

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Mammakarzinom

Kenn-Nr (A1)

3 0

Zentrumsinternes Kennzeichen (A2)

--	--	--	--	--	--

Fachrichtung (A2)

1.				2.				3.			
----	--	--	--	----	--	--	--	----	--	--	--

Geburtsdatum

Tag			Monat			Jahr				
-----	--	--	-------	--	--	------	--	--	--	--

Geschlecht (M=Männlich, W=Weiblich)

W

Tumoridentifikationsnummer (A4)

--

Erhebungsteil-Nr. (A5)

2

II. Daten zur Therapie

A. Vorgesehene und durchgeführte Therapiemodalitäten (A17)

	N = Nein	J = Ja ¹	A = Abgelehnt	X = F.A.			
Operation	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	179
Bestrahlung	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	180
Chemotherapie, systemische, neoadjuvant	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	181
Chemotherapie, systemische, adjuvant	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	182
Antihormonelle Therapie (medikamentös) (S30)	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	183
Hormontherapie (S30)	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	184
HER-2 Antikörper-Therapie	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	185
Sonstige Immuntherapie	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	186
Sonstige Therapie	0	<input type="checkbox"/>	0	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	187

¹Bei mehr als einer durchgeführten Therapiemodalität die zeitliche Reihenfolge der Maßnahmen durch Ziffern kennzeichnen. (Wenn nicht-chirurgische Therapie durchgeführt, zusätzliche Daten zu Strahlen-/medikamentöse Therapie erfassen!)

B. Chirurgische Behandlung

Datum der definitiven chirurgischen Behandlung (S31)

Tag	Monat	Jahr	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	188

Tag Monat Jahr

Bei mehrzeitigem Vorgehen: Datum vorangegangener Eingriffe (S32)

1. Tag Monat Jahr

1.	Tag	Monat	Jahr	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	189

2. Tag Monat Jahr

2.	Tag	Monat	Jahr	
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	190

Operationsintention (A18) K =Kurativ, P = Palliativ, D = Diagnostisch, X = F.A.

<input type="text"/>	191
----------------------	-----

Zeitliche Abfolge der Eingriffe am Primärtumor (S33)

Diagnostische P.E. (Exzisionsbiopsie)

1. Eingriff

2. Eingriff

3. Eingriff

<input type="text"/>	192
----------------------	-----

Brusterhaltender Eingriff

<input type="text"/>	193
----------------------	-----

Nachexzision(en)

<input type="text"/>	194
----------------------	-----

Mastektomie

<input type="text"/>	195
----------------------	-----

Zeitpunkt der Operation im Menstruationszyklus (S34)

Operation am wievielten Tag nach Beginn der letzten Menstruation (99 = F.A., EE = Pat. bereits in Menopause)

<input type="text"/>	196
----------------------	-----

Operationen an der Mamma (S35)

10 = Begrenzte Tumorexzision, 11 = „Große“ Tumorexzision, 12 = Segmentresektion, 13 = Quadrantenresektion, 21 = Subkutane Mastektomie, 22 = Einfache Mastektomie, 23 = „Skin-sparing“-Mastektomie, 24 = Modifiz. radikale Mastektomie (Madden), 25 = Modifiz. radikale Mastektomie (Patey), 26 = Radikale Mastektomie (Rotter-Halstedt), 27 = Erweiterte radikale Mastektomie, 40 = Reduktionsplastik, 50 = Andere Eingriffe

<input type="text"/>	197
----------------------	-----

Zusätzliche Angaben bei Mastektomie:

Indikationen zur ablativen Therapie (S36)

N = Nein

J = Ja

Auch nach Nachexzision inkomplette Tumorentfernung
oder Sicherheitsabstand kleiner als 1 mm

<input type="text"/>	199
----------------------	-----

Brustgröße in Relation zu Tumgröße zu klein

<input type="text"/>	200
----------------------	-----

Multizentrität (S23)

<input type="text"/>	201
----------------------	-----

Ausdrücklicher Patientenwunsch

<input type="text"/>	202
----------------------	-----

Radiotherapie nicht möglich, weil flaches
Liegen oder Armabduktion unmöglich

<input type="text"/>	204
----------------------	-----

Zustand nach früherer Bestrahlung im Brustbereich

<input type="text"/>	205
----------------------	-----

Schwangerschaft in ersten 2 Trimestern

<input type="text"/>	206
----------------------	-----

Allgemeine Gefässerkrankung (S10)

<input type="text"/>	207
----------------------	-----

Mammographisch diffuse/ausgedehnte Kalzifikationen vom malignen Typ

<input type="text"/>	208
----------------------	-----

Inflammatorisches Mammakarzinom (S14)

<input type="text"/>	209
----------------------	-----

Okkultes Mammakarzinom mit axillärer Metastasierung

<input type="text"/>	210
----------------------	-----

Mamillenexzision N = Nein, J = Ja, X = F.A.

<input type="text"/>	211
----------------------	-----

Primäre Brustrekonstruktion (2 Nennungen möglich) (S37)

<input type="text"/>	212
----------------------	-----

N = Nein, L = M. latissimus dorsi-Lappen, U = Unterbauchgewebe, G = Gewebe vom Gesäß, F = Fremdkörperimplantation, E = Expander, X = F.A.

Gleichzeitige Operation an kontralateraler Mamma 213

N = Nein, K = Wegen synchronen kontralateralen Karzinoms, B = Biopsie kontralaterale Seite, P = Plastisch-rekonstruktiver Eingriff auch kontralateral, X = F.A.

Operation an regionären Lymphknoten (S38) N = Nein, J = Ja, X = F.A. 214

Wenn ja:

Zugangswege 1 = Konventionell-chirurgisch, 2 = Endoskopisch, E = Entfällt, X = F.A. 215**Ausmaß** (2 Angaben möglich)1. 2. 216

1 = Sentinel-Node-Biopsie, 2 = Explorative Axillarevision, 3 = Axilladissektion Level I, 4 = Axilladissektion Level I und II, 5 = Komplette Axilladissektion, 6 = Erweiterte Axilladissektion, E = Entfällt, X = F.A.

En-bloc-Entfernung axillärer Lymphknoten 217

N = Nein, J = Ja, E = Entfällt (keine LK oder nur ein LK entfernt), X = F.A.

Zusätzliche Angaben bei Sentinel-Node-Biopsie (S39)**Tracing-Methode** F = Farbstoffmethode, R = Radionuklidmethode, B = Beides, E = Entfällt, X = F.A. 218**Ort der Injektion** 219

P = Peritumorös/Intraparenchymal, S = Subdermal/subareolär, E = Entfällt, X = F.A.

Detektion N = Nicht erfolgreich, A = Axilla pos., M = Mammaria int. pos., B = Beides pos., E = Entfällt, X = F.A. 220**Intraoperativer histologischer Befund (S40)** 221

0 = Negativ: pN0(sn), 1 = Isolierte Tumorzellen: pN0(i+)(sn), 2 = Mikrometastasen \leq 2 mm: pN1a(sn), 3 = Metastasen $>$ 2 mm: pN1b(sn), E = Entfällt, X = F.A.

Intraoperativer zytologischer Befund (S40) 222

N = Negativ, P = Positiv, U = Unklar, E = Entfällt, Y = Imprint-Zytologie nicht durchgeführt, X = F.A.

Entfernung von Fernmetastasen N = Nein, J = Ja, X = F.A. 223**Örtliche Tumorzell dissemination** N = Nein, J = Ja (Schnitt durch Tumorgewebe), X = F.A. 224**Intraoperative Komplikationen**

N = Nein

J = Ja

X = F.A.

Blutung (S41)

 225

Anaesthesiekomplikation

 226

Andere

 227

C. Klinische R-Klassifikation und Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens

Klinische R-Klassifikation (A19)

 228

00 = Kein Residualtumor (R0), 01 = Kein Residualtumor, Tumormarker normal (R0a), 02 = Kein Residualtumor, Tumormarker bleiben erhöht (R0b), 10 = Nur mikroskopischer invasiver Residualtumor (R1), 11 = Nur mikroskopischer nichtinvasiver Residualtumor (Carcinoma in situ) (R1is), 12 = Nur positiver zytologischer Befund in Pleural-/Peritonealflüssigkeit (R1cy+), 21 = Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt (R2a), 22 = Makroskopischer Residualtumor, auch mikroskopisch bestätigt (R2b), 99 = Unbestimmt (RX)

Lokalisation von Residualtumor

N = Nein

J = Ja

E = Entfällt (R0, RX)

Lokoregionär

 229

Fernmetastasen

 230

Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens nach nicht-chirurgischer Therapie

n. RECIST-Leitlinie 2000 (A20)

 231

V = Vollremission, R = Vollremission mit residualen Auffälligkeiten, T = Teilremission, B = Klinische Besserung des Zustandes, Kriterien für Teilremission jedoch nicht erfüllt, K = Keine Änderung, D = Divergentes Geschehen, P = Progression, U = Beurteilung unmöglich, E = Entfällt (keine Chemotherapie), X = F.A.

Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens nach nicht-chirurgischer Therapie

n. WHO 1979/81 (A20)

 232

V = Vollremission, R = Vollremission mit residualen Auffälligkeiten, T = Teilremission, B = Klinische Besserung des Zustandes, Kriterien für Teilremission jedoch nicht erfüllt, K = Keine Änderung, D = Divergentes Geschehen, P = Progression, U = Beurteilung unmöglich, E = Entfällt (keine Chemotherapie), X = F.A.

D. Frühe Komplikationen der Therapie

Chirurgische Komplikationen

N = Nein

J = Ja

X = F.A.

Wundinfektion

 233

Nachblutung (S41)

 234

Nekrose (Haut, Subkutis)

 235

Brustfibrose

 236

Andere chirurgische Komplikation(en)

 237

Nichtchirurgische Komplikationen N=Nein, J=Ja, X = F.A.

 238

Sekundäre operative Eingriffe (A21) N=Nein, J=Ja, X = F.A.

 239Falls ja, Art des Eingriffs nach OPS-301 bzw. ICPM 5 5 240

Postoperativer Exitus (A22) N = Nein, I = Innerhalb von 30 Tagen nach definitiver Operation, S = Später

 241

Spezielle Verschlüsselungsanweisungen

S1 Anlass für Arztbesuch

Als gesetzliche Früherkennungsmaßnahme ist derzeit beim Mammakarzinom ausschließlich die klinische Untersuchung (Inspektion und Palpation) vorgesehen. Bei einer Patientin, die bei Inspektion und Palpation anlässlich einer Früherkennungsuntersuchung einen verdächtigen Befund zeigt, der sich bei weiterer Diagnostik als Karzinom erweist, wird als Anlass für den Arztbesuch „Gesetzliche Früherkennungsuntersuchung“ verschlüsselt. Ergibt sich bei einer gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung kein auffälliger Befund, wird aber eine Mammographie durchgeführt und ergibt sich hierbei der Verdacht auf Karzinom, wird als Anlass für den Arztbesuch „Nicht-gesetzliche Früherkennungsuntersuchung“ verschlüsselt.

S2 Erhöhtes Risiko für Mammakarzinom

In diesem Item soll eine grobe Übersicht über das Vorkommen von Risikofaktoren für Mammakarzinome gegeben werden. Nach Bedarf können nähere Details in den folgenden Abschnitten Familienanamnese und Eigene Anamnese dokumentiert werden.

Die größten Risikoerhöhungen für ein Mammakarzinom sind durch genetische Belastung bzw. Familienanamnese gegeben (Näheres siehe S3). Auch früheres Mammakarzinom, frühere Diagnose einer atypischen (duktalen oder lobulären) Epithelhyperplasie und frühere Malignome von Uterus, Ovar, Darm und Schilddrüse gelten als Hochrisikofaktoren. Die anderen angeführten Faktoren haben ein geringeres Risiko. Kombinationen, insbesondere solche von mehreren Faktoren, sind mit beträchtlichem Risikoanstieg verbunden.

Alle Faktoren, die das Risiko für Mammakarzinome erhöhen, scheinen auch die Prognose zu beeinflussen [15, 25, 73].

Als reproduktive Faktoren sind hier zusammengefasst: frühe Menarche (vor dem 12. Lebensjahr), späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), keine Geburten oder späte erste Geburt (nach dem 30. Lebensjahr).

S3 Familienanamnese

Bezüglich der Familienanamnese ist nicht nur das Vorkommen von Mammakarzinomen bei Blutsverwandten 1. und 2. Grades, sondern auch die Lateralität (erhöhtes Risiko bei bilateralen Mammakarzinomen in der Familie) und das Alter bei Auftreten des Mammakarzinoms von Bedeutung; auch das Vorkommen von Ovarial-, Endometrium- und Prostatakarzinomen bei Blutsverwandten 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) ist wichtig.

Frauen mit positiver Familienanamnese erkranken durchschnittlich früher und zeigen häufiger bilaterale Karzinome als Patientinnen mit negativer Familienanamnese.

Das familiäre Risiko wird von der British Association of Surgical Oncology [14] in zwei Gruppen eingeteilt:

Hohes Risiko:

1. 4 oder mehr Mitglieder einer Familie mit Brust- oder Ovarialkarzinom
2. 3 Verwandte mit Brustkarzinom und durchschnittliches Alter bei Diagnose < 40 Jahre
3. Brust- oder Ovarialkarzinom bei 3 Verwandten, durchschnittliches Alter bei Diagnose < 60 Jahre
4. Eine Verwandte mit Brust- und Ovarialkarzinom

Mäßiges Risiko (mindestens 3fach erhöht):

1. Eine Verwandte ersten Grades mit Brustkarzinom, diagnostiziert im Alter < 40 Jahre
2. 2 Verwandte ersten oder zweiten Grades mit Mammakarzinom, diagnostiziert im Alter < 40 Jahre oder Ovarialkarzinom jeden Alters
3. 3 Verwandte ersten oder zweiten Grades mit Brust- oder Ovarialkarzinom jeden Alters,
4. eine Verwandte ersten Grades mit bilateralem Brustkarzinom, diagnostiziert im Alter < 60 Jahre,
5. männlicher Verwandter mit Brustkarzinom jeden Alters

In Bezug auf die Assoziation mit anderen Tumoren bzw. anderen erblichen Syndromen kann man beim genetisch bedingten Mammakarzinom 4 Formen unterscheiden [80, 86, 99]:

1. *Li-Fraumeni-Syndrom*: Dominant vererbliches Syndrom, bei dem Mammakarzinome durchschnittlich im Alter von 35 Jahren auftreten; häufig bilaterale Karzinome; andere Tumoren in der Familie, insbesondere Weichteilsarkome, Osteosarkome, Hirntumoren, Leukämien und Nebennierenrindentumoren.
2. *M. Cowden* („multiple hamartoma syndrome“): Multiple Hamartome in Haut und Mundhöhle. In mehr als 90% der Patientinnen finden sich Mammatumoren, wovon etwa die Hälfte Karzinome sind; diese treten durchschnittlich im Alter von rund 40 Jahren auf und sind oft bilateral.
3. Sog. „*site-specific familial breast cancer*“: Hierbei sind in der Familie ausschließlich Mammakarzinome zu beobachten. Die Diagnose erfolgt meist prämenopausal, wenngleich in höherem Alter als bei 1. und 2.; bilaterales Vorkommen wird häufiger beobachtet als bei Patientinnen mit negativer Familienanamnese.
4. *Familiäres Brust-Ovar-Karzinom*: Wahrscheinlich ebenfalls dominant vererbbar; durchschnittliches Alter bei Diagnose um 45 Jahre [16].

Bei positiver Familienanamnese findet man in einem Teil der Fälle Mutationen in den Tumorsuppressorgenen BRCA1 und BRCA2 [83, 108]. Bei Nachweis einer solchen Mutation beträgt das Risiko einer Erkrankung an Mamma- oder Ovarialkarzinom 70-90% [74]. Das relative Risiko (im Vergleich zu einem „normalen“ Risiko von 1) wird für Personen mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen mit 7, bei familiärer Belastung ohne diese Mutationen mit 4 angegeben [34].

S4 Eigene Anamnese

Im Vergleich zur familiären Belastung bzw. zu genetischen Veränderungen sind alle anderen Risikofaktoren von geringerer Stärke. Literaturübersicht bei [18, 34, 124].

Übereinstimmung besteht darüber, dass bei früher Menarche (<12 Jahre) und spätem Beginn der Menopause (>50 Jahre) Mammakarzinome etwas häufiger auftreten. Gleiches gilt für Frauen ohne Geburten und solche mit erster Geburt in späterem Alter (nach dem 30. Lebensjahr).

Die Bedeutung langer Stillzeiten, wie auch der oralen Kontrazeption wird kontrovers beurteilt.

Hormonsubstitution in der Menopause scheint bei mehr als fünfjähriger Behandlung mit einer Risikoerhöhung einherzugehen, wobei diese unabhängig davon ist, ob Östrogene allein oder in Kombination mit Gestagenen gegeben werden [70].

Vor allem nach Bestrahlung junger Frauen wegen Lymphomen bzw. Morbus Hodgkin wurde als Spätnebenwirkung auch die Entwicklung von Mammakarzinomen beobachtet [56].

Ausgeprägtes Übergewicht erhöht ebenfalls das Mammakarzinomrisiko.

S5 Tamoxifenverabreichung

Tamoxifen wurde zur potentiellen Prävention in mehreren Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen geprüft, so dass eine definitive Beurteilung und eine Empfehlung zum allgemeinen Gebrauch derzeit nicht möglich ist [17]. Dabei sind die Nebenwirkungen von Tamoxifen und vor allem die höhere Rate an Endometriumkarzinomen zu berücksichtigen.

S6 Diabetes mellitus

Nicht nur ein behandlungsbedürftiger, sondern auch ein latenter Diabetes mellitus ist mit „Ja“ zu verschlüsseln.

S7 Alkoholabusus

Bei regelmäßigem Alkoholkonsum von mehr als 40 g täglich scheint ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinom gegeben. Die Daten sind jedoch noch kontrovers [46, 107, 134, 146].

S8 Zustand nach Brustvergrößerung

Bisher gibt es keine Hinweise darauf, dass nach Brustvergrößerung häufiger Mammakarzinome entstehen [90].

S9 Bereits früher Mammakarzinom / Benigne proliferative Läsionen und atypische Hyperplasien bei früheren Mammaexzisionen

Als frühere Mammaexzisionen werden nur solche gezählt, die nicht in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der jetzigen Tumorerkrankung stehen. Somit werden hier Befunde einer vorangegangenen diagnostischen Probeexzision (Exzisionsbiopsie) nicht berücksichtigt, wenn aufgrund der Ergebnisse der histologischen Untersuchung anschließend der Tumor behandelt wird.

Benigne proliferative Läsionen stehen hinsichtlich der Nomenklatur immer noch in Diskussion [8, 97, 104, 105]. Es wird vorgeschlagen, diese wie folgt zu dokumentieren [20, 21, 36, 122]:

1. Benigne proliferative Läsionen

- Duktale Hyperplasie: Intraduktale Epithelproliferation aus basalen Epithelzellen mit Keratin 5/14-Expression und Drüsenepithelien mit Keratin 8/18/19-Expression (Myoepithelien nicht beteiligt),
- Sklerosierende Adenose: Proliferation tubulärer Strukturen mit Vermehrung von myoepithelialen Zellen und/oder Stromazellen: gelegentlich tumorartig (sog. noduläre Adenose oder Tumoradenose),
- Radiäre Narbe: Zentrale Zone mit Hyalinose und Elastose um oft unregelmäßige tubuläre Strukturen, zumeist radiär ausstrahlend; Parenchymstrukturen z.T. mit duktaler Hyperplasie, papillären Proliferationen und/oder apokriner Metaplasie,
- Komplexe sklerosierende Läsion: Radiäre Narbe, mehr als 1 cm groß,
- Benigne papilläre Läsion (Papillom): Baumartiges fibrovaskuläres Stroma mit luminalem Drüsenepithel und basalem Myoepithel, häufig mit duktaler Hyperplasie kombiniert; solitäre Läsionen überwiegend in subareolären Gängen, multiple Läsionen in peripheren terminalen duktilo-lobulären Einheiten und z.T. assoziiert mit atypischer Hyperplasie oder DCIS,
- Fibroadenom: benigner Tumor aus Bindegewebe und Drüsen mit peri- und/oder intrakanalikulärem Wachstum; andere proliferierende Läsionen oder In-situ-Karzinome können assoziiert sein. Die Beurteilung des Risikos für Karzinome wird kontrovers beurteilt [104].

2. Atypische Hyperplasien

- Atypische duktale Hyperplasie (ADH) (auch atypische intraduktale Hyperplasie, AIDH): fokale Proliferation atypischer unimorpher Zellen mit den Wachstumsmerkmalen eines DCIS. Klonaler neoplastischer Prozess mit ähnlichen genetischen Veränderungen wie nicht-hochgradiges DCIS. Neoplastische Zellen der ADH (und des nicht-hochgradigen DCIS) sind Keratin 5/6 negativ (duktales Hyperplasie und z.T. auch hochgradiges DCIS hingegen Keratin 5/6-positiv).
- Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH): Partielle oder komplette Verdrängung des normalen Epithels in den Azini durch uniforme kleinzellige Elemente, die das azinöse Lumen ausfüllen, aber nur gering erweitern. Zeigt ein etwa vierfach erhöhtes Karzinomrisiko an.

Der Begriff normal/ „Normalvariante“ schließt heute geringgradige duktales Hyperplasie, duktales Adenose sowie mikroskopische Dilatation azinöser oder lobulärer Strukturen mit ein.

S10 Allgemeine Gefäßerkrankung

Allgemeine Gefäßerkrankungen (z.B. Vaskulitiden im Rahmen sog. Kollagenerkrankungen, Lupus erythematoses) stellen Kontraindikationen für eine brusterhaltende Therapie dar, da dabei Komplikationen wie insbesondere Haut- und Weichteilnekrosen gehäuft vorkommen [84].

S11 Synchrones Mammakarzinom in kontralateraler Brust

Bei synchronen Primärtumoren in beiden Mammae ist für jeden dieser Tumoren eine Ersterhebung vorzunehmen. Bei mehr als einem synchronen Primärtumor in der Mamma einer Seite wird hingegen nur eine Ersterhebung angelegt. In der Dokumentation wird hierbei der Tumor mit der höchsten T- bzw. pT-Kategorie im Detail beschrieben, das Vorhandensein weiterer makroskopisch erkennbarer unabhängiger Tumoren erfasst (S23) und in der TNM- bzw. pTNM-Klassifikation durch den Zusatz „(m)“ oder die Zahl der Primärtumoren zur T-Kategorie (z.B. T3(2)) angezeigt [131].

S12 Klinische Erscheinungsform

Das klinisch okkulte Karzinom ist ein Karzinom, bei dem sich weder ein positiver Inspektions- noch ein verdächtiger Palpationsbefund erheben lässt. Es wird in der Regel durch Mammographie diagnostiziert. In seltenen Fällen wird ein klinisch okkultes Karzinom ohne verdächtigen Befund in bildgebenden Verfahren bei der histologischen Untersuchung wegen anderer Gründe (z.B. Entfernung eines Fibroadenoms, Reduktionsplastik) zufällig gefunden.

S13 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index gilt heute als bester Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes. Die Berechnung erfolgt durch Division des Körpergewichtes durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Als Normalgewicht des BMI gilt 18,5 – 24,9, als Untergewicht < 18,5, als Übergewicht 25,0 – 29,9, als Adipositas $\geq 30,0$. Die Adipositas wird oft weiter unterteilt in Grad I (30,0 – 34,9), Grad II (35,0 – 39,9) und Grad III ($\geq 40,0$).

Der Body-Mass-Index wird in Zusammenhang mit der Epidemiologie [76] und der Mortalität beim Mammakarzinom [33] gebracht.

S14 Klinische Symptomatik

Asymmetrische Gewebeverdichtung

Die Kategorie „Gewebsverdichtung“ wird hier gegenüber tastbaren „Knoten“ abgegrenzt, um verdächtige asymmetrische Parenchymverdichtungen zu erfassen.

Inflammatorisches Karzinom

Die Diagnose „inflammatorisches Mammakarzinom“ wird im Wesentlichen aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes gestellt: diffuse braune Induration der Haut mit erysipelähnlichem Rand, Ödem und Hyperämie; oft wird eine rasche Vergrößerung der gesamten Brust angegeben. Häufig ist kein eigentlicher Tumor abgrenzbar. Ein Ödem der Haut einschließlich Apfelsinenhaut berechtigt allein nicht zur Einordnung als inflammatorisches Karzinom. Histologisch findet sich ein ausgedehnter Befall von Lymphgefäßen der Dermis. Dies allein berechtigt jedoch bei Fehlen der klinischen Symptome nicht zur Diagnose eines inflammatorischen Karzinoms [22, 145].

S15 Diagnose während Gravidität oder Stillperiode

Etwa 1 - 2% aller Mammakarzinome treten in der Schwangerschaft oder Stillperiode auf. In der Schwangerschaft diagnostizierte Mammakarzinome zeigen im Vergleich zu solchen außerhalb der Schwangerschaft im allgemeinen ein höheres Stadium. Innerhalb gleicher Stadien unterscheidet sich die Prognose jedoch nicht [38, 95].

S16 Score für die Befundung

Der hier empfohlene Score für die Befundung entspricht den vom American College of Radiology publizierten „BI-RADS“-Kategorien für die Befundung von Mammogrammen. Er kann auch für die anderen bildgebenden Verfahren angewandt werden [2].

S17 Anzahl suspekter Herde (Mammographiebefund)

Die Anzahl suspekter Herde bezieht sich auf die ipsilaterale Brust; gezählt wird jeder malignomsuspekte Herdbefund mit und ohne Mikroverkalkungen. Die Gesamtausdehnung ist die gesamte metrische Ausdehnung unter Berücksichtigung aller involvierten Areale. Diese Größe ist ausschlaggebend für die Wahl einer brusterhaltenden Therapie.

S18 Tumormarker

Tumormarker sind nach den Empfehlungen einer Konsensus-Tagung in Berlin im Jahre 1995 nicht Bestandteil der Nachsorge nach Mammakarzinom [63]. Nach den ASCO-Leitlinien für Tumormarker wird die Bestimmung von CA 15-3 und CEA nur bei Patientinnen mit Fernmetastasen, die in bildgebenden Verfahren nicht messbar sind, als Marker des Ansprechens auf Chemotherapie empfohlen [3, 4, 5]. Nach den Konsensus-Empfehlungen der European Group on Tumor Markers ist die Bestimmung von CA 15-3 und CEA im Serum auch wertvoll für die Beurteilung der Prognose und zur Früherkennung von Metastasen [32, 45].

Aufgrund ihrer geringen Sensitivität werden die Tumormarker CA 15-3 und CEA weder für das Tumorscreening, die Tumordiagnose noch zum Tumorstaging beim Mammakarzinom empfohlen. Während des Follow-up kann jedoch ein Anstieg der Tumormarker in ca. 40-50% der Patienten ein Rezidiv 3 - 6 Monate früher als klinische oder radiologische Befunde anzeigen, und mit Hilfe dieser Marker kann das Ansprechen auf die Therapie beim metastasierten Mammakarzinom in 70-80% der Patientinnen kontrolliert werden. Nach den Empfehlungen des AJCC [145] sollte die Bedeutung der Tumormarker weiter untersucht werden.

S19 Mikroskopische Diagnostik

Als Feinnadelbiopsie gilt die Entnahme von Material mit dünnen Nadeln, deren Außendurchmesser max. 0,9 mm beträgt, mit nachfolgender histologischer Bearbeitung. Gewebentnahmen mit dickeren Nadeln werden als Core- (Drill-, Stanz-, Grobnadel-)Biopsien bezeichnet. Diese werden heute in der Regel mit besonderen Instrumenten entnommen, z.B. als Hochgeschwindigkeitsstanze, als Vakuumbiopsie oder als sog. ABBI-(Advanced Breast Biopsy Instrumentation-)Biopsie. Gezielte Entnahme mit Steuerung unter Mammographie oder Stereomammographie wird bevorzugt [66, 89, 115, 126, 144].

Bei der Auswertung aspirationszytologischer Befunde sollte auch die Anzahl positiver Befunde berücksichtigt werden [10].

S20 Kontrolle der Vollständigkeit

Die Vollständigkeit der Exzision wird durch Präparatradiographie (neuerdings auch Präparatsonographie [62], Schnellschnitt histologie oder Paraffinschnitt histologie überprüft. Dies setzt in der Regel auch die genaue Kenntnis des präoperativen Befundes voraus. „Randständig“ bedeutet in diesem Zusammenhang ein tangenciales Heranreichen des invasiven oder intraduktalen Karzinoms an den Schnitttrand (bis 1 mm oder weniger), jedoch ohne Infiltration des Randes. Histologisch kann dies durch Schnittstufen überprüft werden. Siehe auch „Minimale Sicherheitsabstände“ (S85).

S21 Biopsie aus kontralateraler Brust

Ergibt eine solche Biopsie ein nichtinvasives oder ein invasives Karzinom, wird dieses auch unter I.C (Synchroner Primärtumor in anderem Organ) angegeben. In diesem Fall ist eine zweite Erhebung mit einer weiteren Tumoridentifikationsnummer vorzunehmen. Andere Befunde werden unter III.C dokumentiert.

S22 Lokalisation des Primärtumors

Die Code-Nummer des zentralen Drüsenkörpers (C 50.1) oder eines der vier Quadranten (C 50.2 oberer innerer Quadrant, C50.3 unterer innerer Quadrant, C50.4 oberer äußerer Quadrant, C50.5 unterer äußerer Quadrant) wird eingetragen, wenn der Tumor entweder auf einen dieser Unterbezirke beschränkt oder zum Großteil in einem solchen gelegen ist. Tumoren, die zu gleichen Teilen 2 oder mehrere Unterbezirke befallen, werden mit C50.8 (mehrere Teilbezirke) verschlüsselt. Lokalisation in der Mamille (C50.0) darf nur für einen M. Paget ohne tastbaren Tumor in der Mamma verwendet werden.

In seltenen Fällen kommen Mammakarzinome in ektopischem Mammagewebe vor. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen überzähligen Mammae und aberrantem Mammagewebe.

Karzinome in einer überzähligen Mamma sind im Bereich der Milchleiste (bilateral von Axillamitte über Brust zu medialer Leiste und Vulva) in der Axilla und in der Vulva beschrieben worden. Für ein Karzinom in einer überzähligen axillären Mamma kann die Code-Nummer C50.6 (axillärer Ausläufer) verwendet werden. Karzinome in einer überzähligen vulvären Mamma werden als Tumoren der Vulva erfasst.

Karzinome in aberranter Mamma wurden in der Haut bzw. Subkutis der Klavikularregion, der vorderen Achselfalte, über dem Sternum und im Oberbauch beschrieben. Für solche Karzinome kann die freie Code-Nummer C50.7 verwendet werden.

Die Lokalisation in den inneren Quadranten und zentral hat auch nach neueren Untersuchungen unabhängigen ungünstigen Einfluss auf die Prognose [147].

S23 Zahl gleichzeitiger Primärtumoren in derselben Brust

Hier werden nur klinisch bzw. makroskopisch erkennbare multiple, räumlich getrennte gleichzeitige Primärtumoren erfasst, sofern diese mindestens 40 mm auseinander liegen [122]. Nicht einbezogen sind hier multiple, nur mikroskopisch nachzuweisende Tumorareale in der Umgebung eines einzigen makroskopisch feststellbaren Tumors (siehe S53).

S24 Größter Tumordurchmesser

Die Tumorgöße kann klinisch durch Palpation und im Mammogramm (Kernschatten) bestimmt werden. Häufig ergeben diese Methoden unterschiedliche Resultate. Nach den Empfehlungen des TNM Supplements [132] soll dann die definitive Größe nach der folgenden Formel [93] bestimmt werden:

Definitive Größe = 0,5 x Größe nach Palpation + 0,5 x mammographische Größe.

Analog kann bei zusätzlicher Messung mit Ultraschall oder MR-Mammographie verfahren werden.

Bei nicht tastbaren Tumoren, die nur in bildgebenden Verfahren erkennbar sind, wird beim Tastbefund „000“ und bei definitiver Beurteilung der Messwert des bildgebenden Verfahrens eingetragen; soweit Messwerte mehrerer bildgebender Verfahren vorliegen, wird der geringste Wert eingetragen.

S25 Brustwand- und Hautbeteiligung

Die „Brustwand“ schließt die Rippen, die Interkostalmuskulatur und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur.

Andere Hautveränderungen als Hautödem - einschließlich Apfelsinenhaut - und Hautulzeration werden hier nicht erfasst, da sie die T-Klassifikation nicht beeinflussen. Dies gilt insbesondere für Einziehungen der Haut oder der Mamille, Mamillenbefall durch Tumor (siehe S60) und lediglich histologische Infiltration der Haut (Dermis) ohne Ulzeration und ohne Hautödem.

S26 Ipsilaterale kutane Satelliten

Als ipsilaterale kutane Satelliten (Satellitenknötchen, Satellitenmetastasen) gelten klinisch bzw. makroskopisch feststellbare ipsilaterale Metastasen in der Haut (einschl. Subkutis) der erkrankten Brust. Ihr Vorkommen wird in der T- bzw. pT-Klassifikation erfasst. Nur histologisch in der Haut erkennbare Tumorareale werden bei der Klassifikation nicht berücksichtigt [132]. In der Haut der kontralateralen Mamma werden Satellitenmetastasen als Fernmetastasen klassifiziert.

S27 Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind (Abb. 30.1):

1. *Axilläre (ipsilaterale) Lymphknoten*: interpektorale (Rotter-)Lymphknoten und Lymphknoten entlang der V. axillaris und ihrer Äste: sie können in folgende Level [19] unterteilt werden:
 - Level I (untere Axilla): Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor;
 - Level II (mittlere Axilla): Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor sowie die interpektoralen (Rotter-)Lymphknoten;
 - Level III (apikale Axilla): Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor einschließlich der als subklavikulär oder apikal bezeichneten Lymphknoten.

Anmerkungen:

- (1) Die intramammären Lymphknoten werden als axilläre Lymphknoten, Level 1, klassifiziert.
 - (2) Ein mehr als 3 mm großes Tumorknötchen im axillären Binde- und Fettgewebe (Lymphabflussgebiet) ohne histologischen Nachweis von Lymphknotenresten wird in der N-Kategorie als regionäre Lymphknotenmetastase klassifiziert.
2. *Ipsilaterale Lymphknoten an der A. mammaria interna*. Lymphknoten, die dem Rand des Brustbeins entlang in der endothorakalen Faszie der ipsilateralen Interkostalräume lokalisiert sind.

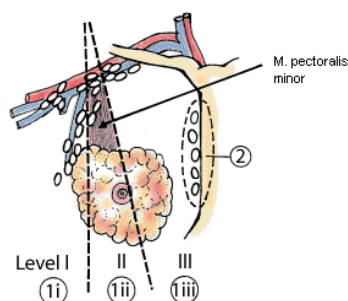


Abbildung 30.1: Regionäre Lymphknoten. 2 = Lymphknoten an A. mammaria interna. (Aus: [130]).

Jede andere Lymphknotenmetastase wird als Fernmetastase (M1) klassifiziert, einschließlich supraklavikulärer, zervikaler oder kontralateraler Lymphknotenmetastasen an der A. mammaria interna. 1999 wurde vom AJCC vorgeschlagen, supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen in Zukunft als regionäre Lymphknotenmetastasen zu klassifizieren [145].

Um eine sichere Unterteilung in Level für den Pathologen zu ermöglichen, sind entsprechende klinische Angaben und Markierungen der Operationspräparate erforderlich. Die Unterteilung nach Levels ist aus diagnostischen und prognostischen Gründen wünschenswert.

S28 Klinische TNM-Klassifikation

Siehe S. C30.55, zum C-Faktor für die klinische TNM-Klassifikation vgl. nachfolgende Tab. 30.1:

Tabelle 30.1: C-Faktor für die klinische TNM-Klassifikation

Primärtumor	C1: Klinische Untersuchung C2: Mammographie, Sonographie, Farbdoppler-Sonographie, MR-Mammographie, Galaktographie, Pneumozystographie C3: Entfällt
Regionäre Lymphknoten	C1: Klinische Untersuchung C2: CT, Sonographie, MRT C3: Chirurgische Exploration einschließlich Biopsie und Zytologie
Fern-Metastasen	C1: Klinische Untersuchung, Standardröntgen C2: Röntgenaufnahmen in speziellen Projektionen, Schichtaufnahmen, CT, Sonographie, Angiographie, MRT, nuklearmedizinische Untersuchungen, Endoskopie, Biopsie und Zytologie C3: Chirurgische Exploration einschließlich Biopsie und Zytologie

S29 Klinischer Response nach neoadjuvanter Chemotherapie

Als Response wird eine Verringerung des größten Primärtumordurchmessers um mindestens 25% gewertet, was einer Reduktion des Volumens um etwa 60% entspricht [114]. Auch eine Reduktion des Durchmessers axillärer Lymphknoten um mindestens 50% wird als Response gewertet.

S30 Antihormonelle Therapie / Hormontherapie

Unter die medikamentöse antihormonelle Therapie fallen Antiöstrogene (z.B. Tamoxifen).



Therapie ist bei Gabe von G
len die Daten zur „Medik:

DEUTSCHE
KREBSGESELLSCHAFT E.V.

usätzlich sind in

ORGANSPEZIFISCHE
TUMORDOKUMENTATION 3. AUFL. GEPD

S31 Datum der definitiven chirurgischen Behandlung

S33 Zeitliche Abfolge der Eingriffe am Primärtumor

Als Exzisionsbiopsie (diagnostische Probeexzision) werden ausschließlich chirurgische Biopsien (Probeexzisionen) berücksichtigt, nicht jedoch Aspirations-, Feinnadel-, Grobnadel- oder Drillbiopsien. Erfolgt die Entfernung des Tumors in einem Schritt als komplette Exzisionsbiopsie ohne weitere Nachexzisionen, wird ausschließlich „brusterhaltender Eingriff“ angekreuzt.

S34 Zeitpunkt der Operation im Menstruationszyklus

Berücksichtigt wird jene Operation, bei der der Tumor erstmalig entfernt wird (brusterhaltende Operation oder Mastektomie); eine diagnostische PE bleibt außer Betracht, wenn danach in einer 2. Sitzung noch Tumor entfernt wird. Die Bedeutung der Operation im Menstruationszyklus wird im Schrifttum unterschiedlich diskutiert [31, 60, 68].

S35 Operationen an der Mamma

Die unterschiedlichen Eingriffe sind in Tabelle 30.2 definiert.

Gelegentlich ist ein Mammakarzinom ein Zufallsbefund bei einer Mammareduktionsplastik. Solche Fälle werden mit „40“ verschlüsselt.

Tabelle 30.2: Operationen an der Mamma

Code-Nr.	Operationsmethode	Synonyme	Ausmaß der Operation
10	Begrenzte Tumorexzision ¹		Entfernung des Tumors mit umgebendem Mammageewebe in einer Ausdehnung von bis zu 2 cm
		Lumpektomie, Tumorektomie, Tumorexzision	
11	„Große“ Tumorexzision ¹		Entfernung des Tumors mit umgebendem Mammageewebe (Ausdehnung > 2 cm)
12	Segmentresektion		Entfernung eines Segmentes mit entsprechenden Teilen der Haut und Faszie
13	Quadrantenresektion		Entfernung eines Quadranten mit entsprechenden Teilen der Haut und Faszie
21	Subkutane Mastektomie		Entfernung der Brustdrüse (Drüsenkörper) unter Belassung von Haut und Mamille
22	Einfache Mastektomie		Entfernung der Brust mit Haut und Mamille, aber ohne Muskel
23	„Skin-sparing“-Mastektomie		Entfernung der Brustdüse (Drüsenkörper) mit Exzision der Areola mit Mamille
24	Modifizierte radikale Mastektomie (Madden)		Entfernung der Brust mit Haut und Mamille unter Belassung beider Brustmuskeln
25	Modifizierte radikale Mastektomie (Patey)		Entfernung der Brust mit Haut und Mamille sowie M. pectoralis minor
26	Radikale Mastektomie (Rotter-Halsted)		Entfernung der Brust mit Haut und Mamille, M. pectoralis major und minor
27	Erweiterte radikale Mastektomie		Entfernung der Brust mit Haut und Mamille, M. pectoralis major und minor sowie Entfernung zusätzlicher Strukturen wie z.B. Brustwand oder supraklavikulärer oder Mammarialymphknoten
40	Reduktionsplastik		Reduktion des Brustdrüsengewebes ohne Tumorverdacht
50	Andere Eingriffe		

¹ Die Unterscheidung zwischen begrenzter und „großer“ Tumorexzision entspricht der Nomenklatur von Veronesi [136]. An manchen Institutionen werden andere Bezeichnungen wie z.B. „weite Exzision“ oder „lokale Exzision“ mit anderen Definitionen verwendet; insbesondere wird bei Entfernung von 1 cm umgebenden Mammagewebes oft von „weiter“ Exzision gesprochen.

S36 Indikationen zur ablativen Therapie

Vielfach wird heute empfohlen, die Gründe für die Vornahme einer Mastektomie ausdrücklich zu dokumentieren. Dies dient dem Schutz vor etwaigen späteren Vorwürfen einer unnötigen Mastektomie.

S37 Primäre Brustrekonstruktion

Hier werden nur Brustrekonstruktionen erfasst, die in gleicher Sitzung wie die Entfernung der Brust erfolgen. Zu einem späteren Zeitpunkt erfolgende sog. sekundäre Brustrekonstruktionen sind in den Verlaufsbögen zu erfassen.

S38 Operation an regionären Lymphknoten

Endoskopisch sind sowohl Sentinel-Node-Biopsie als auch explorative Axillarevision möglich. Der endoskopische Zugangsweg zur Axilla ist eine experimentelle Methode mit dem Ziel, hierdurch die in einem Teil der Patientinnen reduzierte Schulter-Arm-Beweglichkeit nach axillärer Lymphknotendisektion zu vermindern [36, 75].

Als „komplette Axilladisektion“ wird die Dissektion der Lymphknoten aller 3 Level, als „erweiterte Lymphknotendisektion“ eine Dissektion supraklavikulär und/oder an der ipsilateralen A. mammaria interna bezeichnet. Als „En-bloc-Entfernung axillärer Lymphknoten“ gilt die Mitentfernung axillärer Lymphknoten in belassenem Zusammenhang mit dem Primärtumor. Bei mehrzeitiger Entfernung des Primärtumors ist dabei der ausgedehnteste Eingriff maßgebend.

S39 Zusätzliche Angaben bei Sentinel-Node-Biopsie

Studien zur Sentinel-Node-Biopsie regionärer Lymphknoten beim Mammakarzinom weisen darauf hin, dass durch Sentinel-Node-Biopsie in einem Teil der Fälle auf die axilläre Lymphknotendisektion verzichtet werden kann, dass aber diese Methode vorerst noch klinischen Studien vorbehalten sein sollte [13, 26, 69, 79, 103, 140, 145]. Bei ausschließlicher Sentinel-Node-Biopsie wird dies durch den Zusatz „sn“ zur pN-Kategorie kenntlich gemacht [65, 123, 145].

S40 Intraoperativer Befund

An dieser Stelle wird nur der intraoperative mikroskopische Befund dokumentiert, der postoperative Befund an der Sentinel-Node-Biopsie wird im Teil III der Erhebung erfasst.

S41 Blutung / Nachblutung

Als Blutung bzw. Nachblutung werden solche Blutungen erfasst, die entweder kreislaufwirksam sind oder eine Bluttransfusion oder eine Reoperation erfordern.

S42 Mastektomie

Einfache, „skin-sparing“-, modifiziert radikale, radikale und erweiterte radikale Mastektomie werden zusammengefasst als „Mastektomie“ erfasst. Nähere Angaben über die Operationsart werden unter II.B. festgehalten (s. S35).

S43 Größe des Operationspräparates (in cm)

Die Maßangaben sollen bei Übersendung in 2 oder mehreren Teilen als Schätzung des Gesamtpräparates erfolgen.

S44 Zahl eingebetteter Blöcke von Primärtumor und Umgebung

Die Angabe der Zahl der untersuchten Blöcke gibt einen Überblick über die Genauigkeit und damit Verlässlichkeit der histologischen Untersuchung [29, 36, 91, 105, 111, 112]. Entsprechende Empfehlungen wurden in Deutschland von Decker [35] veröffentlicht. Bei Exzisionsbiopsien mit mammographisch verdächtigem Bezirk, jedoch makroskopisch nicht erkennbarem Tumor, werden 10 Blöcke als adäquat angesehen [111]. Detaillierte Empfehlungen für die histologische Bearbeitung in diesen Fällen sind in der Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [36] veröffentlicht.

S45 Methodik der histologischen Lymphknotenuntersuchung

Entsprechend der Europäischen Leitlinie [122] wie auch der deutschen Leitlinie [36] sollen alle nach enger Lamellierung der Dissektionspräparate auffindbaren Lymphknoten der histologischen Untersuchung zugeführt werden. Bei makroskopisch offenkundig befallenen Lymphknoten oder Lymphknotenkonglomeraten wird eine Scheibe eingebettet, makroskopisch nicht sicher befallene Lymphknoten werden als Ganzes eingebettet, wenn sie weniger als 5 mm dick sind, ansonsten in 2-3 Scheiben zerteilt. Die histologische Untersuchung erfolgt dann in 2 Schnittebenen (empfohlener Abstand 150-200 μm).

Werden die Lymphknoten in einer weniger intensiven Methodik untersucht, wird dies als „selektiv“ dokumentiert. Als „aufwendiger“ wird die Untersuchung dann eingestuft, wenn entweder zum Auffinden der Lymphknoten Clearing-Methoden eingesetzt werden oder wenn die Blöcke in mehr als 2 Schnittebenen untersucht werden.

Für die definitive Paraffinschnittuntersuchung von Sentinel-Node-Biopsien sollen nach den Vorschlägen der EORTC Breast Cancer Cooperative Group [43] mindestens 3 Stufen im Abstand von 500 μm untersucht werden, u.zw. jeweils ein Schnitt für H.E. und ein Schnitt für Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Zytokeratine.

S46 Art der Aufarbeitung

Verfahren der Wahl ist die lamellenartige Aufarbeitung [11]. Dabei wird das Exzizat in enge Scheiben (maximal 0,5 cm dick) zerteilt (Abb. 30.2). Dies kann entweder senkrecht zur Längsachse des Präparates [121] oder bei entsprechender topographischer Markierung auch nach der Mamille orientiert (Methode Berlin-Buch [35]) erfolgen. Bei Lamellierung senkrecht zur Längsachse des Präparates ist eine exaktere Bestimmung der Ausdehnung der intraduktalen Tumorkomponente und der Randsituation möglich. Die lamellenartige Bearbeitung ist auch für die Bestimmung der Tumorgöße und die Identifizierung von intramammären Satelliten wertvoll (siehe S51, S53, S61).

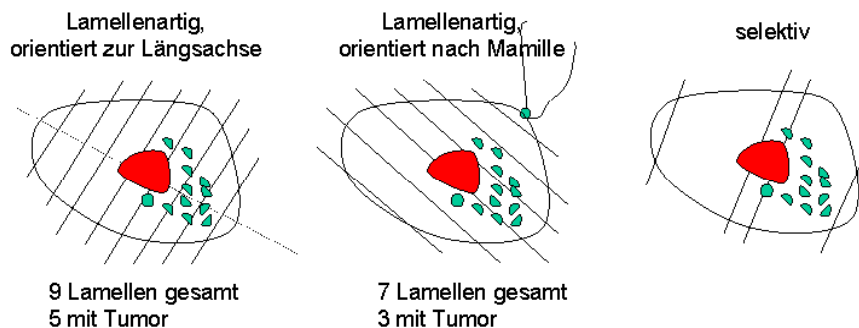


Abbildung 30.2: Art der Aufarbeitung von Exzisionen bei brusterhaltender Therapie.

Bei selektiver Untersuchung werden im Falle einer durch Palpation oder Radiographie identifizierbaren Läsion gezielt von dieser und den benachbarten Resektionsrändern Blöcke entnommen. Die Zahl der Blöcke richtet sich nach der Größe der Läsion bzw. der Exzision. Nach der Europäischen Leitlinie [122] sind bei Tumoren von mehr als 20 mm

Durchmesser etwa 3 Tumorblöcke wünschenswert, mindestens ein Block soll den dem Tumorrand nächstgelegenen Resektionsrand erfassen.

S47 Histologischer Tumortyp nach WHO/AFIP

Bei der histologischen Klassifikation der Mammakarzinome wird zwischen nichtinvasiven und invasiven Karzinomen und innerhalb dieser jeweils zwischen duktalem Karzinomen, lobulären Karzinomen sowie Sonderformen unterschieden. In der nachstehenden Tab.30.3 sind neben den Entitäten, die in der WHO-Klassifikation [143] aufgeführt sind, auch einige weitere Tumortypen angeführt, die als neue Entitäten im Tumoratlas des AFIP [105] beschrieben werden; sie sind nachfolgend mit dem Zusatz „AFIP“ gekennzeichnet.

Die Grobunterteilung erfolgt in nichtinvasive Karzinome, invasive Karzinome und M. Paget der Mamille (mit oder ohne nichtinvasives oder invasives duktales Karzinom).

Kombinationen von nichtinvasiven und invasiven Karzinomen werden immer als invasive Karzinome klassifiziert (Kombinationen mit einer nichtinvasiven Komponente werden nur dann mit einer zusätzlichen zweiten Code-Nummer verschlüsselt, wenn die nichtinvasive Komponente überwiegt; ansonsten wird das Vorhandensein einer zusätzlichen nichtinvasiven Komponente in einem eigenen Item unter III.C festgehalten). Kombinationen eines M. Paget mit einem nichtinvasiven oder invasiven duktalem Karzinom werden mit jeweils eigenen Code-Nummern verschlüsselt (s. unter Morbus Paget der Mamille).

In der ICD-O sind einige Tumortypen mit eigenen Code-Nummern angeführt, die weder in der WHO-Klassifikation noch im AFIP-Tumoratlas als eigene Entitäten anerkannt werden (nichtinvasives Komedokarzinom, nichtinvasives intraduktales papilläres Karzinom, nichtinvasives intrazystisches Karzinom, invasives Komedokarzinom, intraduktales papilläres Karzinom mit Invasion, invasives intraduktales und lobuläres Karzinom). Es wird empfohlen, diese Bezeichnungen und Code-Nummern nicht zu verwenden.

Der häufigste Typ unter den invasiven Karzinomen ist das duktales Karzinom (nach [135] ca. 80%); dann folgen das lobuläre Karzinom (ca. 10%), weiterhin das medulläre, das tubuläre und das invasive kribiforme Karzinom (jeweils 2%). Alle anderen Karzinomtypen sind wesentlich seltener und finden sich insgesamt in nur etwa 2% der Fälle.

Tabelle 30.3: Histologische Tumorklassifikation

Tumortyp	ICD-O-Code-Nr.	Anmerkung
Nichtinvasive Karzinome		
Intraduktales Karzinom (nichtinvasives duktales Karzinom, duktales Carcinoma in situ, DCIS)	8500/2	1
Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS)	8520/2	2
Invasive Karzinome		
Invasives duktales Karzinom	8500/3	3
Invasives duktales Karzinom mit überwiegender intraduktalem Komponente	8500/3 + 8500/2 ^a	4
Invasives lobuläres Karzinom	8520/3	5
Muzinöses Karzinom	8480/3	6
Medulläres Karzinom	8510/3	7
Atypisches medulläres Karzinom [AFIP]	8513/3	7
Invasives papilläres Karzinom (Intraduktales papilläres oder intrazystisch-papilläres Adenokarzinom mit Invasion)	8503/3	8
Tubuläres Karzinom	8211/3	9
Adenoid-zystisches Karzinom	8200/3	10
Sekretorisches juveniles Karzinom	8502/3	11
Apokrines Karzinom	8573/3	12
Karzinome mit Metaplasie		13
a) Plattenepitheltyp	8570/3	
b) Spindelzelltyp	8572/3	
c) knorpeliger und knöcherner Typ	8571/3	
d) Mischtypen	8570/3 + 8571/3 ^a	

	8570/3 + 8572/3 ^a	
	8571/3 + 8572/3 ^a	
Karzinom mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen [AFIP]	8035/3	14
Zystisches hypersekretorisches Karzinom mit Invasion [AFIP]	8508/3	15
Karzinom mit endokriner Differenzierung (Karzinom mit karzinoidähnlichen Merkmalen)	– ^b	16
Lipidreiches (lipidsezernierendes) Karzinom	8314/3	17
Invasives kribriiformes Karzinom [AFIP]	8201/3	18
Glykogenreiches Karzinom [AFIP]	8315/3	19
Morbus Paget der Mamille		20
– M. Paget o. n. A. oder ohne duktales Karzinom	8540/3	
– M. Paget mit nichtinvasivem intraduktalem Karzinom	8543/3	
– M. Paget mit invasivem duktalem Karzinom	8541/3	

^a Doppelkodierungen nach dem Vorschlag des Tumorhistologieschlüssels [58].

^b Für diese histologische Klassifikation ist in der ICD-O-3 keine eigene Code-Nummer vorgesehen. Bis zur näheren Klärung der Bedeutung dieses histologischen Typs wird empfohlen, diese Diagnose als Adenokarzinom o.n.A. 8140/3 zu verschlüsseln. Die im Tumorhistologieschlüssel vorgesehene Code-Nummer 8249/3 darf nicht mehr verwendet werden, da sie nunmehr dem atypischen Karzinoidtumor zugeordnet ist.

Anmerkungen:

1. Das *intraduktales Karzinom (DCIS)* manifestiert sich histologisch in Form mikropapillärer, papillärer, kribriiformer oder solider Strukturen oder als sog. Komedotyp (Epithelformationen mit zentraler Nekrose) (s. S74). Eingeschlossen sind auch nichtinvasive intradukkuläre Tumoren, also solche, die in den terminalen Gangsegmenten lokalisiert sind.
2. Das *lobuläre Carcinoma in situ (LCIS)* ist durch Ausbreitung atypischer Zellen in den Azini und intralobulären Ductuli gekennzeichnet. Es werden dabei Zellen vom Typ A mit spärlichem Zytoplasma und kleinen runden Kernen ohne Nukleoli und Zellen vom Typ B mit reichlichem Zytoplasma und größeren, oft pleomorphen Kernen unterschieden; bei letzteren sind manchmal Nukleoli zu sehen. Tumorzellen können sich auch pagetoid in das Epithel interlobulärer Gänge ausbreiten, was aber nicht zur Diagnose einer Kombination von intraduktalem und lobulärem Carcinoma in situ berechtigt. Ein LCIS sollte nur dann diagnostiziert werden, wenn die gesamte Population eines Lobulus aus uniformen Zellen besteht, die keine Lumina mehr aufweisen und mindestens die Hälfte der Azini eines Lobulus erweitert und mit den charakteristischen Zellen ausgefüllt sind. Das AJCC hat vorgeschlagen, wegen der großen Schwierigkeiten der Abgrenzung des LCIS gegenüber den atypischen lobulären Hyperplasien das LCIS nicht mehr in Tumorregistern zu erfassen [145].
3. Das *invasive duktales Karzinom* ist definiert als Karzinom, das nicht in einen der anderen Typen invasiver Karzinome fällt. Dies erklärt die im angelsächsischen Raum häufig verwendete Bezeichnung „invasive ductal carcinoma NOS (not otherwise specified)“. Stellenweise finden sich in diesem Tumor auch Strukturen anderer spezifischer Tumortypen, z.B. solche von tubulären, medullären, papillären oder muzinösen Karzinomen. Diese in nur geringem Maße vorkommenden Strukturen haben keinen Einfluss auf die Prognose; treten sie aber ausschließlich oder überwiegend auf, muss der Tumor als entsprechende Sonderform klassifiziert werden, weil dann die Prognose günstiger ist.
Die nicht selten gebrauchten Bezeichnungen Carcinoma simplex oder szirrhöses Karzinom beziehen sich auf die Relation von Tumor zu Stroma, kennzeichnen aber nicht den histologischen Tumortyp. Sie sollten daher nicht verwendet werden. So bezeichnete Tumoren entsprechen in der Regel invasiven duktalem Karzinomen. Gelegentlich enthalten invasive Karzinome duktales und lobuläres Anteile. Nach dem AFIP-Atlas [105] werden diese Tumoren den invasiven duktalem Karzinomen zugeordnet.
4. Die Diagnose eines *invasiven duktalem Karzinoms mit überwiegender intraduktalem Komponente* sollte nur gestellt werden, wenn die intraduktales Komponente mindestens 4mal so groß ist wie die invasive Komponente.

5. Das *invasive lobuläre Karzinom* zeigt uniforme kleine oder mittelgroße Zellen, vielfach in „gänsemarschartiger“ Anordnung („indian file pattern“), im Stroma Desmoplasie, z. T. siegelringzellartige Zellen. Neben einer klassischen Form werden Varianten unterschieden. Diese werden in einem eigenen Item unter III.C. erfasst (s. auch S66).
6. Die Diagnose eines *muzinösen Karzinoms* soll nur dann gestellt werden, wenn in mindestens 75% so reichlich extrazellulärer Schleim vorhanden ist, dass er schon makroskopisch erkennbar ist. Geringgradige, nur histologisch erkennbare Schleimmengen rechtfertigen nicht die Diagnose eines muzinösen Karzinoms. Das muzinöse Karzinom wurde früher auch als Kolloidkarzinom, Carcinoma gelatinosum, mukoides oder muköses Karzinom bezeichnet.
7. Als *medulläres Karzinom* wird ein Tumor klassifiziert, der zu mindestens 75% folgende 5 Kriterien erfüllt:
 - scharfe Begrenzung,
 - synzytiales Wachstum,
 - schlecht differenzierte Zellen,
 - hohe Mitoserate,
 - ausgeprägte lymphoplasmazelluläre Infiltration.

Die Prognose ist relativ gut. Ein Karzinom, das in mindestens 75% des Tumors synzytiales Wachstum zeigt, aber nicht alle Kriterien des medullären Karzinoms erfüllt, wird als atypisches medulläres Karzinom bezeichnet [105].

8. Die Diagnose eines *invasiven papillären Karzinoms* sollte nur gestellt werden, wenn papilläre Strukturen im Tumor überwiegen (mindestens 75%), nicht aber bei umschriebenen papillären Strukturen.
9. Als *tubuläre Karzinome* werden hochdifferenzierte Karzinome bezeichnet, die überwiegend (mindestens zu 75%) aus gut begrenzten Tubuli bestehen. Diese sind von einer Reihe regelmäßiger Zellen ausgekleidet und von reichlich fibrösen Stroma umgeben. Definitionsgemäß sind diese Tumoren als G 1 zu klassifizieren. Die Differentialdiagnose gegenüber der sklerosierenden Adenose bzw. gegenüber gut differenzierten duktalem Karzinomen kann manchmal schwierig sein.
10. *Adenoid-zystische Karzinome* wurden früher auch als Zylindrome bezeichnet. Diese Tumoren sind durch charakteristische kribiforme Muster gekennzeichnet und gleichen den entsprechenden Tumoren der Speicheldrüse.
11. Das *sekretorische Karzinom* zeigt blass gefärbte Zellen, die ausgesprochene sekretorische Aktivität vom Typ jener in Schwangerschaft und Laktation aufweisen. Das Sekret ist muzikarmin- und PAS-positiv. Der Tumor kommt nicht nur im Alter unter 20 Jahren vor; er stellt aber bei Patientinnen dieser Altersgruppe den Großteil der Mammakarzinome.
12. Die seltenen *apokrinen Karzinome*, früher auch als onkozytäre Karzinome oder Schweißdrüsenkarzinome bezeichnet, sollen nur diagnostiziert werden, wenn Zellen mit reichlich eosinophilem Zytoplasma (sog. apokrine Zellen) überwiegen. Umschriebene Areale solcher Zellen können auch in anderen Tumoren vorkommen.
13. *Karzinome mit Metaplasie* sind invasive duktalem Karzinome, die stellenweise metaplastische Areale aufweisen.
14. Beim *Karzinom mit osteoklastenähnlichen Riesenzellen* handelt es sich um meist mäßig oder schlecht differenzierte invasive duktalem Karzinome, bei denen osteoklastische Riesenzellen um die karzinomatösen Drüsen und auch in Drüenschläuchen liegen. Erythrozyten und Hämosiderin im reichlich vaskularisierten Stroma geben dem Tumor makroskopisch eine dunkelbraune bis braunrote Farbe. Die Tumoren scheinen eine bessere Prognose als die üblichen duktalem Karzinome zu besitzen.
15. Das *zystische hypersekretorische Karzinom* ist makroskopisch durch multiple Zysten gekennzeichnet. Histologisch findet sich in den zystisch erweiterten Gängen eosinophiles Sekret ähnlich Schilddrüsenkolloid, in den Zysten Zellproliferationen nach Art eines mikropapillären intraduktalem Karzinoms, herdförmig mit Infiltration.

16. Bei *Karzinomen mit endokriner Differenzierung* können sich strukturelle Zeichen endokriner Differenzierung (karzinoide oder wesentlich seltener chorionkarzinomatöse Differenzierung) oder aber ausschließlich zelluläre Differenzierungszeichen (wie insbesondere Argyrophilie) oder auch ektopische Hormonproduktion (HCG, Kalzitonin, ACTH, Parathormon) zeigen. Fast nie wird ein klinisches paraneoplastisches Syndrom beobachtet. Bis jetzt ist nicht erwiesen, ob bzw. inwieweit sich diese Tumoren hinsichtlich Biologie und Prognose von anderen Karzinomen unterscheiden.
17. Das *lipidreiche Karzinom* ist durch reichlich Lipide in den Zellen und kleine runde regelmäßige Kerne gekennzeichnet.
18. Als *invasive kribriiforme Karzinome* werden gut differenzierte Karzinome bezeichnet, die im invasiven Teil vorwiegend kribriiform wachsen und oft eine tubuläre Komponente aufweisen (sog. klassisches kribriiformes Karzinom) oder in weniger als der Hälfte kribriiform wachsen, sonst aber weniger gut differenziert und nicht kribriiform erscheinen (sog. „mixed invasive cribriform carcinoma“). Ihre Prognose ist wahrscheinlich günstiger als die der üblichen duktaalen Karzinome.
19. *Glykogenreiche Karzinome* zeigen scharf begrenzte, meist polygonale Zellen, ihr Zytoplasma ist klar oder (seltener) feingranuliert oder schaumig; die hyperchromatischen Kerne liegen zentral. Ihre Prognose ist wahrscheinlich ungünstiger als jene der gewöhnlichen duktaalen Karzinome.
20. Als *M. Paget* wird eine Neoplasie bezeichnet, bei der große, mit H.E. schwach färbbare Zellen in der Epidermis der Mamille, z.T. auch in den Milchgängen und Hautanhangsgebilden angetroffen werden. Diese Paget-Zellen enthalten Schleim und (selten) Melaningranula, sind einzeln oder in Nestern angeordnet und infiltrieren nicht das umgebende Bindegewebe. Überwiegend findet sich gleichzeitig ein intraduktales Karzinom der Brust, seltener ein invasives Karzinom.

Für die multivariaten Prognosemodelle des National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) werden die invasiven histologischen Typen in ungünstige, intermediäre und günstige eingeteilt [49]:

- Ungünstig: Duktales Karzinom o.n.A., atypisches medulläres Karzinom.
- Intermediär: Lobuläres Karzinom, medulläres Karzinom, Kombinationen des duktaalen Karzinoms mit anderen Sonderformen, sonstige Kombinationsformen.
- Günstig: Muzinöses Karzinom, papilläres Karzinom, tubuläres Karzinom.

Das inflammatorische Karzinom ist kein histologischer Typ, vielmehr eine klinische Entität (s. S14). Das histologische Substrat ist eine ausgedehnte Invasion dermalen Lymphgefäße. In der Regel liegt ein invasives duktales Karzinom zugrunde. Die Dokumentation dieser Sonderform des Mammakarzinoms erfolgt im Rahmen der klinischen Symptomatik (I.D.) und des TNM-Systems (I.G., III.B.), nicht aber als histologischer Typ (obwohl in der ICD-O hierfür eine eigene Codenummer vorgesehen ist).

S48 Histologischer Tumortyp nach Europäischer Leitlinie [44]

In der Europäischen Leitlinie werden **invasive** Karzinome wie folgt eingeteilt:

„Reine Formen“

Duktales Karzinom NOS	8500/3
Lobuläres Karzinom	8520/3
Medulläres Karzinom	8510/3
Muzinöses Karzinom	8480/3
Tubuläres Karzinom	8211/3

Gemischte Karzinome

Duktales Karzinom mit anderem Typ	8523/3
Lobuläres Karzinom mit anderem Typ	8524/3
Duktales und lobuläres Karzinom	8522/3

Andere primäre Karzinome

Kribriiformes Karzinom	8201/3
Atypisches medulläres Karzinom	8513/3
Spindelzellkarzinom	8032/3
Papilläres Karzinom	8050/3
Argyrophiles Karzinom	– (keine ICD-O-Nummer)
Sekretorisches Karzinom	8502/3
Apokrines Karzinom	8573/3

„Reine Formen“ werden im Allgemeinen nur dann diagnostiziert, wenn das entsprechende histologische Muster in mindestens 90% des Tumors vorliegt. Von dieser Regel ausgenommen sind Karzinome, die ausschließlich Strukturen eines tubulären und invasiven kribriiformen Karzinoms zeigen: in diesen Fällen wird ein reines tubuläres Karzinom diagnostiziert, wenn mehr als 50% tubulär strukturiert sind, während bei Vorhandensein von mehr als 50% eines invasiven kribriiformen Karzinoms ein reines kribriiformes Karzinom zu diagnostizieren ist (in der Originalliteratur findet sich keine Angabe über das Vorgehen bei genau gleichen Teilen beider Strukturen).

Bei gemischten Karzinomen sollen die verschiedenen vorhandenen Strukturen angegeben werden (siehe IIIC).

S49 Grading beim invasiven Karzinom

Beim invasiven duktalem Karzinom mit intraduktaler Komponente erfolgt die Feststellung des Malignitätsgrades nur am invasiven Anteil. Der Malignitätsgrad soll in der Tumorperipherie (Invasionsfront) bestimmt werden; kleine Karzinome sollen in ihrer ganzen Fläche beurteilt werden, bei großen Tumoren sollen mehrere Präparate von verschiedenen Stellen untersucht werden [10].

Das histopathologische Grading zur Beurteilung des Malignitätsgrades invasiver duktalem Mammakarzinome erfolgt entsprechend der Empfehlung der AFIP [105] nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson vorgeschlagenen Gradings entsprechend Elston und Ellis [40] (sog. *Nottingham histologic grading*, s. Tab. 30.4). Dieses Grading ist nur möglich nach adäquater Fixation. Zur klinischen Relevanz siehe Pinder et al. [96].

Die Europäische Leitlinie [122] wie auch die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [36] sehen ein Grading nach Elston und Ellis auch für andere Tumortypen als das invasive duktales Karzinom (o.n.A.) vor. Dies bereitet aber nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten, sodass es vom AFIP [105] derzeit nicht empfohlen wird. Insbesondere invasive lobuläre Mammakarzinome (ILC) können nicht ohne weiteres diesem Gradingschema zugeordnet werden, da eine Tubulusbildung in der Regel fehlt und die Kernpleomorphie und Mitoserate meist gering sind. Dies entspräche einer Punktesumme von 5, entsprechend Grad 1. Entsprechend ihrem biologischen Verhalten, welches dem der invasiven duktalem Karzinome ähnelt, sind die ILC jedoch in der Regel als G2 zu klassifizieren [9]. In Abhängigkeit von dem Subtyp und der Mitoserate des invasiven lobulären Mammakarzinoms kann auch die Einstufung als G1 oder G3 gerechtfertigt sein [120]. Beim muzinösen und beim papillären Mammakarzinom ist ein Kerngrading anhand der

Tabelle 30.4: Grading des invasiven Mammakarzinoms

Merkmale	Kriterien	Punktwerte
Tubulusbildung	> 75%	1
	10 - 75%	2
	< 10%	3
Pleomorphie der Tumorzellkerne	Gering	1
	Mittelgradig	2
	Stark	3
Mitoserate (HPF = Objektiv 40x, Gesichtsfeld 0,152 mm ²)	0-5/10 HPF .	1
	6-10/10 HPF	2
	≥ 11/10 HPF	3

Punktesumme: 3,4,5 = G1 (gut differenziert)
 6,7 = G2 (mittelgradig differenziert)
 8,9 = G3 (gering differenziert)

Kernpleomorphie möglich. Eine geringe Kernpleomorphie (entsprechend G1) liegt bei kleinen, regelmäßigen Tumorzellkernen vor, eine starke Kernpleomorphie (entsprechend G3) bei ausgeprägten Unterschieden der Kerngröße, prominenten Nukleoli und Chromatinverklumpungen [127].

Beim tubulären, adenoid-zystischen, beim kribriformen und beim medullären Mammakarzinom sollte nach Henson et al. [64] kein Grading vorgenommen werden.

S50 Grading beim alleinigen duktalem Carcinoma in situ

Das Grading des intraduktalen Mammakarzinoms wurde vor Kurzem in einer internationalen Konsensus-Konferenz festgelegt und richtet sich nach Größe und Morphologie der Zellkerne [30], siehe Tab. 30.5.

Tabelle 30.5: Grading des intraduktalen Mammakarzinoms

Kerngrad	Allgemeine Beschreibung	Kerngröße	Merkmale
1	monomorph	1,5 - 2 mal so groß wie Erythrozyten ¹	Chromatin diffus feinverteilt, nur gelegentlich Nukleolen, nur gelegentlich Mitosen
2	weder Kriterien von Kerngrad 1 noch von Kerngrad 3		
3	ausgeprägt pleomorph	gewöhnlich mehr als 2,5-mal so groß wie Erythrozyten ¹	gewöhnlich bläschenförmige Kerne, meist irreguläre Chromatinverteilung; deutliche, oft multiple Nukleolen; Mitosen auffallend

¹oder Größe von Gangepithelien

Finden sich in einem Tumor unterschiedliche Kerngrade; so soll der ungünstigste Grad maßgebend für die Verschlüsselung sein, es soll aber auch der annähernde Prozentsatz der verschiedenen vorhandenen Kerngrade festgehalten werden.

Beim lobulären Carcinoma in situ wird kein Grading vorgenommen.

S51 Tumorgröße

Bei Tumoren mit einer nichtinvasiven und einer invasiven Komponente ist als Tumorgröße ausschließlich die Messung der invasiven Komponente anzugeben, da nur sie die pT-Klassifikation bestimmt. Wenn z.B. eine große In-situ-Komponente von 4 cm und eine kleine invasive Komponente von 0,5 cm besteht, wird der Tumor als pT1a klassifiziert. Bei Unterschieden zwischen makroskopischer und histologischer Messung ist für die pT-Klassifikation die histologische Messung entscheidend [36, 122].

S52 Invasion

Die Diagnose einer Mikroinvasion sollte nur gestellt werden, wenn kein Zweifel an einer Tumordinfiltration in das Stroma besteht. Der Begriff *Mikroinvasion* (pT1mic) im Sinne des TNM-Systems beinhaltet die Ausdehnung von Karzinomzellen jenseits der Basalmembran in das angrenzende Gewebe, wobei kein Fokus größer als 0,1 cm ist. Bei Vorliegen multipler mikroinvasiver Herde wird die Ausdehnung des größten Fokus herangezogen, um die Mikroinvasion zu klassifizieren, nicht die Summe der Herde.

Abweichend von dieser Definition des TNM-Systems wird die Bezeichnung Mikroinvasion in der Europäischen Leitlinie für die Qualitätssicherung beim Mammographie-Screening [122] verwendet. Danach wird als „mikroinvasives Karzinom“ ein Tumor bezeichnet, dessen dominante Läsion ein DCIS ist, der jedoch einen oder mehrere voneinander unterscheidbare Invasionsherde im interlobären oder interduktalen fibrösen oder Fettgewebe mit einem maximalen Durchmesser von 1 mm aufweist. Zusätzlich wird auch der Begriff „mögliche Mikroinvasion“ verwendet. Hierbei sind auch fragliche Invasionsherde im lobulären Stroma oder periduktalen Bindegewebe eingeschlossen. Die Dokumentation dieser Befunde erfolgt im Erhebungsteil III.C.

S53 Intramammäre Satelliten

Als intramammäre Satelliten werden nur histologisch erkennbare Tumorareale im Drüsenkörper in der Umgebung eines einzigen makroskopisch feststellbaren Tumors bezeichnet.

Dass solche Satelliten tatsächlich Absiedelungen und nicht weitere neue Primärtumoren sind, wird durch molekulargenetische Untersuchungen (klonale Analyse mit PCR) [88] und die Topographie (Häufung in der Nähe des makroskopischen Hauptherdes [67]) gestützt. Für Fälle mit solchen Satelliten werden häufig auch die Bezeichnungen Multifokalität und Multizentrität in unterschiedlicher Definition verwendet. Wesentlich ist die Abgrenzung gegenüber makroskopisch erkennbaren und auch histologisch unabhängigen synchronen multiplen Primärtumoren in der gleichen Brust [132].

S54 Zahl untersuchter regionärer Lymphknoten

In der TNM-Klassifikation wird für Staging-Zwecke eine Entfernung und histologische Untersuchung von mindestens 6 Lymphknoten aus dem Level I der Axilla gefordert. Nach den Vorschlägen der EORTC Breast Cancer Cooperative Group [43] und nach anderen Autoren [47] sind mindestens 10 Lymphknoten aus Level I und II erforderlich. In den von Bässler und Schnürch [11] formulierten Standards wird bei Dissektion aller 3 Level die Untersuchung von 10 Lymphknoten, bei Dissektion nur des Levels I die von 6 Lymphknoten gefordert. Aufgrund der histologischen Befunde an 1446 Patientinnen mit kompletter Axilladissektion [138] wurde von Kiricuta u. Tausch [71] ein mathematisches Modell entwickelt, um die Zahl der zu untersuchenden Lymphknoten des Levels I zu bestimmen, die nötig ist, um mit 90%iger Sicherheit eine Patientin als pN0 klassifizieren zu können. Hierbei ergab sich, dass 10 Lymphknoten des Levels I notwendig sind. In einer anderen Publikation konnte von Kiricuta et al. [72] aufgrund von Überlebensberechnungen aufgezeigt werden, dass nur dann eine entsprechend verlässliche pN-Klassifikation gegeben ist, wenn mindestens 10 Lymphknoten aus Level I oder II tumorfrei sind oder bei nachgewiesener axillärer Lymphknotenmetastasierung mindestens 18 Lymphknoten histologisch untersucht wurden. Bei ausschließlicher Sentinel-Node-Biopsie wird dies durch den Zusatz „sn“ zur pN-Kategorie kenntlich gemacht [65, 123, 145].

S55 Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in mm)

Die Messung von Lymphknotenmetastasen ist für die pN-Klassifikation erforderlich. Bei der Messung sind alle drei räumlichen Dimensionen zu berücksichtigen. Daher ist nicht nur der größte Durchmesser in den histologischen Schnitten, sondern auch der dazu senkrechte Durchmesser von Bedeutung; dieser kann nur durch Stufenschnitte ermittelt werden.

In der Kategorie pN1 erfolgt die Subklassifikation nach der Größe der jeweils größten Metastase. Bei multiplen Mikrometastasen in einem Lymphknoten sollen die größten Durchmesser addiert werden. Diese Summe ist für die Klassifikation maßgebend. Z.B. wird bei drei Metastasen mit Größen von 0,5, 0,8 und 1,0mm (Summe 2,3mm) pN1b und nicht etwa pN1a klassifiziert [131, 132].

Einzelne Tumorzellen, die nur immunhistochemisch bestimmt werden, wie auch kleine Tumorzellverbände innerhalb der Lymphsinus ohne Beziehung zum lymphatischen Gewebe (sog. Tumorzellemboli oder intrasinusoidale Tumorzellembolien, auch „clandestine Metastasis“) dürfen nicht als Mikrometastasen gewertet werden [65].

S56 Kapseldurchbruch

Die Ausbreitung einer Lymphknotenmetastase durch die Kapsel in das umgebende Binde- und Fettgewebe (sog. extranodale Weichteilenausbreitung) wird in der pTNM-Klassifikation bei Lymphknoten in der Größe von mehr als 0,2 bis kleiner als 2 cm berücksichtigt (bei Vorhandensein pN1biii). Im Allgemeinen wird dieser Befund als Indikation für eine axilläre Nachbestrahlung angesehen. Nach neueren Untersuchungen wird dies in Frage gestellt [85].

S57 Paketartige Lymphknotenmetastasierung

Als paketartige Lymphknotenmetastasierung wird die schon makroskopisch erkennbare Metastasierung in regionäre Lymphknoten bezeichnet, bei der die befallenen Lymphknoten nicht gegeneinander verschieblich und miteinander verwachsen sind. Dieser Befund an ipsilateralen axillären Lymphknoten führt - unbeschadet der Metastasengröße - zur Klassifikation pN2. Dabei wird fakultativ zwischen Verwachsungen nur zwischen den Lymphknoten (N2a/pN2a) und Verwachsungen auch mit angrenzenden anderen Strukturen (z.B. großen Gefäßen) (N2b/pN2b) unterschieden.

S58 Untersuchung auf isolierte Tumorzellen

Zur Klassifikation von isolierten Tumorzellen in regionären Lymphknoten beim Mammakarzinom liegt ein Vorschlag des AJCC [145] vor, der von jenem der UICC [65] abweicht. Entsprechend dem allgemeinen Grundsatz der Organspezifischen Tumordokumentation wird den Vorschlägen der UICC gefolgt.

S59 Invasion der Haut

Histologisch nachgewiesene direkte Invasion der Haut (Dermis, Epidermis) ohne Ulzeration wird in der pT-Klassifikation nicht berücksichtigt, ist aber möglicherweise von prognostischer Bedeutung. Diskontinuierlicher Hautbefall in Form von Satellitenmetastasen wird hier nicht erfasst (s. unter III.B und S26), ebenso nicht Lymphgefäßinvasion in der Kutis (s. unter III.B).

S60 Befall der Mamille

Die Mamille kann bei Mammakarzinomen befallen sein. Dem Befall der Mamille kann eine Ausbreitung in Lymphgefäßen, intraduktales Wachstum oder eine kontinuierliche Ausbreitung des Mammakarzinoms zugrunde liegen. Mamillenbefall wird in der TNM-Klassifikation nicht berücksichtigt.

S61 An invasiven Tumor anschließende nichtinvasive Komponente / Intraduktale Komponente innerhalb des invasiven Karzinoms

Bei jedem invasiven Karzinom soll das Vorhandensein einer anschließenden nichtinvasiven Komponente festgestellt werden; dabei sollte die metrische Größe der nichtinvasiven Komponente abgeschätzt werden, sofern diese mindestens 2x größer ist als das invasive Karzinom [121]. Diese Bestimmung kann bei lamellenartiger Aufarbeitung senkrecht zur Längsachse (vgl. Abb. 30.2) durch Ermittlung der Relation der Anzahl befallener Lamellen (L1) zur Gesamtzahl der Lamellen (L2) erfolgen ($L1/L2 \times$ mittlere Lamellendicke).

Räumlich vom invasiven Karzinom getrennte nichtinvasive Areale werden hier nicht berücksichtigt; diese werden vielmehr als Satelliten bzw. - sofern schon makroskopisch feststellbar - als synchrone Primärtumoren in gleicher Brust (III.B./I.G.) erfasst. Auch innerhalb des invasiven Tumors können sich wechselnd ausgedehnte Areale eines intraduktalen Karzinoms finden. Ihr Anteil ist ebenso wie der Anteil der an das invasive Karzinom anschließenden nichtinvasiven Komponente von Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit lokaler intramammärer Rezidive nach brusterhaltender Therapie. In diesem Zusammenhang wird im Schrifttum vielfach von EIC („extensive in situ component“) gesprochen. Die Definition ist nicht einheitlich [121]; meist wird die Boston-Definition verwendet [110]. Danach liegt EIC vor, wenn die intraduktale Komponente innerhalb des invasiven Karzinoms 25% oder mehr beträgt und an den invasiven Tumor anschließend eine nichtinvasive Komponente vorhanden ist. Das invasive duktales Karzinom mit überwiegender intraduktaler Komponente (s. S47, Anm. 4) entspricht immer EIC.

S62 Nottingham-Prognose-Index

Der Nottingham-Prognose-Index [39, 92] gilt als sehr aussagekräftig bezüglich der Langzeitprognose invasiver Karzinome [41]. Zur Berechnung und zur Bildung von Risikogruppen siehe Tabellen 30.6 und 30.7.

Tabelle 30.6: Nottingham-Prognose-Index

Index = Größe (in cm) x 0,2 + Punktwert Grading + Punktwert Lymphknotenstatus		
Punktwert für Grading:	G1 nach Elston und Ellis	1
	G2	2
	G3	3
Punktwert für Lymphknotenstatus	pN0	1
	1-3 Lymphknoten pos.	2
	4 oder mehr Lymphknoten pos.	3

Tabelle 30.7: Kategorien des Nottingham-Prognose-Index

Indexwert	Prognose	15-Jahres-Überlebensrate [51]
≤ 3,40	gut	80%
3,41 - 5,40	intermediär	42%
> 5,40	schlecht	13%

Tabelle 30.8: St. Gallen-Risikogruppen bei nodal-negativen Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom

	Minimales oder niedriges Risiko	Durchschnittliches / hohes Risiko
	Alle 4 Kriterien müssen zutreffen	Eines der 4 Kriterien muss zutreffen
ER/PgR Status ¹	positiv oder gering positiv	negativ
Tumorgröße	≤ 2 cm (pT1)	> 2 cm (pT2-4)
Grading	G1	G2 oder G3
Alter (Jahre)	≥ 35	< 35

¹ Als ER/PgR-(Östrogen/Progesteronrezeptor-)positiv gelten Tumoren, bei denen > 10% der Kerne immunhistochemisch für Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren positiv sind. Als gering ER-/PgR-positiv werden Tumoren bezeichnet, bei denen 1-10% der Kerne für Östrogen- oder Progesteronrezeptoren positiv sind (vgl. S82).

S63 St. Gallen-Risikogruppen

Für die Indikation zur adjuvanten Therapie wurden seit Jahren auf Internationalen Konferenzen zur adjuvanten Therapie des primären Mammakarzinoms in St. Gallen für nodal-negativen Patientinnen Risikogruppen definiert. Seit der 7. St. Gallener Konferenz [55] wird nur mehr zwischen zwei Patientinnen-Gruppen unterschieden (Tabelle 30.8).

Nach Meinung einiger Mitglieder des St. Gallener Konsensuspanels 2001 ist Angioinvasion (Lymphgefäß-, Blutgefäßinvasion) ein Kriterium, das ein minimales/geringes Risiko ausschließt. Andererseits weisen muzinöse Karzinome ein nur geringes Risiko für Rückfälle auf.

S64 Tumornekrosen (beim invasiven duktalem Karzinom)

Unterschieden werden soll zwischen „fokal“ und „ausgedehnt“. Tumornekrosen können als „ausgedehnt“ bezeichnet werden, wenn sie mindestens 50% des Tumors betreffen.

S65 Zentrale herdförmige Fibrose (Narbe)

In manchen invasiven duktalem Karzinomen findet sich zentral eine herdförmige Fibrose (Narbenbezirk). Dieser Befund ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [61], wobei allerdings der unabhängige Einfluss noch nicht gesichert ist.

S66 Zusätzliche Angaben beim invasiven lobulären Karzinom

Die Unterteilung der invasiven lobulären Karzinome erfolgt nach den Vorschlägen des AFIP-Tumoratlas [105]. Der klassische Typ zeigt gänsemarschartige („indian file pattern“) oder trabekuläre oder ringähnliche Anordnung der Tumorzellen (sog. „target like pattern“, d.h. ringartige Anordnung um präexistente Gänge oder Blutgefäße).

Varianten werden diagnostiziert, wenn neben den klassischen Bildern mehr als 30% andere Wachstumsmuster vorkommen. Bei Varianten ist häufiger mit Bilateralität und Multifokalität zu rechnen. Die prognostische Bedeutung der histologischen Varianten und des Zelltyps ist noch nicht eindeutig geklärt [120].

S67 Mitoseindex

Der Mitosegehalt ist bei lymphknotenpositiven Patientinnen ein vom strukturellen und zellulären Grading unabhängiger Prognosefaktor [28, 53].

Bei der Auszählung der Mitosefiguren sollte ein Mikroskop verwendet werden, bei dem das Gesichtsfeld bei Obj. 40x 0,152 mm² beträgt. Nur dann resultieren vergleichbare Daten.

S68 Histologische Tumorbegrenzung

Unter „unscharf begrenzt“ wird auch die sternförmige Anordnung von radiär gerichteten Ausläufern des Tumors verstanden. „Scharf begrenzt“ entspricht den sog. „pushing margins“ mit Verdrängung der Umgebung.

S69 Angioinvasion

Vielfach wird nicht zwischen Lymphgefäß- und Blutgefäßinvasion unterschieden, sondern summarisch von Angioinvasion gesprochen. Dabei werden nur peritumorale, nicht jedoch intratumorale Gefäße berücksichtigt. Da Lymphgefäß¹- und Blutgefäßinvasion (Veneninvasion) prognostisch unterschiedlich zu bewerten sind [105], wird empfohlen, eine gesonderte Beurteilung vorzunehmen. Die Unterscheidung erfolgt nach der Gefäßbeschaffenheit: Als Lymphgefäße gelten Gefäßräume, die von Endothel ausgekleidet werden und in der Wand weder glatte Muskulatur noch Elastika aufweisen [105].

Peritumoröse Lymphgefäßinvasion zeigt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für bereits bestehende regionäre Lymphknotenmetastasen an [24], hat aber auch unabhängige prognostische Bedeutung und zwar insbesondere bei lymphknotennegativen Patientinnen, vor allem bei pT1N0M0 [105].

Die prognostische Bedeutung der Blutgefäßinvasion wird unterschiedlich beurteilt (Lit. siehe [105]).

Bei der Dokumentation von Lymph- und Blutgefäßinvasion sollen der Grad der Invasion und die Lokalisation festgehalten werden. Diese Befunde geben Hinweise auf Multifokalität bzw. Satelliten und sind für die Indikation zur brusterhaltenden Therapie von Bedeutung [139].

S70 Elastose

Eine ausgeprägte Elastose ist meist mit dem Vorhandensein von Östrogenrezeptoren assoziiert und wird in der Regel bei tubulären Karzinomen, seltener auch bei gut differenzierten invasiven duktalem oder invasiven lobulären Karzinomen beobachtet.

S71 Mikroverkalkungen im Exzisionspräparat

Bei den Mikroverkalkungen handelt es sich in der Regel um sogenannte Typ-II-Mikroverkalkungen, die Kalziumphosphatkristallen entsprechen [50]. Wesentlich seltener und praktisch ausschließlich mit benignem Sekretkalk assoziiert sind Typ-I-Mikroverkalkungen, bei denen es sich um Kalziumoxalatkristalle handelt. Diese sind doppeltbrechend, nicht basophil, die v. Kossa-Färbung ist negativ. Typ-I-Mikroverkalkungen können ohne Untersuchung im polarisierten Licht leicht dem Nachweis entgehen.

S72 Histologischer Typ der Mikroverkalkung

In der Europäischen Leitlinie [122] ist vorgesehen, in den histologischen Befunden zwischen sog. benignen und malignen Kalzifikationen zu unterscheiden. Dabei wird korpuskulärer Kalk (psammomatöser lamellärer Sekretkalk) als benigne, der granulär-dystrophische Kalk (amorpher/polymorpher grobgranulärer Mikrokalk) (zumeist bei High-grade DCIS) als maligne bezeichnet. Diese Unterteilung wird keineswegs allgemein vorgenommen.

¹Die übliche Bezeichnung für das Vorhandensein von Tumorzellen – einzeln oder in kleinen Gruppen – in Lymphgefäßen ist „Lymphgefäßinvasion“, wie es auch von der UICC [131] vorgesehen ist. Rosen u. Oberman [105] sprechen allerdings exakter von „lymphatic tumor emboli“, da ein Kontakt zur Gefäßwand für die Diagnose nicht erforderlich ist.

S73 Histologische Regression nach präoperativer (neoadjuvanter) Chemo-/Radiotherapie

Zunehmend wird im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte Chemotherapie, z.T. auch in Kombination mit Radiotherapie, eingesetzt [82]. Indikationen für eine derartige neoadjuvante Therapie bestehen beim lokal fortgeschrittenen, primär nicht operablen Mammakarzinom, beim inflammatorischen Karzinom und auch zur Tumorverkleinerung bei geplanter brusterhaltender Therapie. In solchen Fällen soll am Tumorsektat die erzielte Tumorregression histologisch beurteilt werden.

Die Regressionsgrade sind wie folgt definiert [119]:

- Grad 0: Kein sicherer Therapieeffekt.
- Grad 1: Vermehrte Tumornekrose mit herdförmiger resorptiver Entzündung und/oder deutlichen zytopathischen Effekten.
- Grad 2: Weitgehende Tumornekrose mit nur fokal noch nachzuweisendem, evtl. auch multifokalem minimalem invasivem Resttumor, nicht größer als 0,5 cm.
- Grad 3: Nur nichtinvasiver Resttumor.
- Grad 4: Kein Resttumor (komplette Remission).

S74 Zusätzliche Angaben beim duktalem Carcinoma in situ (DCIS)

Bei duktalem Carcinoma in situ erfolgt die Dokumentation entsprechend den Empfehlungen der Konsensuskonferenz vom 25.-28.4.1997 in Philadelphia [30]. Dabei werden grundsätzlich Kerngrading, Nekrose, Zellpolarität und Architektur gesondert beschrieben. Zwischen diesen Parametern bestehen gewisse Beziehungen; so wird z.B. beim Comedotyp relativ häufig Kerngrading 3, andererseits beim mikropapillären Typ häufig Kerngrading 1 beobachtet. In früheren Klassifikationen [105] wurden die einzelnen Parameter vielfach zur Beschreibung bestimmter Subtypen kombiniert, wodurch es aber immer wieder zu nicht einzuordnenden Fällen kam.

Zu den Definitionen des Kerngrading beim DCIS siehe S50.

Bei den Nekrosen wird zwischen zonaler zentraler Komedonekrose und punktförmigen Nekrosen unterschieden.

Als Zellpolarität wird die Anordnung der apikalen Zellanteile radiär gegen die (größeren oder mikroazinären) Lumina verstanden.

Hinsichtlich Architektur wird nach den Empfehlungen der Konsensuskonferenz 1997 zwischen 5 Typen unterschieden:

- Komedotyp: solides intraepitheliales Wachstum mit zentraler (zonaler) Nekrose
- Kribriformer Typ: Lumen der Gänge erfüllt von brückenartigem Netzwerk, zwischen dem sich runde Hohlräume finden
- Papillärer Typ: Gekennzeichnet durch Papillen mit fibrovaskulärem Grundstock im Bereich größerer Gänge und auch intrazystisch
- Mikropapillärer Typ: Papillenbildungen epithelialer Zellen gegen die Lichtung, oft ohne fibrovaskulären Grundstock, meist nur in mäßig weiten Gängen
- Solider Typ: Gänge erfüllt von soliden Proliferationen.

Zusätzlich ist als weiteres Wachstumsmuster das sog. clinging carcinoma (Tapetenkarzinom) [7, 21] zu erwähnen, das immer zusätzlich zu anderen Typen vorkommt.

Beim Vorhandensein unterschiedlicher Architekturtypen sollen alle vorhandenen Muster angegeben und nach ihrem Prozentanteil geordnet werden (häufigster Typ bezeichnet mit 1).

Zur prognostischen Bedeutung der näheren Klassifikation des duktalem Carcinoma in situ siehe Schnitt u. Connolly 1997 [113], Fisher et al. 1999 [48] sowie Silverstein 1997 [116].

S75 Van Nuys-Gruppe / Prognoseindex

Die Unterteilung des duktales Carcinoma in situ in drei prognostische Gruppen (sog. Van Nuys-Klassifikation) geht auf Silverstein et al. 1995 zurück [118] und bezieht sich auf das Kerngrading beim DCIS und den Nachweis von Komedonekrosen.

Die Definitionen und die in der Originalpublikation [118] mitgeteilten Lokalrezidivraten nach brusterhaltender Therapie sind in Tabelle 30.9 wiedergegeben.

Tabelle 30.9: Van Nuys-Gruppen des DCIS

	Van Nuys-Gruppe 1	Van Nuys-Gruppe 2	Van Nuys-Gruppe 3
Kerngrading	niedriges/mittel		hoch
Komedonekrosen	ohne	mit	ohne/mit
Intramammäre Rezidive	3,8%	11,1%	26,5%
Beobachtungszeit	80 Mo.	81 Mo.	68 Mo.

Davon abgeleitet ist der van Nuys-Prognoseindex [117], der zusätzlich zu dieser Klassifikation auch die Größe und den Abstand zum Resektionsrand berücksichtigt (Tab. 30.10).

Tabelle 30.10: Van Nuys-Prognoseindex des DCIS

Score	1	2	3
Größe (mm)	≤ 15	16 - 40	≥ 41
Minimale Distanz zum Resektionsrand (mm)	≥ 10	1 - 9	< 1
Van Nuys-Gruppe	1	2	3
Punktesumme: 3,4 = niedriges Rezidivrisiko			
Punktesumme: 5,6,7 = mittleres Rezidivrisiko			
Punktesumme: 8,9 = hohes Rezidivrisiko			

S76 Begleitende benigne proliferative Läsionen und atypische Hyperplasien

Die Angaben erfolgen getrennt für die ipsi- und die kontralaterale Mamma. Die Angaben über die kontralaterale Mamma berücksichtigen die histologischen Befunde einer Biopsie aus der Gegenseite, wenn dort kein (infiltratives oder nichtinfiltratives) Karzinom festgestellt wurde. (Bezüglich Definitionen siehe S9.)

S77 Nähere Angaben zur lymphogenen Metastasierung

Entsprechend den Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie) [109] soll die Zahl untersuchter und befallener Lymphknoten gesondert für die einzelnen Levels (s. S27) angegeben werden. Wenn keine Lymphknoten untersucht wurden oder befallen sind, ist „00“ einzutragen. Ist wegen mangelnder Information des Pathologen und fehlender Markierung des Präparates bei der pathologischen Untersuchung eine Aussage nach Levels nicht möglich, soll „XX“ eingetragen werden. Zur Definition der Mikrometastasen und ihrer Abgrenzung gegen Tumorzellemboli siehe A27 und [65].

Vor allem Befall des Level III ist ein unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor [23].

Die Bedeutung einer gesonderten Angabe für jeden Level liegt darin, dass hieraus auch bei Untersuchung lediglich des Level I oder der Level I und II Wahrscheinlichkeitsaussagen bezüglich des Befalls der nicht dissezierten Level getroffen werden können [71]. Damit kann die Indikation für eine etwaige axilläre Nachbestrahlung gestellt werden [71]. Als „perinoduläres Wachstum“ ist nur der Durchbruch von Tumorgewebe durch die Lymphknotenkapsel in das perinoduläre Gewebe zu verstehen. Das Vorkommen von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Lymphknotens wird hier nicht erfasst [81]. Perinoduläres Wachstum hat unabhängigen Einfluss auf die Prognose [37].

S78 Satelliten im axillären Fettgewebe

Knotige Tumorareale im Fettgewebe ohne erkennbare Reste lymphatischen Gewebes werden als Satelliten bezeichnet, wenn sie kleiner als 3 mm sind. Größere derartige Herde werden als Lymphknotenmetastasen gewertet [131, 132].

S79 Sinushistiozytose in regionären Lymphknoten

Ausgeprägte Sinushistiozytose in regionären Lymphknoten scheint ein günstiger Prognosefaktor zu sein, wenngleich dies nicht unumstritten ist (Literatur bei [105]).

S80 Schnitt durch Tumorgewebe

„Schnitt durch Tumorgewebe“ ist zu verschlüsseln, wenn bei einer präliminären Exzision diese nicht komplett erfolgt und dann in einem 2. Schritt (in gleicher Sitzung oder in zweiter Sitzung) eine vollständige Exzision des Tumors oder eine Mastektomie im Gesunden vorgenommen wird.

S81 HER-2/neu Bestimmung

Die immunhistochemische Bestimmung der *Überexpression* des HER-2/neu Onkogenproduktes sollte erfolgen mit Verwendung kommerzieller Testkits (derzeit erhältlich und von der FDA freigegeben: HercepTest von DAKO®) und/oder durch automatisierte Nachweisverfahren (z.B. Ventana®). Als Primärantikörper wird zum Nachweis von HER-2/neu von der Genentech-Herceptin-Studiengruppe Deutschland A0485 (DAKO®) empfohlen [52]. Die Auswertung erfolgt dabei mittels eines vierstufigen Scores, der sich auf mindestens 10% der Tumorzellen bezieht: 0 = negativ, 1+ = schwache, kaum sichtbare Membranfärbung oder Membranfärbung, die die Tumorzelle nicht vollständig umgibt, 2+ = schwache bis mäßige Membranfärbung, die die Tumorzellen vollständig einschließt, 3+ = starke, zirkuläre Membranfärbung [94]. Score 2+ oder 3+ gilt als immunhistochemisch positiv. Vor allem bei immunhistochemisch 2+ positiven Befunden wird die FISH-Methode (Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung) eingesetzt, die den Grad der HER-2/neu *Genamplifikation* nachweist. Hierfür ist ebenfalls ein standardisierter und von der FDA zugelassener Testkit kommerziell erhältlich (Inform HER-2/neu der Fa. Ventana®). Für die Auswertung wird die Anzahl der Fluoreszenzsignale pro Zellkern (indirekt also die Zahl der Genkopien) bestimmt.

Bestimmungen im Zytosol oder im Serum sind mit diesen Methoden nicht vergleichbar und werden unter „HER-2/neu mit sonstiger Methodik“ verschlüsselt.

S82 Rezeptorstatus

Zur Bestimmung des Rezeptorstatus stehen biochemische und immunhistochemische Methoden zur Verfügung. Anfänglich galt die biochemische Bestimmung (DCC-Zytosol-Methode) als Goldstandard; zunehmend rückte die immunhistochemische Bestimmung in den Vordergrund, insbesondere weil sie auch an Paraffinschnitten im nachhinein und an Nadelbiopsien vorgenommen werden kann [87].

Auf einem Konsensus-Panel bei der 7. St. Gallener Konferenz zur adjuvanten Therapie [55] ist für die Indikation zur adjuvanten Therapie nunmehr ausschließlich die immunhistochemische Untersuchung maßgeblich.

Nach dem St. Gallener Konsensus 2001 [55] sind für die Indikation zur adjuvanten Therapie 3 Patientinnengruppen zu unterscheiden:

1. Keine endokrine Ansprechbarkeit (rezeptornegativ): völlig fehlende Kernfärbbarkeit sowohl für Östrogenrezeptor (ER) als auch für den Progesteronrezeptor (PgR),
2. Geringe endokrine Ansprechbarkeit (gering rezeptorpositiv): 1 - 10% der Kerne für ER und/oder PgR positiv
3. Endokrine Ansprechbarkeit (rezeptorpositiv): >10% der Kerne für ER und/oder PgR positiv.

Das Ergebnis der immunhistochemischen Bestimmung sollte stets als Prozentsatz positiver Kerne angegeben werden, fakultativ empfiehlt sich zusätzlich die Angabe eines „Immunoreaktiven Score“ (IRS). Hierbei wird neben dem Prozentsatz positiver auch die Färbeintensität berücksichtigt (Tabelle 30.11). Derzeit werden im deutschsprachigen Raum 2 Bewertungsschemata benutzt:

1. Score nach Remmele u. Stegner [102]
2. Score nach Reiner et al. [101]

Tabelle 30.11: Berechnung des semiquantitativen Scores für den immunhistologischen Rezeptorstatus (Immunreaktiver Score, IRS).

Prozentsatz pos. Kerne	Punkte (PP)	Färbeintensität	Punkte (SI)
Keine	0	Keine Färbung	0
< 10%	1	Schwache Intensität	1
10 - 50%	2	Mäßige Intensität ..	2
51 - 80%	3	Starke Intensität ...	3
> 80%	4		

IRS nach Remmele u. Stegner: PP x SI: Wert 0-12

(Cut-Off-Wert nicht angegeben, nach St. Gallen-Konsensus 1998 [54] gilt 2 und mehr als positiv)

IRS nach Reiner et al: PP + SI: Wert 0-7

(schwach positiv: 3; mittelgradig positiv: 4,5; stark positiv: 6,7)

S83 Spezialuntersuchungen

Im Mittelpunkt der Forschung stehen heute neue biologische und molekulare Faktoren, die möglicherweise unabhängigen Einfluss auf die Prognose besitzen und / oder als sogenannte prädiktive Faktoren für die Voraussage des Ansprechens auf bestimmte Therapiemodalitäten von Bedeutung sind. Übersichten hierüber siehe bei [27, 57, 133, 145]. Für manche dieser Faktoren liegen bereits einzelne Berichte über die unabhängige prognostische Bedeutung vor [12, 59, 77, 78, 98, 100, 106, 141, 142]; die Daten sind jedoch noch nicht hinreichend gesichert und die Methodik vielfach nicht hinreichend standardisiert, so dass diese Untersuchungen derzeit noch nicht im klinischen Alltag eingesetzt werden, vielmehr Gegenstand weiterer Forschung sind [145]. Die Therapiewahl, insbesondere die Indikation zur adjuvanten Therapie beruht auf den klassischen Parametern, wie pTNM, Grading und Rezeptorstatus [36]. In diesem Zusammenhang wird lediglich die Durchführung dieser Bestimmungen dokumentiert.

S84 Tumornachweis an den Resektionsrändern bzw. in Tumorbettbiopsien

Hier werden die Befunde der definitiven histologischen Untersuchung nach Paraffineinbettung festgehalten. Methodisch ist die Anfertigung multipler Schnittstufen senkrecht zur Resektionslinie wichtig. Ein nur fokaler Tumorbefall des Resektionsrandes liegt vor, wenn dieser in einem <1 mm großen Areal infiltriert ist.

Für die Untersuchung der Resektionsränder bei brusterhaltender Therapie wurde die zytologische Untersuchung von Abstrichpräparaten der Resektionsflächen und die Tumorbett-Biopsie bzw. deren Kombinationen angegeben [42]. Auch der zusätzliche Einsatz von Immunzytochemie wurde empfohlen [137]. Bezüglich der Relevanz sog. Tumorbettbiopsien siehe [128].

S85 Minimale Sicherheitsabstände

Bei jeder Art der Tumorentfernung soll der makroskopisch bestimmte minimale Sicherheitsabstand angegeben werden. Eine histologische Ausmessung des minimalen Sicherheitsabstandes ist nur bei Tumorexzisionen und Segmentresektionen obligat. Bei der histologischen Messung wird nur die kontinuierliche Tumorausbreitung berücksichtigt; dementsprechend bleiben Satelliten sowie Ausdehnung in Lymph- oder Blutgefäße hier außer Betracht. Geringe minimale Sicherheitsabstände (weniger als 1 mm bzw. weniger als 5 mm) werden von manchen Autoren als Tumorbefall der Resektionsränder gewertet (Literatur bei [11]). Dies steht allerdings in Widerspruch zur gültigen R-Klassifikation.

Die Weite des Sicherheitsabstands ist aber von Bedeutung. So findet man beim DCIS mit Sicherheitsabständen von weniger als 1 mm bei anschließender Nachexzision oder Mastektomie in 76% der Fälle einen Residualtumor, während bei Sicherheitsabständen von 1 mm oder mehr dies nur in 43% der Fall ist [118].

S86 Stadiengruppierung nach AJCC-Vorschlag 1999

Das AJCC [145] hat 1999 vorgeschlagen, bei der Stadiengruppierung statt der bisherigen N/pN-Klassifikation lediglich die Zahl befallener Lymphknoten zu berücksichtigen und zusätzlich den histologischen Malignitätsgrad einzubeziehen. Die so bestimmten Stadien zeigen eine bessere prognostische Aussagekraft. Die Definitionen und die entsprechenden Sterberaten (ohne adjuvante systemische Therapie) sind in Tabelle 30.12 dargestellt.

Tabelle 30.12: Stadiengruppierung nach AJCC-Vorschlag 1999

Stadium	T/pT	Modifiziertes N/pN ¹	Grad	M/pM	Sterberisiko ohne adjuvante systemische Therapie
0	Tis	N0	-	0	-
I	T1mic,a,b	N0	jeder	0	<10%
	T1c	N0	1,2	0	
IIA	T1c	N0	3	0	10-30%
	T2	N0	1,2	0	
	T1	N1	jeder	0	
IIB	T2	N0	3	0	30-50%
	T3	N0	jeder	0	
	T2	N1	jeder	0	
IIIA	T1,2	N2	jeder	0	50-75%
	T3	N1,2	jeder	0	
IIIB	T4	jedes	jeder	0	75-90%
	jedes	N3	jeder	0	
IV	jedes	jedes	jeder	1	> 90%

¹N1 = 1-3 regionäre Lymphknoten histologisch tumorbefallen, N2 = 4-9 regionäre Lymphknoten histologisch tumorbefallen, N3 = 10 oder mehr regionäre Lymphknoten histologisch tumorbefallen oder klinisch axilläre Lymphknoten verbacken

Schema zur TNM/pTNM-Klassifikation

Angaben zu den durch einen seitlichen Balken gekennzeichneten Zeilen beziehen sich auf fakultative Ramifikationen

Primärtumor

Primärtumor kann nicht beurteilt werden	<input type="radio"/>	TX	<input type="radio"/>	pTX
Kein Anhalt für Primärtumor	<input type="radio"/>	T0	<input type="radio"/>	pT0
Carcinoma in situ ¹	<input type="radio"/>	Tis	<input type="radio"/>	pTis
Tumor ohne direkte Ausdehnung auf Brustwand ² oder Haut ³				
Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung	<input type="radio"/>	T1	<input type="radio"/>	pT1
Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger ⁴	<input type="radio"/>	T1mic	<input type="radio"/>	pT1mic
Tumor > 0,1 - 0,5 cm	<input type="radio"/>	T1a	<input type="radio"/>	pT1a
Keine Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T1a(i)	<input type="radio"/>	pT1a(i)
Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T1a(ii)	<input type="radio"/>	pT1a(ii)
Tumor > 0,5 - 1 cm	<input type="radio"/>	T1b	<input type="radio"/>	pT1b
Keine Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T1b(i)	<input type="radio"/>	pT1b(i)
Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T1b(ii)	<input type="radio"/>	pT1b(ii)
Tumor > 1 - 2 cm	<input type="radio"/>	T1c	<input type="radio"/>	pT1c
Keine Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T1c(i)	<input type="radio"/>	pT1c(i)
Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T1c(ii)	<input type="radio"/>	pT1c(ii)
Tumor > 2 - 5 cm	<input type="radio"/>	T2	<input type="radio"/>	pT2
Keine Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T2(i)	<input type="radio"/>	pT2(i)
Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T2(ii)	<input type="radio"/>	pT2(ii)
Tumor > 5 cm	<input type="radio"/>	T3	<input type="radio"/>	pT3
Keine Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T3(i)	<input type="radio"/>	pT3(i)
Invasion von Pectoralisfaszie oder -muskel	<input type="radio"/>	T3(ii)	<input type="radio"/>	pT3(ii)
Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	<input type="radio"/>	T4	<input type="radio"/>	pT4
Ausdehnung auf Brustwand ²	<input type="radio"/>	T4a	<input type="radio"/>	pT4a
Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust ³	<input type="radio"/>	T4b	<input type="radio"/>	pT4b
Kriterien von (p)T 4a und (p)T 4b	<input type="radio"/>	T4c	<input type="radio"/>	pT4c
Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom ⁵	<input type="radio"/>	T4d	<input type="radio"/>	pT4d

¹Schließt intraduktales Karzinom, lobuläres Carcinoma in situ und M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor ein. Der mit einem nachweisbaren Tumor kombinierte M. Paget der Mamille wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

²Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskulatur und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur.

³Als Ausdehnung auf die Haut gelten Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust. Einziehungen der Haut oder der Mamille oder andere Hautveränderungen außer denjenigen, die in T4b und T4d aufgeführt sind, können in T1, T2 oder T3 vorkommen, ohne die T-Klassifikation zu beeinflussen.

⁴Unter Mikroinvasion wird ein Eindringen von Karzinomzellen über die Basalmembran hinaus in das angrenzende Gewebe verstanden. Kein Invasionsherd darf mehr als 0,1 cm in größter Ausdehnung messen. Wenn multiple Mikroinvasionsherde vorliegen, wird nur die Ausdehnung des größten Herdes für die Klassifikation verwendet. (Eine Summe aus der Größe aller Mikroinvasionsherde darf nicht gebildet werden.) Das Vorhandensein multipler Mikroinvasionsherde sollte ebenso wie bei multiplen größeren Karzinomen festgehalten werden.

⁵Entzündliche (inflammatorische) Karzinome der Brust sind durch eine diffuse braune Induration der Haut mit erysipelähnlichem Rand gekennzeichnet, gewöhnlich ohne eine palpable Tumormasse

Regionäre Lymphknoten

- Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden NX pNX
 Keine regionären Lymphknotenmetastasen N0 pN0
 Metastase(n) in ipsilateralen beweglichen axillären Lymphknoten N1 pN1

Pathologische Subklassifikation der pN1-Kategorie:

Zahl der befallenen Lymphknoten ¹	≤ 0,2 cm	> 0,2 - ≤ 2 cm		> 2 cm
		intranodulär	perinodulär	
1 - 3	pN1a	pN1b(i)	pN1b(iii)	pN1b(iv)
> 3	pN1a	pN1b(ii)		

- pN1a
 pN1b
 pN1b(i)
 pN1b(ii)
 pN1b(iii)
 pN1b(iv)

¹intrasinusoidale Tumorzellen dürfen nicht als Mikrometastasen klassifiziert werden (s. S55)

- Metastasen in fixierten ipsilateralen axillären Lymphknoten N2 pN2
 N2a pN2a
 N2b pN2b
 Metastasen in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna N3 pN3

Fernmetastasen

- Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden MX pMX
 Keine Fernmetastasen M0 pM0
 Fernmetastasen vorhanden M1 pM1
 M1cy+ pM1a
 M1a pM1a
 M1b pM1b

Gesamt-M

- Gesamt-M X Gesamt-M 0 Gesamt-M 1

Stadiengruppierung

(p)T	M0 / Gesamt-M0				M1 / Gesamt-M1
	(p)N0	(p)N1	(p)N2	(p)N3	
0	(entf.)	St. IIA	St. IIIA	St. IIIB	St. IV
is	St. 0				
1	St. I				
2	St. IIA	St. IIB			
3	St. IIB	St. IIIA			
4	St. IIIB				

Erfordernisse für pTNM:

- pT: Histologische Untersuchung des Primärtumors ohne makroskopischen Tumor an den Resektionsrändern.
- pN 0,1: Untersuchung von 6 oder mehr Lymphknoten des Levels I der Axilla.
- pN 2: Mikroskopische Bestätigung einer fixierten axillären ipsilateralen Lymphknotenmetastase.
- pN 3: Mikroskopische Bestätigung einer Metastase in Lymphknoten an der ipsilateralen A. mammaria interna.
- pM 1: Mikroskopischer (histologischer oder zytologischer) Nachweis von Fernmetastasen.

Literatur

- [1] Abrahamson J (1966) 857 breast biopsies as an outpatient procedure: Delayed mastectomy in 41 malignant cases. *Ann Surg* 163:478-483.
- [2] American College of Radiology (1995) Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). 2nd ed. American College of Radiology, Retson, VA.
- [3] American Society of Clinical Oncology (1996) Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 14:2843-2877.
- [4] American Society of Clinical Oncology (1997) Recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 15:2149-2156.
- [5] American Society of Clinical Oncology (1998) 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16:793-795.
- [6] Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (1996) Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Hum Pathol* 27:220-224.
- [7] Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR (1979) Problems in breast pathology. Major Problems in Pathology. Vol. 11. W B Saunder, Philadelphia PA.
- [8] Bässler R (1994) Einteilung der Mastopathie nach Prechtel. *chir praxis* 47:21-23.
- [9] Bässler R, Böcker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel K, Schauer A, Schnürch HG, Stegner HE (1992) Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom. *Pathologe* 13:130-134.
- [10] Bässler R, Prechtel K, Schauer A, Maass H, Stegner HE (1999) 1. Rundtischgespräch über Voraussetzungen und Konsequenzen der histopathologischen Diagnostik des Mammakarzinoms, insbesondere nach brusterhaltenden Operationsmethoden. *Verh Dtsch Ges Pathol* 69:237-248.
- [11] Bässler R, Schnürch HG (1994) Standards der pathohistologischen Aufarbeitung des Mammakarzinoms. Ein Beitrag zur Qualitätssicherung in Pathologie und Praxis. *Gynäkologe* 27:23-36.
- [12] Bankfalvi A, Terpe HJ, Breukelmann D, Bier B, Rempe D, Pschadka G, Krech R, Lelle RJ, Böcker W (1999) Immunophenotypic and prognostic analysis of E-cadherin and beta- catenin expression during breast carcinogenesis and tumour progression: a comparative study with CD44. *Histopathology* 34:25-34.
- [13] Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, Zhang P, Winston J, Edge SB (1998) Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 5:126-130.
- [14] BASO Breast Specialty Group (1998) The British Association of Surgical Oncology Guidelines for surgeons in the management of symptomatic breast disease in the UK (1998 revision). *Eur J Surg Oncol* 24:464-476.
- [15] Bastarrachea J, Hortobagyi GN, Smith TL, Kau SW, Buzdar AU (1994) Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Intern Med* 120:18-25.
- [16] Beckmann MW, Niederacher D, Goecke TO, Bodden-Heidrich R, Schnürch H-G, Bender HG (1999) Hochrisikofamilien mit Mamma- und Ovarialkarzinomen. *Dtsch Ärztebl* 94: A-161-167.
- [17] Beckmann MW, Untch M, Rabe T, Schulz KD, Bender HG (1999) (Chemo-)Prävention des Mammakarzinoms. *Gynäkologe* 32:150-157.
- [18] Benichou J, Gail MH, Mulvihill JJ (1996) Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 14:103-110.

- [19] Berg JW (1955) The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 8:776-778.
- [20] Böcker W (1997) Preneoplasia of the breast. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81:502-513.
- [21] Böcker W, Decker T, Ruhnke M, Schneider W (1997) Duktale Hyperplasie und duktales Carcinoma in situ. Definition– Klassifikation–Differentialdiagnose. *Pathologe* 18:3-18.
- [22] Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B, Martin PM, Serment H, Piana L (1995) Inflammatory carcinoma of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer* 62:382-385.
- [23] Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Bruzzi P, Badellino F (1998) Prognostic role of lymph-node level involvement in patients undergoing axillary dissection for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:104-109.
- [24] Chadha M, Chabon AB, Friedmann P, Vikram B (1994) Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 73:350-353.
- [25] Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR (2001) The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 92: 225-231.
- [26] Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE (1999) Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 229:536-541.
- [27] Classen S, Graeff H, Jänicke F, Sauer H, Wilmanns W (Hrsg) (1997) Prognostische und therapierelevante Faktoren beim Mammakarzinom. Ergebnisse einer Konsensuskonferenz. Novartis Pharma Verlag, Nürnberg.
- [28] Clayton F, Hopkins CL (1993) Pathologic correlates of prognosis in lymph node-positive breast carcinomas. *Cancer* 71:1780-1790.
- [29] Connolly JL, Schnitt SJ (1988) Evaluation of breast biopsy specimens in patients considered for treatment by conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Pathol Annu* 23:1-23.
- [30] Consensus Conference Committee (1997) Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 80:1798-1802.
- [31] Cooper LS, Gillett CE, Patel NK, Barnes DM, Fentiman IS (1999) Survival of premenopausal breast carcinoma patients in relation to menstrual cycle timing of surgery and estrogen receptor/progesterone receptor status of the primary tumor. *Cancer* 86:2053-2058.
- [32] Crombach G (1998) Überlegungen zum rationellen Einsatz von Tumormarkern beim Mammakarzinom. *Schweiz Rundsch Med Prax* 87:589-594.
- [33] Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL (2001) Relation of Body Mass Index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 92:720-729.
- [34] de Waal JC, Eiermann W, Engel J, Gauwerky J, Hölzel D, Keßler M, Mahl G, Sittek H, Sommer H, Strigl B, Untch M (1998) Diagnostik. In: Sauer H (Hrsg) *Manual Tumorzentrum München Mammakarzinom*. 8. Aufl. W Zuckschwerdt, München Bern Wien New York
- [35] Decker T, Ruhnke M, Schneider W (1997) Standardisierte pathologische Untersuchung von Mamma-Exzisionspräparaten. Relevanz innerhalb eines interdisziplinären Praxisprotokolls für das Qualitätsmanagement der brusterhaltenden Therapie. *Pathologe* 18:53-59.
- [36] Deutsche Krebsgesellschaft und beteiligte medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften (2002) Interdisziplinäre Leitlinie Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. <http://www.krebsgesellschaft.de/ISTO/Standards/index.html>, voraussichtlich verfügbar ab März 2002.
- [37] Donegan WL, Stine SB, Samter TG (1993) Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 72:778-782.

- [38] Elledge RM, Ciocca DR, Langone G, McGuire WL (1993) Estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. *Cancer* 71:2499-2506.
- [39] Ellis IO, Elston CW, Blamey RW (1991) The Nottingham prognostic index (NPI) a combination of multiple prognostic factors derived from the Nottingham Tenovus primary cancer study. *Mod Pathol* 4:11A.
- [40] Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19:403-410.
- [41] Elston CW, Ellis IO, Pinder SE (1998) Prognostic factors in invasive carcinoma of the breast. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 10:14-17.
- [42] England DW, Chan SY, Stonelake PS, Lee MJ (1994) Assessment of excision margins following wide local excision for breast carcinoma using specimen scrape cytology and tumour bed biopsy. *Eur J Surg Oncol* 20:425-429.
- [43] EORTC Breast Cancer Cooperative Group (2000) Manual for clinical research and treatment in breast cancer. 4th ed. Excerpta Medica, Almera, Netherlands.
- [44] Europe Against Cancer (1996) European guidelines for quality assurance in mammography screening. 2nd. ed. (de Wolff CJM und Perry MN eds.) ECSC-EC-EAEC, Brussels, Luxemburg.
- [45] European Group for Serum Tumour Markers in Breast Cancer (1999) The objective measurement of remission and progression in metastatic breast cancer by use of serum tumour markers. *Eur J Cancer* 35:47-53.
- [46] Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C (1998) Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur J Cancer* 34:1403-1409.
- [47] Fisher B, Wolmark N, Bauer M, Redmond C, Gebhardt M (1981) The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 152:765-772.
- [48] Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH (1999) Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353:1993-2000.
- [49] Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B (1993) Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer* 71:2507-2514.
- [50] Frappart L, Remy I, Lin HC, Bremond A, Raudrant D, Grousseau B, Vauzelle JL (1986) Different types of microcalcifications observed in breast pathology. Correlations with histopathological diagnosis and radiological examination of operative specimens. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 410:179-187.
- [51] Galea MH, Blamey RW, Elston CW, Ellis IO (1992) The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 22:207-219.
- [52] Genentech-Herceptin-Studiengruppe Deutschland (1999) Herceptin-Erfahrungsaustausch: Grundlagen, aktueller Stand und Perspektiven. *Forum-DKG* 14:90-92.
- [53] Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, Vincent-Salomon A, Sastre-Garau X (1998) Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Research* 18:571-576.
- [54] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H-J (1998) Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1601-1608.
- [55] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn H-J (2001) Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19: 3817-3827.

- [56] Goss PE, Sierra S (1998) Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol* 16:338-347.
- [57] Graeff H, Wilmanns W, Jänicke F, Sauer H, Classen S (1997) Prognostische und therapierelevante Faktoren beim Mammakarzinom. Ergebnisse einer Konsensuskonferenz. *Onkologe* 3:409-412.
- [58] Grundmann E, Hermanek P, Wagner G (1997) *Tumorhistologischschlüssel*. 2.Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [59] Gullick WJ, Love SB, Wright C, Barnes DM, Gusterson B, Harris AL, Altman DG (1991) c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br J Cancer* 63:434-438.
- [60] Harlap S, Zauber AG, Pollack DM, Tang J, Arena AE, Sternfels P, Borgen P, Norton L (1998) Survival of premenopausal women with breast carcinoma: effects of menstrual timing of surgery. *Cancer* 83:76-88.
- [61] Hasebe T, Tsuda H, Tsubono Y, Imoto S, Mukai K (1997) Fibrotic focus in invasive ductal carcinoma of the breast: A histopathological prognostic parameter for tumor recurrence and tumor death within three years after the initial operation. *Jpn J Cancer Res* 88:590-599.
- [62] Heinrich J, Radmann D, Budner M (1997/98) Präparatesonographie. Eine neue Methode der Qualitätssicherung in der operativen Therapie des Mammakarzinoms. *chir praxis* 53:399-408.
- [63] Hellriegel KP, Schulz K-D (1995) Nachsorge bei Mammakarzinom-Patientinnen. Ergebnisse einer Konsensus-Tagung. *Forum-DKG* 10:272-274.
- [64] Henson DE, Oberman HA, Hutter RVP (1997) Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with cancer of the breast: a publication of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists, and the Task Force for Protocols on the Examination of Specimens from Patients with Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 121:27-33.
- [65] Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind Ch (1999) Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Communication UICC.Cancer* 86:2668-2673.
- [66] Heywang-Köbrunner SH, Schaumlöffel U, Viehweg P, Hofer H, Buchmann J, Lampe D (1998) Minimally invasive stereotaxic vacuum core breast biopsy. *Eur Radiol* 8:377-385.
- [67] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH (1985) Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:979-990.
- [68] Holli K, Isola J, Hakama M (1995) Prognostic effect of timing of operation in relation to menstrual phase of breast cancer patient—fact or fallacy. *Br J Cancer* 71:124-127.
- [69] Keshtgar MRS, Waddington WA, Lakhani SR, Ell PJ (1999) *The sentinel node in surgical oncology*. Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [70] Kimmig R, Seehaus D, Hillemanns P, Hepp H (1998) Hormonelle Substitution und Mammakarzinom. In: Untch M, Konecny G, Sittek H, Keßler M, Reiser M, Hepp H (eds): *Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms*. W. Zuckschwerdt, München Bern Wien New York.
- [71] Kiricuta CI, Tausch J (1992) A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 69:2496-2501.
- [72] Kiricuta IC, Willner J, Kolbl O (1992) Die Bedeutung der Axilladiagnostik beim Mammakarzinom aus der Sicht des Strahlentherapeuten. Ergebnisse einer retrospektiven Studie anhand von 671 Patientinnen. *Strahlenther Onkol* 168:390-396.
- [73] Korzeniowski S, Dyba T (1994) Reproductive history and prognosis in patients with operable breast cancer. *Cancer* 74:1591-1594.
- [74] Kreienberg R, Grab D (1998) Moderne Krebsfrüherkennung in der gynäkologischen Praxis - Möglichkeiten und Grenzen. *Forum-DKG* 13:552-560.
- [75] Kuhn T, Santjohanser C, Koretz K, Bohm W, Kreienberg R (1999) Endoskopische axilläre Lymphknotendisektion - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Zentralbl Gynakol* 121:82-87.

- [76] La Vecchia C, Negri C, Franceschi S, Talamini R, Bruzzi P, Palli D, Decarli A (1997) Body mass index and post-menopausal breast cancer: an age- specific analysis. *Br J Cancer* 75: 441–444.
- [77] Leek RD, Kaklamani L, Pezzella F, Gatter KC, Harris AL (1994) bcl-2 in normal human breast and carcinoma, association with oestrogen receptor-positive, epidermal growth factor receptor- negative tumours and in situ cancer. *Br J Cancer* 69:135-139.
- [78] Lemoine NR, Barnes DM, Hollywood DP, Hughes CM, Smith P, Dublin E, Prigent SA, Gullick WJ, Hurst HC (1992) Expression of the ERBB3 gene product in breast cancer. *Br J Cancer* 66:1116-1121.
- [79] Liberman L (2000) Editorial: Pathologic analysis of sentinel lymph nodes in breast carcinoma. *Cancer* 88:971-977.
- [80] Lynch HT, Watson P, Shaw TG, Lynch JF, Harty AE, Franklin BA, Kapfer ChR, Tinley ST, Liu BC (1999) Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of hereditary cancer. *Cancer* 86:1629-1636.
- [81] Mambo NC, Gallager HS (1977) Carcinoma of the breast: the prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer* 39:2280-2285.
- [82] Mamounas EP (1998) Overview of National Surgical Adjuvant Breast Project neoadjuvant chemotherapy studies. *Semin Oncol* 25:31-35.
- [83] Marcus JN, Page DL, Watson P, Narod StA, Lenoir GM, Lynch HT (1997) BRCA1 and BRCA2 hereditary breast carcinoma phenotypes. *Cancer* 80:543-556.
- [84] McCormick B (1994) Selection criteria for breast conservation. The impact of young and old age and collagen vascular disease. *Cancer* 74:430-435.
- [85] Mignano JE, Zahurak ML, Chakravarthy A, Piantadosi S, Dooley WC, Gage I (1999) Significance of axillary lymph node extranodal soft tissue extension and indications for postmastectomy irradiation. *Cancer* 86:1258-1262.
- [86] Narod StA (1997) Hereditary breast cancer syndromes. *Cancer* 80:537-542.
- [87] Nizze H, al-Thobhani AK, Terpe H (1998) Steroidhormonrezeptorstatus und andere immunohistochemische Prognosemarker bei benignen und malignen Erkrankungen der Mamma. *Zentralbl Chir* 123, Suppl 5:14-18.
- [88] Noguchi S, Aihara T, Koyama H, Motomura K, Inaji H, Imaoka S (1994) Discrimination between multicentric and multifocal carcinomas of the breast through clonal analysis. *Cancer* 74:872-877.
- [89] Oertli D, Zuber M, Müller D, Marti WR, Köchli OR, Torhorst J, Harder F (1998) Die Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI), ein System zur stereotaktischen Exzision mammographisch verdächtiger nicht- palpabler Befunde der Brustdrüse. *Schweiz Med Wochenschr* 128:811-816.
- [90] Olbrisch RR (1999) Konsensuserklärung zur Sicherheit von Silikon-Brustimplantaten. *Mitteil Dt Ges Chir* 38:197.
- [91] Owings DV, Hann L, Schnitt SJ (1990) How thoroughly should needle localization breast biopsies be sampled for microscopic examination? A prospective mammographic/pathologic correlative study. *Am J Surg Pathol* 14:578-583.
- [92] Page DL, Jensen RA, Simpson JF (1998) Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 51:195-208.
- [93] Pain JA, Ebbs SR, Hern RPA, Lowe S, Bradbeer JW (1992) Assessment of breast cancer size: a comparison of methods. *Eur J Surg Oncol* 18:44-48.
- [94] Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, Baly D, Baughman SA, Twaddell T, Glaspy JA, Slamon DJ (1998) Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185 HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 16:2659-2671.
- [95] Petrek JA (1994) Breast cancer during pregnancy. *Cancer* 74:518-527.

- [96] Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD, Goldhirsch A, Lindtner J, Cortes-Funes H, Simoncini E, Byrne MJ, Golouh R, Rudenstam CM, Castiglione-Gertsch M, Gusterson BA (1998) The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 83:1529-1539.
- [97] Prechtel K, Gehm O, Geiger G, Prechtel P (1994) Die Histologie der Mastopathie und das kumulative Risiko ipsilateraler Mammakarzinome. *Pathologe* 15:158-164.
- [98] Railo M, Nordling S, von Boguslawsky K, Leivonen M, Kyllonen L, von Smitten K (1993) Prognostic value of Ki-67 immunolabelling in primary operable breast cancer. *Br J Cancer* 68:579-583.
- [99] Rebbeck TR (1999) Inherited genetic predisposition in breast cancer. *Cancer* 86:1673-1681.
- [100] Reed W, Hannisdal E, Host H, Nesland JM (2000) The prognostic value of p53 and c-erbB-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma. *Cancer* 88:804-813.
- [101] Reiner A, Neumeister B, Spona J, Reiner G, Schemper M, Jakesz R (1990) Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. *Cancer Res* 50: 7057-61.
- [102] Remmele W, Stegner HE (1987) Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe. *Pathologe* 8:138-140.
- [103] Reuhl T, Kaisers H, Markwardt J, Haensch W, Hohenberger P, Schlag PM (1998) Axillausräumung bei klinisch nodal-negativem Mammakarzinom. Kann die Indikation durch „sentinel node“-Nachweis individualisiert werden? *Dtsch Med Wochenschr* 123:583-587.
- [104] Rosen PP (1993) Proliferative breast „disease“. An unresolved diagnostic dilemma. *Cancer* 71:3798-3807.
- [105] Rosen PP, Oberman HA (1993) Tumors of the mammary gland. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 7. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
- [106] Royds JA, Stephenson TJ, Rees RC, Shorthouse AJ, Silcocks PB (1993) Nm23 protein expression in ductal in situ and invasive human breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 85:727-731.
- [107] Schatzkin A, Longnecker MP (1994) Alcohol and breast cancer. Where are we now and where do we go from here? *Cancer* 74:1101-1110.
- [108] Scherneck S, Hofmann W (1999) BRCA1 und BRCA2: Mutationen und andere genetische Veränderungen - praktische Relevanz. *Chirurg* 70:373-379.
- [109] Schmidt-Matthiesen H (1988) Histopathologische Basisinformation als Voraussetzung für individuelle gynäkologisch-onkologische Therapie. Empfehlungen der AGO, Stand Herbst 1987. *Pathologe* 9:251-257.
- [110] Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB (1984) Pathologic predictors of early local recurrence in Stage I and II breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 53:1049-1057.
- [111] Schnitt SJ, Wang HH (1989) Histologic sampling of grossly benign breast biopsies. How much is enough? *Am J Surg Pathol* 13:505-512.
- [112] Schnitt SJ, Connolly JL (1992) Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol* 98:125-137.
- [113] Schnitt SJ, Connolly JL (1997) Classification of ductal carcinoma in situ: striving for clinical relevance in the era of breast conserving therapy. *Hum Pathol* 28:877-880.
- [114] Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, Fellin FM, McFarlane J (1994) Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 73:362-369.

- [115] Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI, The Consensus Conference Committee (2000) Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast. April 22-25, 1999. *Cancer* 86:946-954.
- [116] Silverstein MJ (1997) Ductal carcinoma in situ of the breast. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia
- [117] Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, Poller DN (1996) A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77:2267-2274.
- [118] Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ (1995) Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345:1154-1157.
- [119] Sinn HP, Schmid H, Junkermann H, Huober J, Leppien G, Kaufmann M, Bastert G, Otto HF (1994) Histologische Regression des Mammakarzinoms nach primärer (neoadjuvanter) Chemotherapie. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 54:552-558.
- [120] Sinn HP, Kellerhoff NM, Kellerhoff R, Bastert G, Otto HF (1997) Subtypisierung und Prognoseabschätzung beim invasiven lobulären Mammakarzinom. *Pathologe* 18:37-44.
- [121] Sinn HP, Anton HW, Magener A, von Fournier D, Bastert G, Otto HF (1998) Extensive and predominant in situ component in breast carcinoma: their influence on treatment results after breast-conserving therapy. *Eur J Cancer* 34:646-653.
- [122] Sloane JP, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Böcker W, Bussolati G, Connolly CE, De Miguel C, Dervan P, Drijkoningen R, Elston CW, Faverly D, Gad A, Holland R, Jacquemier J, Lacerda M, Lindgren A, Martinez Penuela J, Peterse JL, Rank F, Tsakraklides V, de Wolf C, Zafrani B (1997) Leitlinien für die Pathologie—Anhang zu den Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung beim Mammographiescreening. Bericht der Arbeitsgruppe Pathologie der Europäischen Gemeinschaft. *Pathologe* 18:71-88.
- [123] Sobin LH (1999) Frequently asked questions regarding the application of the TNM classification. *Cancer* 85:1405-1406.
- [124] START (State of the Art Oncology in Europe) (1998) Breast Cancer. <http://www.cancereurope.org/START>.
- [125] Stauch G, Spallek A, Majewski A (1985) Lebenserwartung nach zweizeitiger Mastektomie wegen Karzinom. *Verh Dtsch Ges Pathol* 69:370-375.
- [126] Symmans WF, Weg N, Gross J, Cangiarella JF, Tata M, Mazzo JA, Waisman J (1999) A prospective comparison of stereotaxic fine-needle aspiration versus stereotaxic core needle biopsy for the diagnosis of mammographic abnormalities. *Cancer* 85:1119-1132.
- [127] Tavassoli FA (2000) Pathology of the breast. 2nd ed. Appleton & Lange, Norwalk, CT.
- [128] Taylor I, Mullee MA, Carpenter R, Royle G, McKay CJ, Cross M (1998) The significance of involved tumour bed biopsy following wide local excision of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 24:110-113.
- [129] Tumorzentrum München (1997) Empfehlungen zu ärztlichen Berichten beim Mammakarzinom. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 57:M26-28,41-45,62-66.
- [130] UICC (1997) TNM-Atlas. 4th edn. Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch (eds). Springer, Berlin Heidelberg New York.
- [131] UICC (1997) TNM classification of malignant tumours. 5th edn. Sobin LH, Wittekind Ch (eds). Wiley & Sons, New York.
- [132] UICC (2001) TNM Supplement 2nd ed. Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (eds). John Wiley & Sons, New York.
- [133] UICC (2001) Prognostic factors in cancer. 2nd ed (Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B, Sobin LH, Wittekind Ch, eds). John Wiley & Sons, New York.

- [134] Vachon CM, Cerhan JR, Dierkaut RA, Sellers TA (2001) Investigation of an interaction of alcohol intake and family history on breast cancer risk in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Cancer* 92: 240-248.
- [135] van Diest PJ, Belien JA, Zanstra PE, Wilhelm WW, Baak JP (1994) Integrated decision support system/image archive for histological typing of breast cancer using a relation oriented inference system. *Histopathology* 25:253-259.
- [136] Veronesi U (1986) Malignant breast tumors. In: McKenna RJ, Murphy GP (eds): *Fundamentals of surgical oncology*. McMillan, New York.
- [137] Veronesi U, Farante G, Galimberti V, Greco M, Luini A, Sacchini V, Andreola S, Leoni F, Menard S, Ronco M, et al (1991) Evaluation of resection margins after breast conservative surgery with monoclonal antibodies. *Eur J Surg Oncol* 17:338-341.
- [138] Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F (1990) Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 16:127-133.
- [139] Veronesi U, Marubini E, Del Vecchio M, Manzari A, Andreola S, Greco M, Luini A, Merson M, Saccozzi R, Rilke F, et al (1995) Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 87:19-27.
- [140] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V, Luini A, Zurrada S, Robertson C, Sacchini V, Veronesi P, Orvieto E, De Cicco C, Intra M, Tosi G, Scarpa D (1999) Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 91:368-373.
- [141] Walker RA, Denley H, Dookeran KA (1994) Cathepsin D in breast carcinomas - The role of the stromal cell component. *Oncol Rep* 1:227-231.
- [142] Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, Meli S, Gasparini G (1992) Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84:1875-1887.
- [143] WHO (1981) *Histological typing of breast tumors. International Histological Classification of Tumours*. World Health Organization, Geneva.
- [144] Winzer K-J, Filimonow S, Frohberg H-D, Hamm B, Guski H (1999) Dreidimensionale Mammabiopsie und Chirurgie. *Chirurg* 70:384-393.
- [145] Yarbro JW, Page DL, Fielding LP, Partridge EE, Murphy GP (1999) AJCC prognostic factors consensus conference. *Cancer* 86:2436-2446.
- [146] Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC (1999) Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited. *Am J Epidemiol* 149:93-101.
- [147] Zucali R, Mariani L, Marubini E, Kenda R, Lozza L, Rilke F, Veronesi U (1998) Early breast cancer: evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. *J Clin Oncol* 16:1363-1366.

Weiterführende Literatur

Bässler R (1997) Mamma. In: Remmele W (Hrsg) Pathologie. 2. Aufl. Band 4. Springer, Berlin Heidelberg New York

Blake P, Lambert H, Crawford R (eds) (1998) Gynaecological oncology: A guide to clinical management. Oxford University Press, Oxford

Bland KI, Copeland EW (1998) The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. 2nd ed. WB Saunders. Philadelphia PA

Bonk U (ed.) (2000) Breast cancer. International recommendations for an objective diagnosis. Urban & Fischer, München Jena

Elston CW, Ellis IO (eds.) (1998) The breast. Churchill Livingstone, London

Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellmann S (1996) Diseases of the breast. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia PA

Kreienberg R, Möbus V, Alt D (1998) Management des Mammakarzinoms. Ein Leitfaden für die Praxis. Springer, Berlin Heidelberg New York

Rosen PP (2001) Rosen's breast pathology 2nd ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia PA

Rosen PP (1999) Breast pathology: Diagnosis by needle core biopsy. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia PA

Silva OE, Zurrida S (2000) Breast cancer: A practical guide. Elsevier, Amsterdam

Silverstein MJ (1997) Ductal carcinoma in situ of the breast. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia PA

Sloane JP, Trott PA (2001) Biopsy pathology of the breast. 2nd ed. Arnold, London

Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiender D (Hrsg) (2000) Gynäkologische Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge der bösartigen Genital-Tumoren und des Mammakarzinoms. 6. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York

Tavassoli, FA (2000) Pathology of the Breast. 2nd ed. Appleton & Lange, Stanford CT