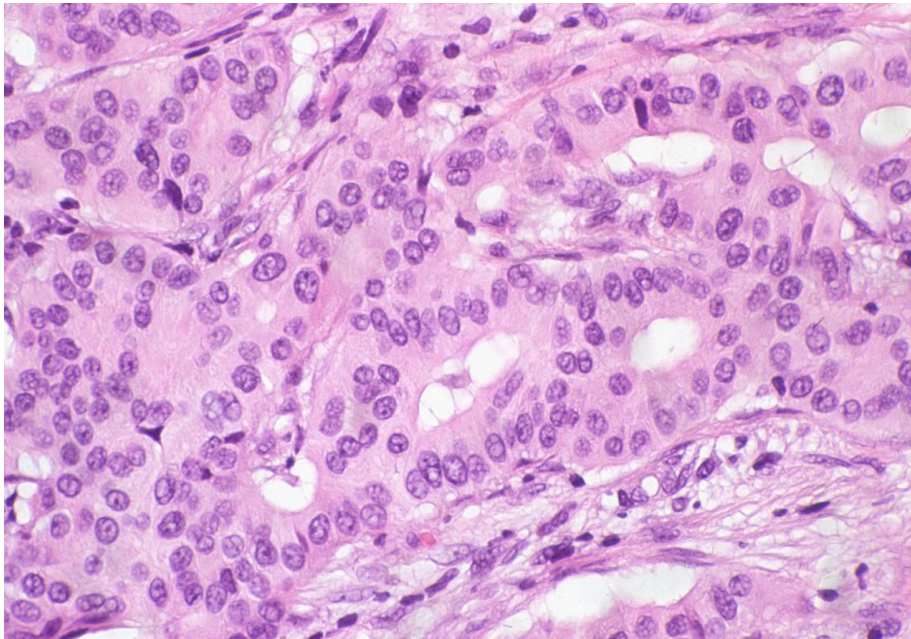


Abb.5 Invasiv duktales Mammakarzinom

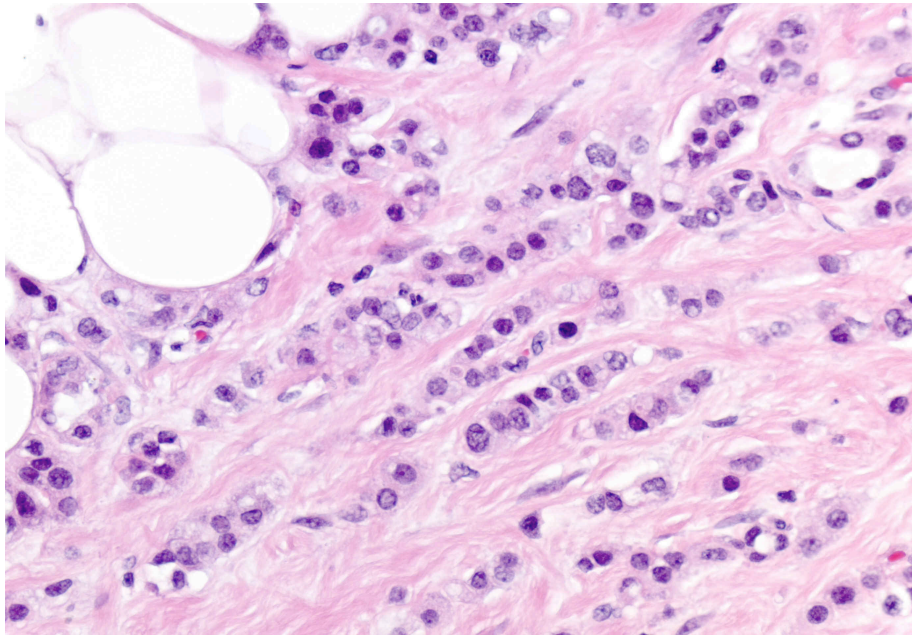


Abb.6 Invasiv lobuläres Mammakarzinom

Weitere Formen sind u.a. das muzinöse, papilläre, medulläre etc. Die verschiedenen Tumortypen unterscheiden sich auch in klinischer Präsentation, in der Bildgebung (Ultraschall, CT, MRI), in ihrer Wachstumsform und der Prognose. So besteht z.B. beim invasiv lobulären Karzinom ein erhöhtes Risiko von mehreren Herden in der gleichen Brust (multifokal: mehrere Tumorherde im selben Quadranten; multizentrisch: Tumorherde in mehreren Quadranten), wie auch von Befall der anderen Brust. Nicht invasive, d.h. noch nicht ins gesunde Gewebe eingebrochene, Komponenten als Vorläuferläsion kommen auch häufig beim duktalem, lobulären und papillären Karzinom vor und sind was ihre Ausdehnung betrifft für den operativen Eingriff mitbestimmend.

Der **Differenzierungsgrad** (engl.: „grading“) legt fest inwiefern der gegebene Tumor normalem Drüsengewebe ähnelt. Berücksichtigt werden dabei : 1. die Ausbildung drüsiger Strukturen; 2. die Kernbeschaffenheit; 3. die proliferative Aktivität der Zellen (Anzahl von Teilungsfiguren pro geeichtem mikroskopischem Gesichtsfeld). Jede Eigenschaft wird von 1-3 nach zunehmender Aggressivität bewertet und zu einem

Autorenschaft: Prof. Dr. med. A.R. von Hochstetter

Wissenschaftliche Redaktion: Dr. med. B.A. Bättig, PD Dr. med. P.R. Hilfiker, Prof. Dr. med. O.R. Köchli

gesamthaften Skore von 3-9 in drei Gruppen (3-5;6-7;8-9) resp. guter, mittlerer und geringer Differenzierung (Grad 1, 2, oder 3) zusammengefasst (Nottingham score nach Bloom&Richardson, mod. nach Elston und Ellis). Zusätzlich zur morphologischen Beurteilung von Tumortyp und Differenzierungsgrad werden Mammakarzinome nach dem Vorhandensein von **Rezeptoren** untersucht. Die therapeutisch wichtigsten sind die Hormonrezeptoren (Oestrogen, und Progesteron)(Abb.7) und das HER-2/neu, das zu den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren gehört (Abb.8).

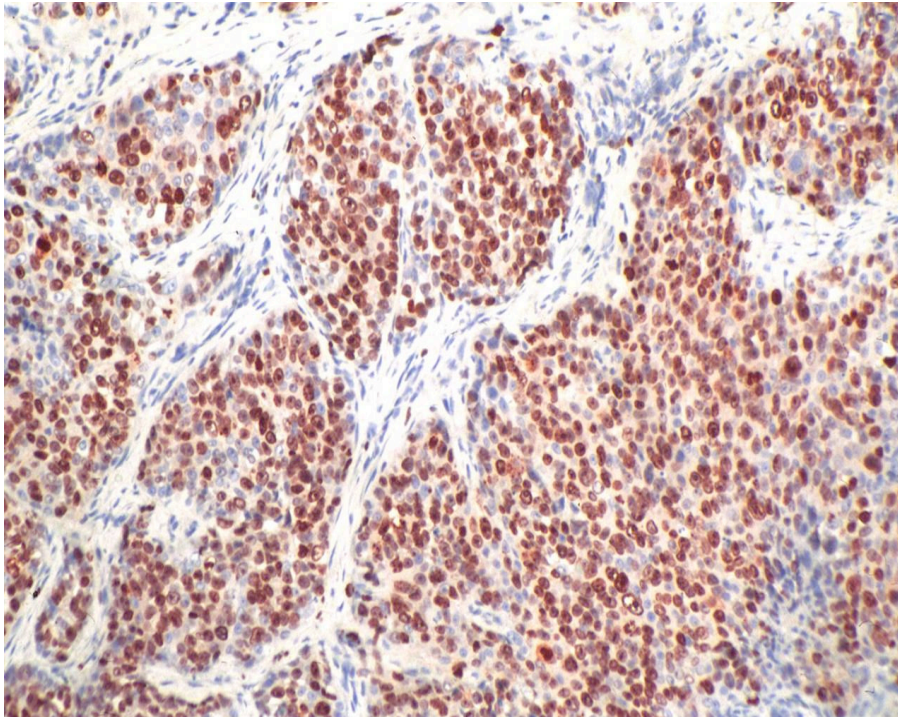


Abb.7 Expression von Oestrogen-Rezeptoren in den Kernen der Tumorzellen
(braune Punkte)

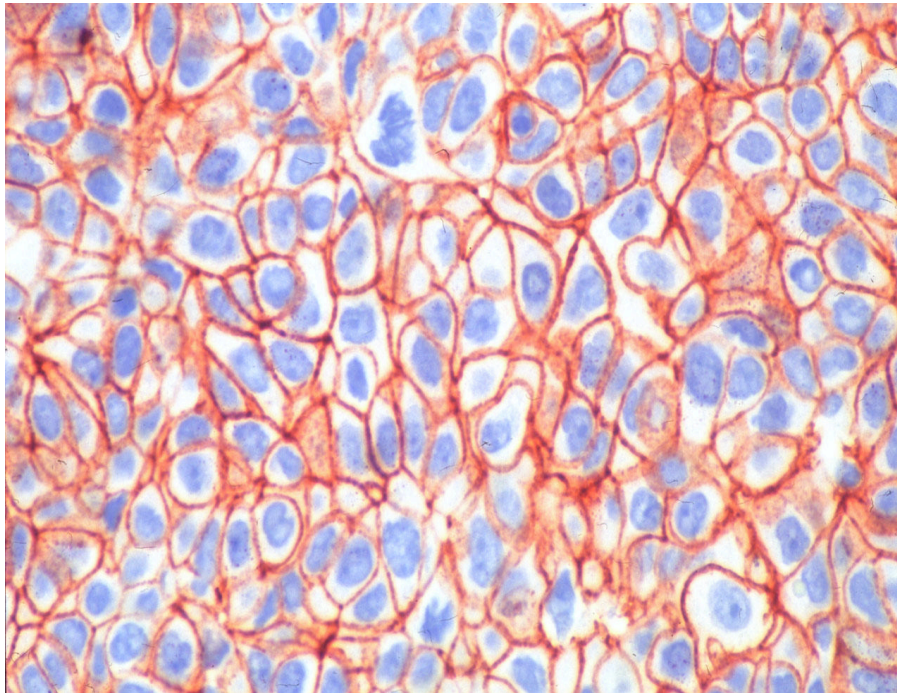


Abb.8 Expression von HER2/neu an der Oberfläche der Tumorzellen (braune Umrandung)

Bei positiver immunhistochemischer Expression von HER2/neu wird vor einer eventuellen Therapie mit Herceptin®/Trastuzumab mittels in situ-Hybridisierung (FISH-Test) molekularbiologisch zusätzlich geprüft, ob im Tumor das HER2-Gen tatsächlich krankhaft vermehrt (amplifiziert) ist. Die Gruppierung in ER+/PR+/HER2-, ER+/HER2+, ER-/HER2+ und ER-/PR-/HER2- Tumoren hat so insgesamt bedeutende Folgen für die Wahl der postoperativen onkologischen Therapie.

All die erhobenen Befunde werden demnach zusammengefasst: die TNM Klassifikation (T=Tumor, N=Lymphknoten, M=Metastase) gibt Auskunft über das Ausmass des Tumorbefalls (engl.: „tumor load“), der Grad über das Malignitätspotential und die Expression von Rezeptoren über biochemische Eigenschaften der Tumorzellen. Diese zusammenfassende Befunderhebung ist Aufgabe des Pathologen.