

GBG

GERMAN
BREAST
GROUP

GBG STUDY
COORDINATING
CONFERENCE

Contact – StudyCC2023@gbg.de



Zentralpathologie Marburg

- **Vom Probeneingang zum Befund**
- **Interpretation der Histologieberichte**

Paul Jank

paul.jank@uni-marburg.de



Biobank und Zentralpathologie – Die Anfänge

- Aufbau 2004 am Inst. f. Pathologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
- Leitung: Prof. Dr. med. Carsten Denkert
- GeparSixto erste Studie mit
Zentralpathologie



Biobank und Zentralpathologie – Umzug nach Marburg

- 2018 Ruf als W3-Professor an die Philipps-Universität und Chefarztstelle am UKGM Inst. für Pathologie
- 2019 Umzug nach Marburg



Biobank und Zentralpathologie – 2019 Umzug nach Marburg

- 3 Archivschränke
- 1x -80°C Tiefkühler
- 2x +4°C Kühlschränke
- 180 Aktenordner
- 200 Eppendorff-Cup-Boxen
- 30 Umzugskartons
- 79 Objektträger-Kartons



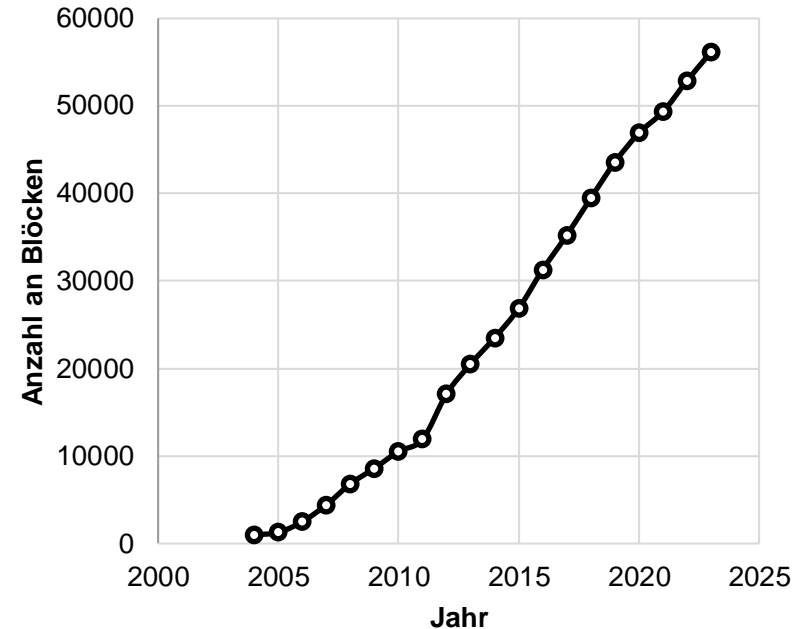
Biobank und Zentralpathologie - wo stehen wir heute?

- Vollständig digitalisierte Biobank
- Teilweise CentraXX
- QR-basiertes Probentracking für FFPE-Blöcke und abgeleitete Proben
- Digitalisierung der gefärbten Präparate

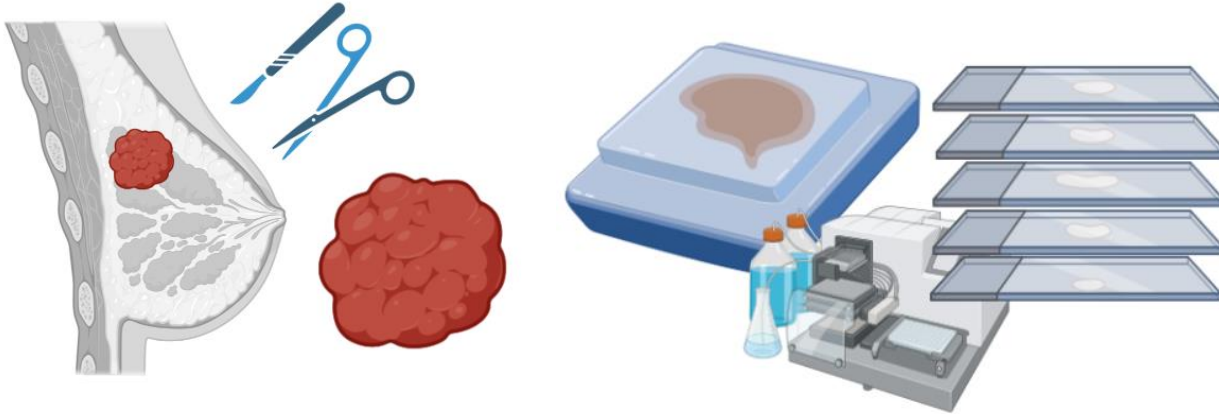


Biobank und Zentralpathologie - wo stehen wir heute?

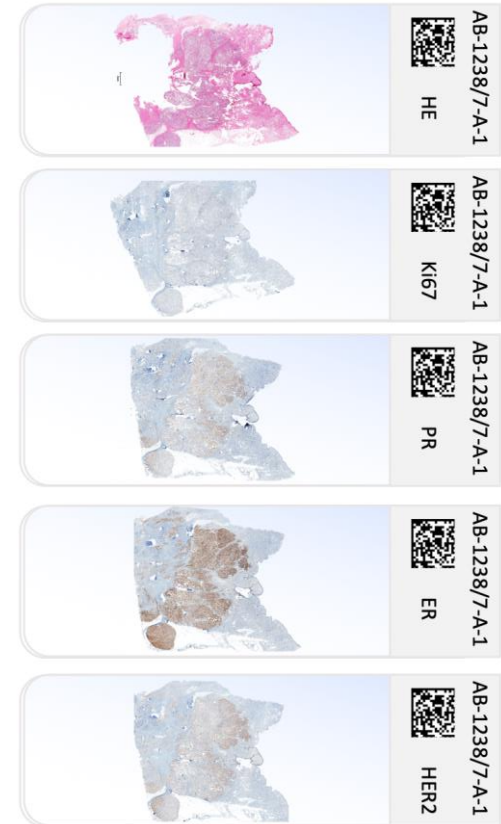
- Biomaterial von über 31.000 Patienten
- Über 56.000 FFPE-Blöcke
- Über 218.000 Objektträger
- rund 90.000 digitalisierte Objektträger



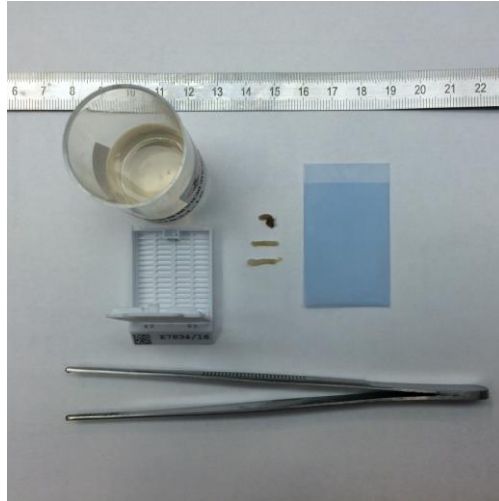
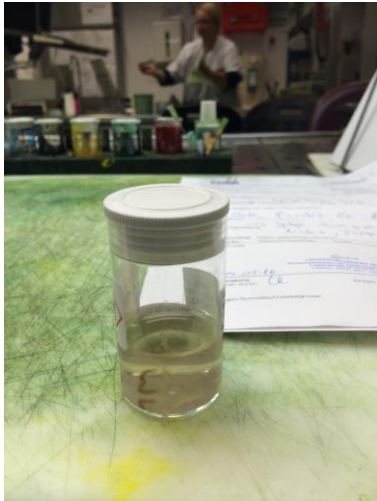
Was machen Patholog:innen in der Mammadiagnostik



- Invasiver Tumor?
- Histologischer Subtyp und Differenzierungsgrad
- Protein-Expression (Therapie-relevante und prognostische Biomarker)



Mammadiagnostik: Fixierung und Einbetten

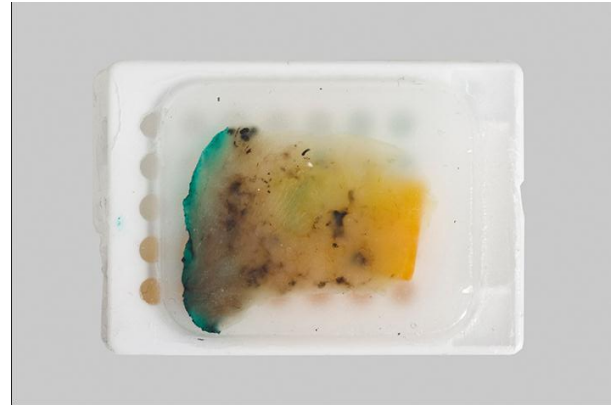


Mammadiagnostik: Tissue-Types (Abnahmezeitpunkte)

Stanze (neoadjuvant)



**OP-Resektat (adjuvant
oder post-neoadjuvant)**



Insitut für Pathologie, Uniklinik Marburg

Abteilungen mit GBG-Bezug

Zentral-pathologie/ Forschungslabor

Paul Jank

Ina Halbig

Marion Kalden

Regina Maxeiner-Walter

Mareike Meier

Viktoria Wischmann

Immun- histologisches Labor

Manuela Gerber

Johanna Grass

Cosima Weinert

Befundung / translationale Forschung

Nadine Frickel

Moritz Gleitsmann

Marvin Görg

Albert Grass

Anne-Sophie
Litmeyer

Sabrina Müller

Maxime Schmitt

Befundung Zentral-pathologie

Carsten Denkert

Moritz Jesinghaus

Corinna Keber

Anette Ramaswamy

Fiona Rodepeter

Marion Roeßler

Susanne von Gerlach

Anika Pehl

Christina Westhoff

Sequenzierung Molekular- pathologie

Laura Frömel

Akira Hattesoht

Tanja Rausch

Marcel Romey

Julia Schreiner

Julia Teply-
Szymanski

Sekretariat

Andrea Hofmann

Tanja Kastorf

Antje Stieber-Jung

Team Translationale Forschung >> Fallannahme, Dokumentation u. Gesamtüberblick

- Bearbeitung aller GBG-Einsendung (laufende klinische Studien, Registerstudien, Rezidiv), Biobanking
- Organisation und Mitarbeit in der Zentralpathologie
- Biomaterial-Aufarbeitung für Forschungsprojekte



Bearbeitung der Einsendungen – was prüfen wir?

- Einsendeschein – Abgleich mit FFPE-Blöcken und Blocknummern
- Lokale Befunde:
 - Einsendung des richtigen Gewebes
 - PatientenID, Pseudonymisiert, Blocknummern
 - Invasives Karzinom, Lateraltät
 - SASCIA: Residualtumor (ypT+), HER2 negativ
 - GeparPiPPa: Hormon-Rezeptor positiv, HER2 positiv

Bearbeitung der Einsendungen: lokale Befunde

Diagnóstico:

X LOCALIZACIÓN Mama Izquierda, Cuadrante Superior Externo / Línea intercuadrántica superior
TIPO HISTOLOGICO DE TUMOR: CARCINOMA INFILTRANTE SIN TIPO ESPECIAL
DISTRIBUCIÓN DEL TUMOR: Único
MEDIDAS DEL TUMOR INFILTRANTE
Verificación microscópica del diámetro mayor: 0,23 (cm)

Résultats :

Témoins interne : présent

Témoins externes : adéquats

Récepteurs d'oestrogène : négatifs (marquage nucléaire très faible dans < 1% des cellules tumorales)

Récepteurs de progestérone : négatifs (absence de marquage)

NOTE : L'interprétation des résultats a été faite selon les recommandations émises par la société Américaine d'oncologie et le Collège Américain de Pathologie (Arch Pathol Lab Med, 2010, 134: E1-E25).

+ MICROBIOPSIES MAMMAIRES À GAUCHE (QIE RAYON 4 H)

Renseignements cliniques communiqués : nodule de 20 mm, ACR5.

Nombre de fragments : 3

Taille des fragments : 12 à 17 mm

Diagnostic :

Carcinome infiltrant de type non spécifique (OMS 2012) classification B5b
Grade III SBR modifié par Elston Ellis (architecture 3, atypies 3, mitoses 2)

Macroscopy:

X Breast Tissue: Right.

Specimen Size: 98x92x40mm (MLxSIxAD) .

Specimen Weight: 130.6g.

With attached skin: No.

Slice containing wire tip: Wire present inferiorly

Bearbeitung der Einsendungen >> interner Laufzettel



LAUFZETTEL

Journal-Nummer
H 18780-23

UNI-LATERAL

PROBENEINGANG/ ANNAHME		Einschlusskriterien: <u>HER2 negativ</u>	
Nachname: SASCIA	Vorname: <u>0598</u> - <u>1719</u>	(Zentrum Nr) - (Patienten-Nr)	
<input checked="" type="checkbox"/> NATIONAL (GBG + Zentrum senden)		<input type="checkbox"/> INTERNATIONAL (GBG senden)	
Datum: <u>7.9.23</u>	Poststempel: <u>6.9.23</u>	oder <input type="checkbox"/> Bote (__ : __ Uhr)	
Externe Histonommer lt. Begleitschein:	<u>WH 22219/23</u>	(Auftrag-No.)	
Externe Histonommer lt. FFPE-Block:	<u>WH23 22219 IC</u>	(Histo-No.)	
<input checked="" type="checkbox"/> Journalnummer im Befund ähnlich mit Block-No. und Einsendeschein			
<input checked="" type="checkbox"/> OP-Resektat (OP)		<input type="checkbox"/> Lymphknoten (LK)	<input type="checkbox"/> Core Biopsie
		<input type="checkbox"/> Rechts	<input checked="" type="checkbox"/> Links
Zusätzliches Material: <input checked="" type="checkbox"/> Core Biopsie <u>GH22 36087</u>			
<input type="checkbox"/> Lymphknoten _____		<input type="checkbox"/> OP Resektat _____	
Notizen ärztliches Personal			
Schneiden	<input checked="" type="checkbox"/> 6x2 µm	<input type="checkbox"/> 1x2 µm	<input type="checkbox"/> 1x2 µm
Färben	<input checked="" type="checkbox"/> HE und Mammapalette (Oestrogen, Progesteron, c-erbB-2/HER2, Ki67)		



LAUFZETTEL

Journal-Nummer H 17526-23

BI-LATERAL

22.08.2023

PROBENEINGANG/ ANNAHME

Einschlusskriterien: HER2 negativ

Nachname: SASCIA

Vorname: 1603 1680
(Zentrum Nr) - (Patienten-Nr)

NATIONAL (FAX an GBG + Zentrum)

INTERNATIONAL (FAX an GBG)

Datum: 22.08.2023

Poststempel: oder Bote 21.8.23
12:25 Uhr

Indikatorläsion: Links

rechts

OP-Resektat Lymphknoten

Core Biopsie

Externe Histonommer lt. Begleitschein:

2330005507 A.8 (Auftrag-No.)

Externe Histonommer lt. FFPE-Block:

2330005507 A.8 (Histo-No.)

Journalnummer im Befund ähnlich mit Block-No. und Einsendeschein

Weiteres Material: Resektat

Lymphknoten

Core Biopsie 2230016196 A.1

non-indikatorläsion: Links

rechts

C2 Immun frei
(M. Gleitsman, i.A. Mel)

OP-Resektat Lymphknoten

Core Biopsie

Externe Histonommer lt. Begleitschein:

2330005489 A.12 (Auftrag-No.)

Externe Histonommer lt. FFPE-Block:

2330005489 A.12 (Histo-No.)

Journalnummer im Befund ähnlich mit Block-No. und Einsendeschein

22.8.23: C2 (2330005489 A.12) Immunfrei: A.2 (2230012439 A.1) voll befundet werden 2330012439 A.1

Weiteres Material: Resektat

Lymphknoten

Core Biopsie

Schneiden

6x2 µm

1x2 µm

1x2 µm

1x2 µm

Färben

HE und Mammapalette (Oestrogen, Progesteron, c-erbB-2/HER2, Ki 67)

Datum:

Her2 SISH/Chr17-SISH

c-erbB-2/HER2 für non-indikatorläsion bei bilateralen CAS

Bearbeitung der Einsendungen >> interner Laufzettel

Bearbeitung der Einsendungen – typische Fallstricke

- Journal- und Blocknummer sind nicht identisch bzw. nicht auf den Befunden zu finden
- Lateralität, Seite, indicator/ non-indicator-Läsion verwechselt
- Lokale Pathologiebefunde fehlen bzw. unvollständig
 - HER2 FISH/SISH bei HER2 IH = 2+ fehlt
- falsche bzw. unvollständige Gewebe-Einsendung
- Befunde für prä- wie auch post-NACT Gewebe
- Tumorfrees Gewebe, zu wenig Gewebe (v.A. bei GeparPiPPa)

Checkliste Einsendungen

1. Proben rechtzeitig verschicken (Postlaufzeit 1 Tag bis 1 Woche – sehr unterschiedlich)
2. Patientennamen, Geburtsdatum, Krankenkasse etc. vollständig schwärzen oder überkleben
 - Auf allen Seiten im Befund
 - Moderne Scanner können Graustufen auflösen und Text darunter sichtbar machen.
3. Korrektes und ausreichendes Gewebe
 1. SASCIA (Residualtumor, LK, prätherapeutische Stanze)
 2. GeparPIPPa (unbehandelte Stanze)
4. Histobefund hinzufügen – mit ER, PR, HER2 Status (ggf. FISH/SISH)
 - Bei HER2 SIS 2+ unbedingt FISH/SISH Befund mitsenden
 - SASCIA: TNM Status post NACT (ypT+)
5. Lokale Histonummer passend zum Block in Medcodes/MARVIN eintragen
 - Medcodes vergleicht die Histonummer aus Zentrum und Zentralpathologie

Bearbeitung der Einsendungen: Anlegen der erforderlichen Untersuchung im LIS

- SASCIA

- HE, ER, PR, HER, Ki67, TROP2
- Bilateral: HER2 für non-Indikatorläsion

- GeparPiPPa

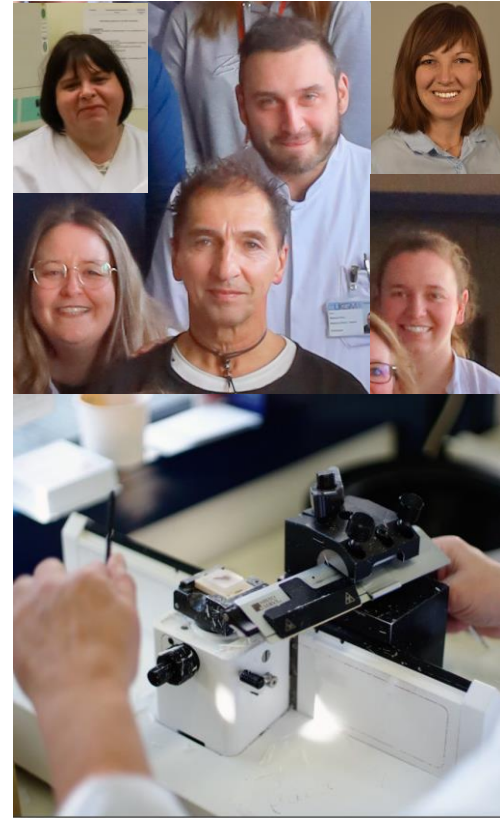
- HE, ER, PR, HER2, Ki67
- NGS Untersuchung

Arztarbeitsplatz - H/2023/018041 - Sascia, 0108-1697 *00.00.0000 (2022 j) - (r
Datei Auftrag Spracherkennung Befundschreibung Ansicht Bildverarbeitung ?
H/2023/018041 - Sascia, 0108-1697 *00.00.0000 (2022 j) - (nicht berechne
Probenerfassung
Profil: Zuschnitt Klein

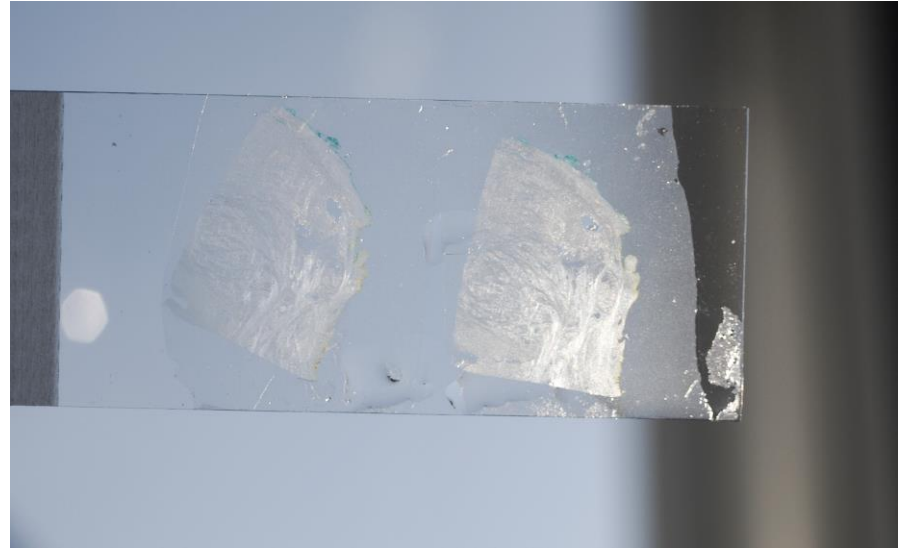
OT-N	Färbung	Labor...	Status	Zufu... scha...	Auswahl drucken...	Neue Färbungen ...	Kommentar
1-C1-I	HE		✓		erneut drucken	neue Färbung	...
1-C1-II	c-erbB-2		✓		drucken	neue Färbung	...
1-C1-III	Ki 67		✓		drucken	neue Färbung	...
1-C1-IV	Östrogen		✓		drucken	neue Färbung	...
1-C1-V	Progesteron		✓		drucken	neue Färbung	...
1-C1-VI	TROP2		✓		erneut drucken	neue Färbung	...

Team Immunhistologie

- Schneiden der Gewebeproben
- Färben der Objektträger
- Fallverteilung an das ärztliche Team



Team Immunhistologie: Herstellen der Präparate

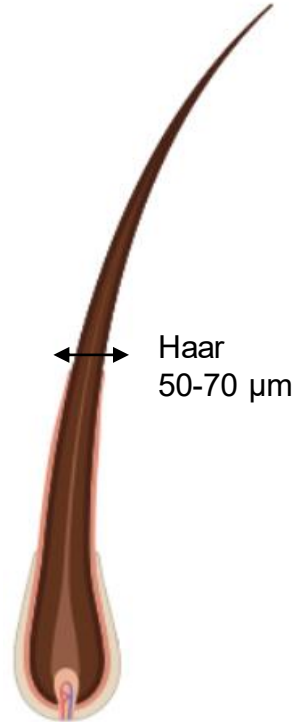


Team Immunhistologie: Herstellen der Präparate

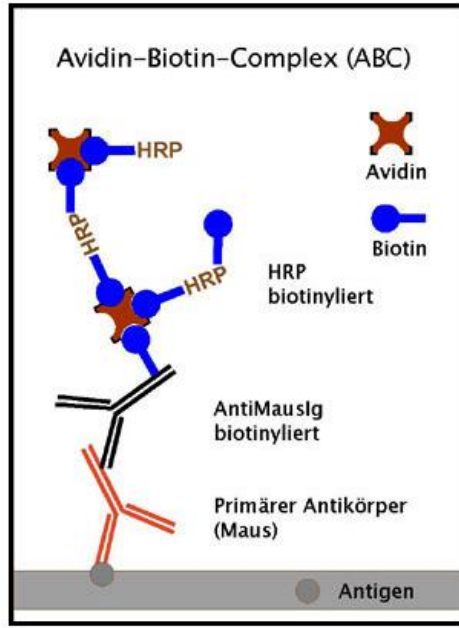
Größenvergleich

- 1 μm = 1 Tausendstel mm

Sandkorn*



Team Immunhistologie: Biomarker



- **ER** Östrogen-Rezeptor
- **PR** Progesteron-Rezeptor
- **HER2** Wachstumsfaktor
- **Ki67** Proliferationsmarker

- **TROP2** (Sascia-Studie)

Team Molekularpathologie (GeparPiPPa, AMICA, PADMA)

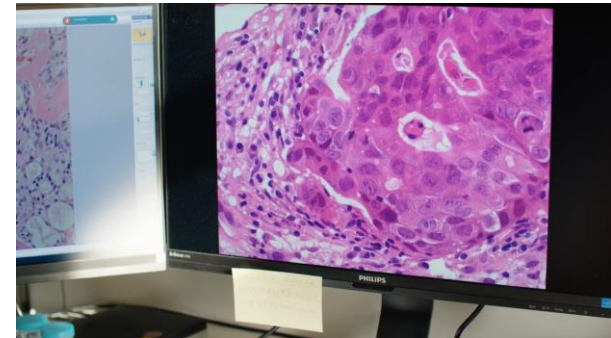
- Sequenzierung in GeparPiPPa und Studien mit molekularem Screening (AMICA, PADMA)
- Next-generation Sequencing (NGS)
- Variantendetektion und Klassifikation

- GeparPiPPa: pathogene PIK3CA Mutation



Ärztliches Team – Befundung

- Was wird beurteilt
 - Tumorausdehnung, Anteil DCIS, histologischer Subtyp
 - Differenzierung (Grading)
 - Mitosen
 - Immuninfiltration
 - Biomarker

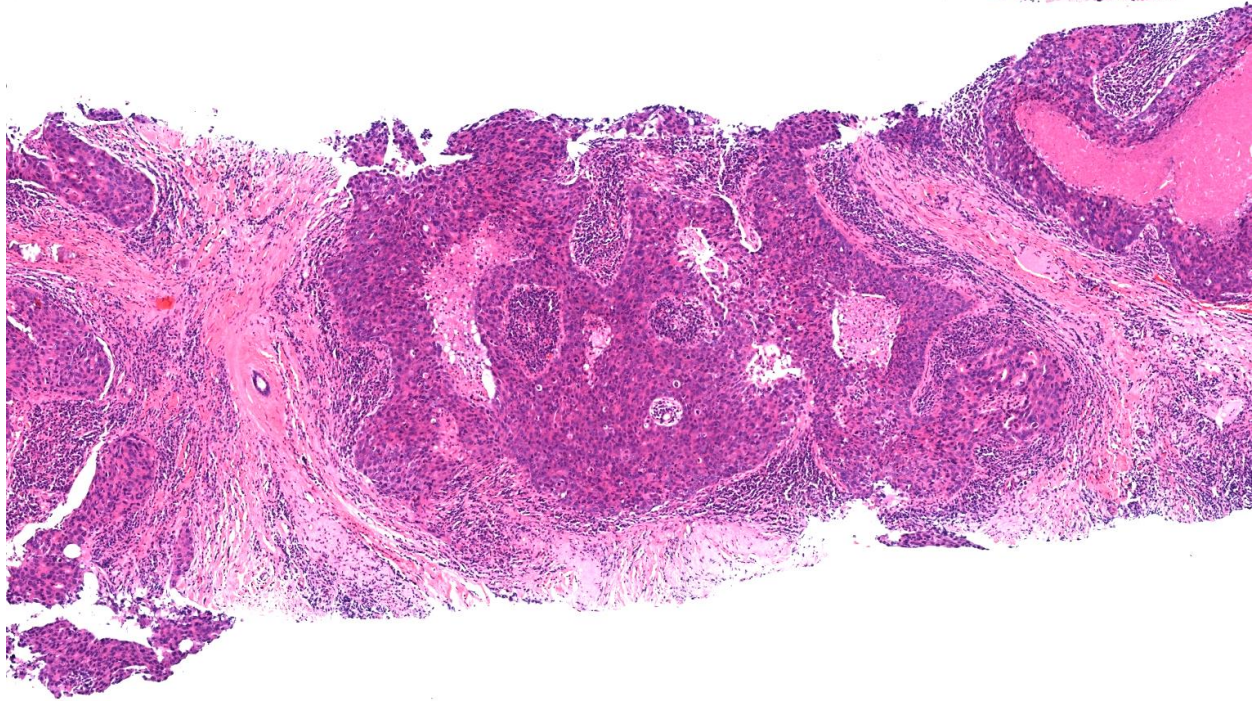


Mammadiagnostik: H&E Übersichtsfärbung

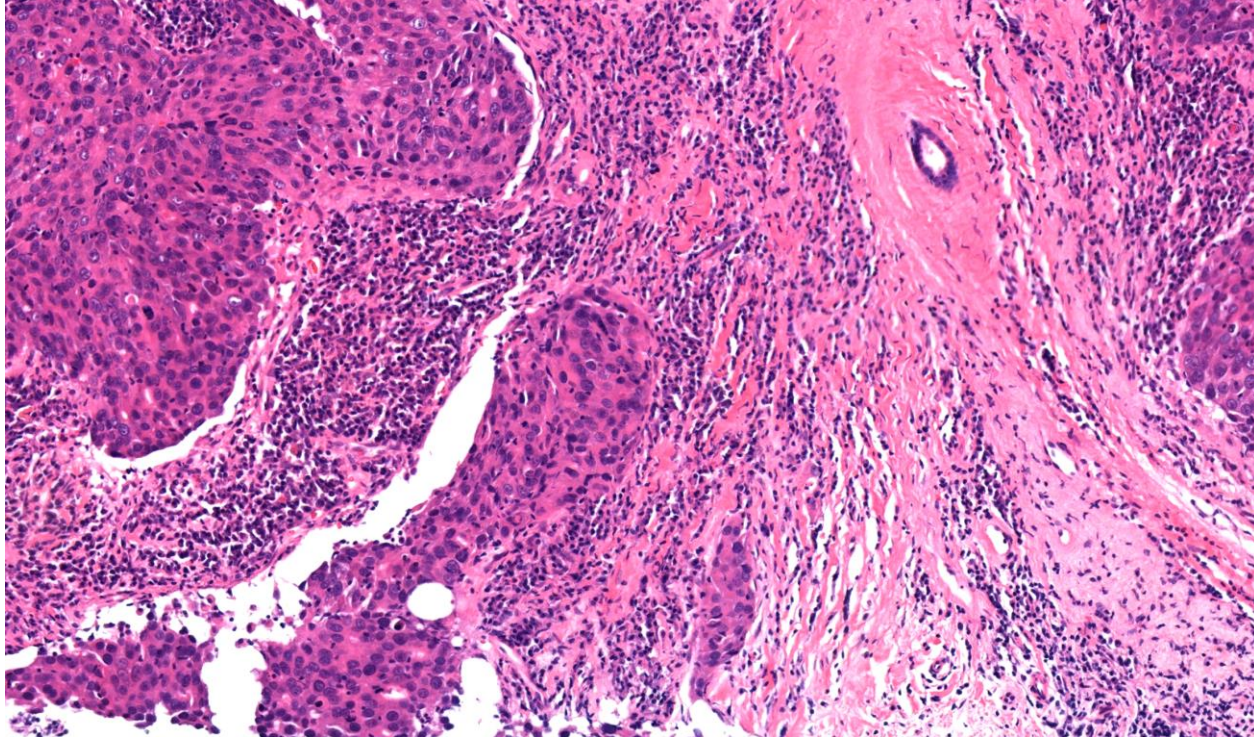
- **Hämatoxylin** färbt saure Strukturen an (z.B. DNA)
- **Eosin** färbt basische Strukturen (z.B. Bindegewebe)



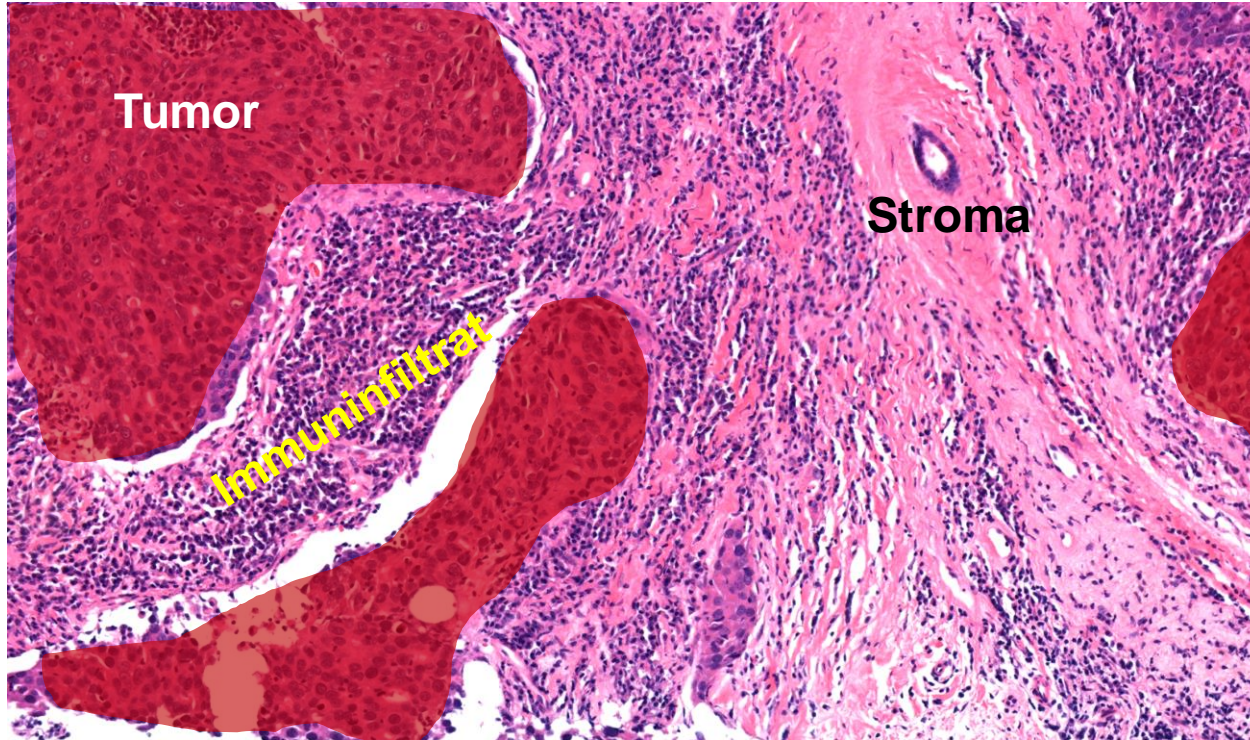
Mammadiagnostik: H&E Übersichtsfärbung



Mammadiagnostik: H&E Übersichtsfärbung



Mammadiagnostik: H&E Übersichtsfärbung



Mammadiagnostik: Biomarker-Färbungen

SASCIA



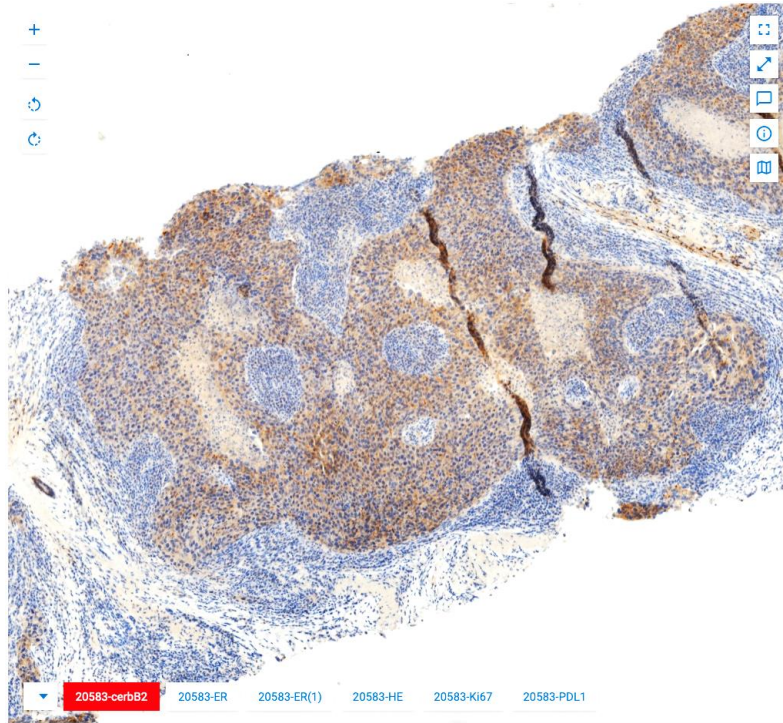
HE ER PR HER2 Ki67 TROP2

GeparPiPPa



HE ER PR HER2 Ki67 HE für NGS

Mammadiagnostik: Biomarker-Färbungen



Zentralpathologischer Befund

- **Biomaterial** (eingesandtes Material, Blocknummer, Lateralität, Indikatorläsion)
- **Mikroskopie** (Tumorart, Ausdehnung, Proliferation, in-situ Anteil)
- **Diagnose** (HR und HER2 Status, TILs)
- **Konkordanz** (hinsichtlich Einschlusskriterien des Tumorgewebes)

Befund Pathologie

Name, Vorname: Scasia, 0936-1466	Auftragsnummer: H/23/010825
Geb.datum: 00.00.0000	Eingangsdatum: 26.05.2023
PID:	Ausgangsdatum: 30.05.2023
Fallnummer:	Geschlecht: unbekannt

Material / Lokalisation:

Makroskopischer Befund:

Central histopathological analysis for the SASCIA trial

Dear colleague,
we have received sample(s) for the SASCIA trial.

Biomaterial

Unilateral disease: (journal number: 23B0001598 A34)
post-neoadjuvant surgical specimen

Mikroskopischer Befund:

Indicator lesion:
H&E staining shows an invasive carcinoma.
Tumor type: NST
Tumor area: 10 % (ratio tumor tissue area to surgical tissue area on slide, in percent)
Ki67: 10 positive tumor cells, 150 tumor cells in total
DCIS: 30 % of tumor area (DCIS intermediate grade)
Other relevant findings: none

Diagnose:

Indicator lesion:
Invasive breast carcinoma.
Hormone receptor status: ER: 90 % (Intensity: strong), PR: 80 % (Intensity: strong), HER2-status: 1H + (SISH not done)

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Site der Gesellschaft: Gießen
Anlageort: Gießen HRB 6384
www.ukgm.de

Geschäftsführung
Dr. Gunther K. Weiß (Vors.)
Prof. Dr. Werner Sieger (stv. Vors.)
Dr. Sylvia Heilm
Dr. Christiane Henck-Kneip
Prof. Dr. Uwe Wegner

Aufsichtsarbeitsvorbereiter
Prof. Dr. Tobias Kallenbach

Seite 1 von 2

Fortsetzung Befund: H/23/010825 Patient: Scasia, 0936-1466, * 00.00.0000

Proliferation rate (Ki67): 7 %
Stromal lymphocytes: 5 %

Comment

The central pathological examination is concordant with the previous local assessment. We ask you to forward this report to your local pathologist for information.

With best regards,

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Carsten Denkert
(Institutsdirektor)

Anika Pehl
(Oberärztin)

Moritz Gleitsmann
(Assistenzarzt)

Zentralpathologischer Befund: Biomaterial

Unilateral disease: (journal number: NN)

post-neoadjuvant surgical specimen

post-neoadjuvant surgical lymph (*post-NACT surgical breast specimen was tumor free/ not available*)

pre-neoadjuvant core biopsy (*post-NACT surgical breast and lymph node specimen were tumor free/ not available*)

Bilateral disease:

Indicator lesion: left/right (journal number: NN)

post-neoadjuvant surgical specimen

post-neoadjuvant surgical lymph node (*post-NACT surgical breast specimen was tumor free/ not available*)

pre-neoadjuvant core biopsy (*post-NACT surgical breast and lymph node specimen were tumor free/ not available*)

Non-indicator lesion: left/right (journal number: NN, only for HER2)

post-neoadjuvant surgical specimen

post-neoadjuvant surgical lymph node (*post-NACT surgical breast specimen was tumor free/ not available*)

pre-neoadjuvant core biopsy (*post-NACT surgical breast and lymph node specimen were tumor free/ not available*)

Zentralpathologischer Befund: Mikroskopie

Indicator lesion:

H&E staining shows an invasive carcinoma.

Tumor type: NN

Tumor area: NN % (ratio tumor tissue area to surgical tissue area on slide, in percent)

Ki67: NN positive tumor cells, NN tumor cells in total

DCIS NN % of tumor area (DCIS grade NN)

Other relevant findings: none

Zentralpathologischer Befund: Tumortyp

	NST	ILC
Prävalenz	70-80%	10-15%
Wachstumsmuster	solide	diskohäsiv
T-Stadium bei ED (T3-4)	4%	14%
Differenzierung (G1-2)	70%	90%
Mutationsprofil	AKT/ PIK3CA	CDH1 (E-Cadherin)
10-Jahres-Prognose	Bessere Krankheitsfreies Überleben im Vgl. zu ILC	30% Metastasierung nach 10-Jahren

Oesterreich et al. 2022

Zentralpathologischer Befund: Diagnose

Diagnosis

Indicator lesion:

Invasive breast carcinoma.

Hormone receptor status: ER NN % (Intensity: NN), PR: NN % (Intensity: NN) HER2-status:

IH NN (SISH NN)

Proliferation rate (Ki67): NN %

Stromal lymphocytes: NN %

Non-Indicator lesion:

HER2-status: IH NN (SISH NN)

Zentralpathologischer Befund: Rezeptor-Status

- Auswertung nach aktuellen ASCO/CAP Guidelines
- Östrogen- und Progesteron-Rezeptor
 - HR positiv ab $\geq 1\%$ gefärbte Tumorzellen (ER oder PR)
- HER2
 - HER2 positiv ab SIS 3+ oder SIS 2+ mit positiver FISH/SISH

Zentralpathologischer Befund: SASCIA Hormon-Rezeptoren und CPS-EG

Klinisches Stadium (prä-NACT; AJCC)		Pathologisches Stadium (post-NACT; AJCC)		Tumor-Marker (Biopsie prä-NACT)	
I	0	0	0	ER-negativ*	1
IIA	0	I	0	Kerngrad 3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

CPS+EG-Score (0–6) = Scorewerte prätherapeutisches klinisches Stadium (CS) + pathologisches Stadium post-NACT (PS) + ER-Status (E) + Kerngrad (G)

*ER-positiv: > 10% ER-positive Tumorzellen

SASCIA inclusion criteria: **CPS+EG score of ≥ 3 or 2/ypN+**

Zentralpathologischer Befund: SASCIA Hormon-Rezeptoren und CPS-EG

Klinisches Stadium (prä-NACT; AJCC)		Pathologisches Stadium (post-NACT; AJCC)		Tumor-Marker (Biopsie prä-NACT)	
I	0	0	0	ER-negativ*	1
IIA	0	I	0	Kerngrad 3	1
IIB	1	IIA	1		
IIIA	1	IIB	1		
IIIB	2	IIIA	1		
IIIC	2	IIIB	1		
		IIIC	2		

CPS+EG-Score (0-6) = Scorewerte prätherapeutisches klinisches Stadium (CS) + pathologisches Stadium post-NACT (PS) + ER-Status (E) + Kerngrad (G)

*ER-positiv: > 10% ER-positive Tumorzellen

SASCIA inclusion criteria: **CPS+EG score of ≥ 3 or 2/ypN+**

Zentralpathologischer Befund: Konkordanz/ Diskordanz zum lokalen Befund

- The central pathological examination is **concordant** with the previous local assessment. We ask you to forward this report to your local pathologist for information.

Zentralpathologischer Befund: Konkordanz/ Diskordanz zum lokalen Befund

The central pathological examination **does not match** with the external assessment regarding the **ER status**. Differences between pathology assessments can have different causes and can also be **caused by tumor heterogeneity**.

Please notice that this central assessment was anonymized and was created exclusively for inclusion in the clinical study. Outside of the clinical study, patients should not be denied any therapy that would be possible based on the local pathology assessment. Therefore, the clinical consequences of treatment outside of the study should be discussed with your local pathologist. For this purpose, anonymization should be removed at your center. We therefore ask you to forward the findings to your local pathologist for information after the anonymization has been removed. Do not hesitate to contact us in case of further questions or comments.

Nach Ende der klinischen Studie...

- Freigabe des Biomaterials für translationale Forschungsprojekte
- Evaluierung prädiktiver und prognostischer Biomarker



Herzlichen Dank für die Zusammenarbeit und Viele Grüße vom Institut für Pathologie der Uniklinik Marburg



Thank you for your attention

Questions?

We would like to thank all patients, clinicians, study coordinators, study nurses, scientists and pathologists participating in the clinical studies and the biomaterial collection.



Microbiota against cancer
International research program

