



WELKOM!
UIMC 4

PROGRAMMA

15:40-15:55

Inloggen en ontvangst

15:55-16:00 Welkom en opening

Celien Vreuls, patholoog UMC Utrecht

Deel I - Metastasen in de mamma - Celien Vreuls

16:00-16:45 Presentatie

16:45-17:30 Coupe sessie

Pauze 17:30-18:30

Deel II - Lobulaire carcinomen familie - Mirthe de Boer

18:30-19:15 Presentatie

19:15-20:00 Coupe sessie

20:00

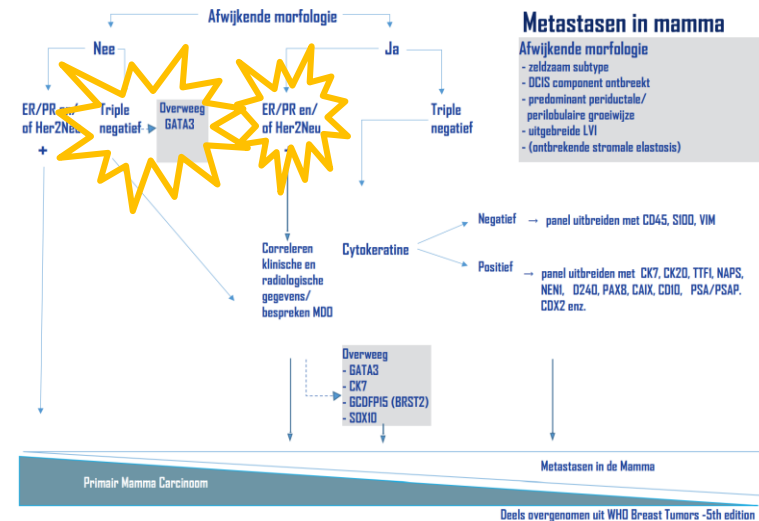
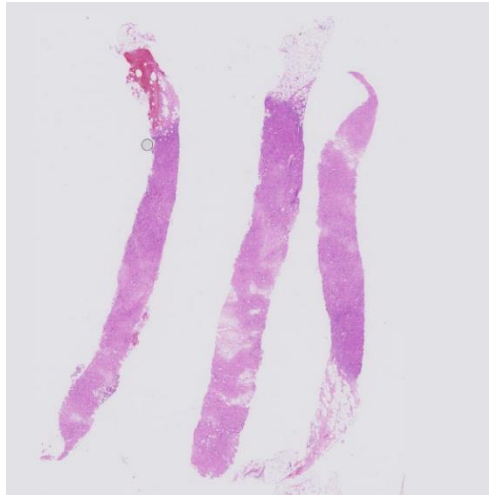
Afsluiting



Metastasen in de mamma

Celien Vreuls

Inhoud



"HE ALSO BARKS, MEOWS AND MAKES NOISES LIKE A HAMSTER."

- Welke **immuunhistochemische** kleuringen kun je doen?
- **Differentiaal diagnose** primair vs metastase
Neuroendocriene tumor
Neuroendocrien carcinoom
- De mimicker...
- **Casuïstiek**



Feiten

- 2% van alle neoplasieën in de mamma (6% bij obductie)
- 1:6 (man: vrouw)
- Leeftijd variërend tussen 12 en 90 jaar (gemiddeld 48 jaar)
- Interval tussen initiële diagnose en metastase tussen de 1 maand en 15 jaar (gemiddeld 32 maanden)
- Geïsoleerde metastasen naar de mamma zijn zeldzaam



Table 10.1 Frequency of extramammary metastasis to the breast by site of origin^a

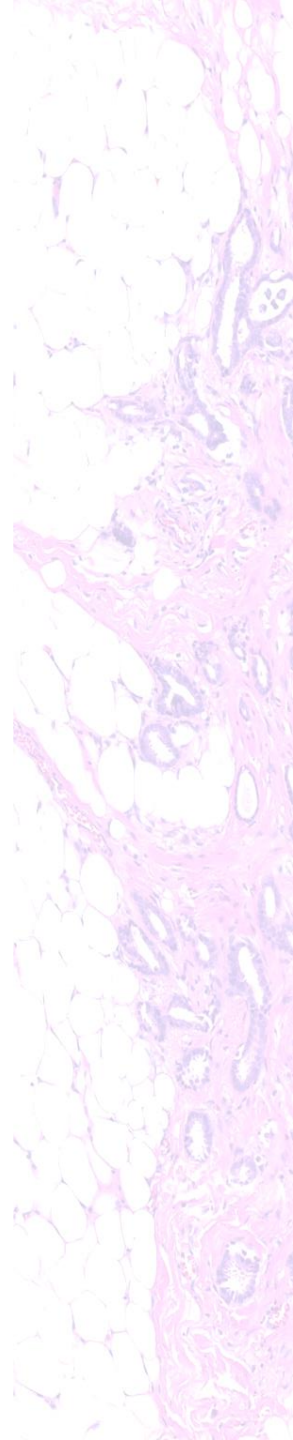
Site of metastatic origin ^a (<i>n</i> = 678) [1–4, 11, 15, 20]	% frequency
Skin	28
Pulmonary	24
Gynecological	17
Genitourinary	12
Gastrointestinal	10
Soft tissue	5
Head and neck	4
Other	<1

^aExcluding hematopoietic tumors

Table 10.2 Frequency of extramammary metastasis to the breast by tumor type^a

Type of metastatic disease ^a (<i>n</i> = 707) [1–4, 11, 15, 20]	% frequency (carcinoma)	% frequency (all metastasis)
Carcinoma (<i>n</i> = 398)		56
Pulmonary	28	16
Gynecological	28	15
Genitourinary	21	12
Gastrointestinal	16	9
Head and Neck	7	4
Other carcinoma	<1	<1
Melanoma		27
Neuroendocrine		10
Sarcoma		7
Other non-carcinoma		<1

^aExcluding hematopoietic tumors



Wat kan opvallen in de klinische gegevens en lichamelijk onderzoek?

- Een metastase groeit vaak snel
- Mobiel (dd fibroadenoom)
- Tumor is oppervlakkig gelegen
- Meestal geen connectie met de huid
- Geïsoleerde metastasen naar de mamma zijn zeldzaam

Axilla

- Axillaire tumor zonder laesie in de mamma
- Metastasen verder dan de axilla, zonder lymfklier metastase

TABLE I. Clinical Characteristics of Patients With Metastatic Lesions From Extramammary Neoplasms (Total n = 33)

Mean age	46 (25–76)
Male/female	3/30
Mean time from diagnosis to breast metastasis (in months)	13.9
History of primary extramammary carcinoma	
Known history	24
Unknown history	9
Presenting symptom(s) of the breast metastatic lesions	
Palpable mass	20
Found during work-up for other primary cancer	5
Inflammatory breast symptoms (redness, pain, edema)	5
Found during follow-up of known primary carcinoma	3
Presence of other metastases	
Breast only	3
Cases of other metastases before breast metastasis	25
Simultaneous other metastases	5



Wat kan opvallen in de radiologie?

- Rond, scherp- tot matig scherp begrensde laesie
- Solitair, maar multiple kan ook
- Geen calcificaties

TABLE II. Radiologic Findings of Metastatic Lesions From Extramammary Neoplasms (Total n = 30)*

Location	
Right/left/both	7/20/3
Quadrant	
Inner	
Upper	2
Lower	1
Outer	
Upper	8
Mid	4
Lower	4
Subareolar	2
Diffuse/multiple	7/2
Multiplicity	
Single lesion	21
Multiple lesions	
Unilateral	6
Bilateral	3
<u>Presence of calcification^a</u>	
Yes	4 ^b
No	18
Presence of enlarged axillary lymph node	
Yes	13
No	17

*Three patients did not have radiologic imaging done because definitive pathologic diagnoses of breast metastases had already been established.

^aEight patients who did not undergo mammography were excluded.

^bOne hepatocellular carcinoma, one ovarian cancer, two gastric carcinomas.

Lokalisatie : 1x histologische biopsie (Bij rechter mamma) 28.02.2018 11:01

Klinische diagnose: Amplifend NPT test. Bij whole body
niet laesie met diffuse reflectie rechter mamma.
echografisch ziet uit als fibroadenoom.
1x histologisch uit getoetste in de kans

Bijzondere vragen: Fibroadenoom?

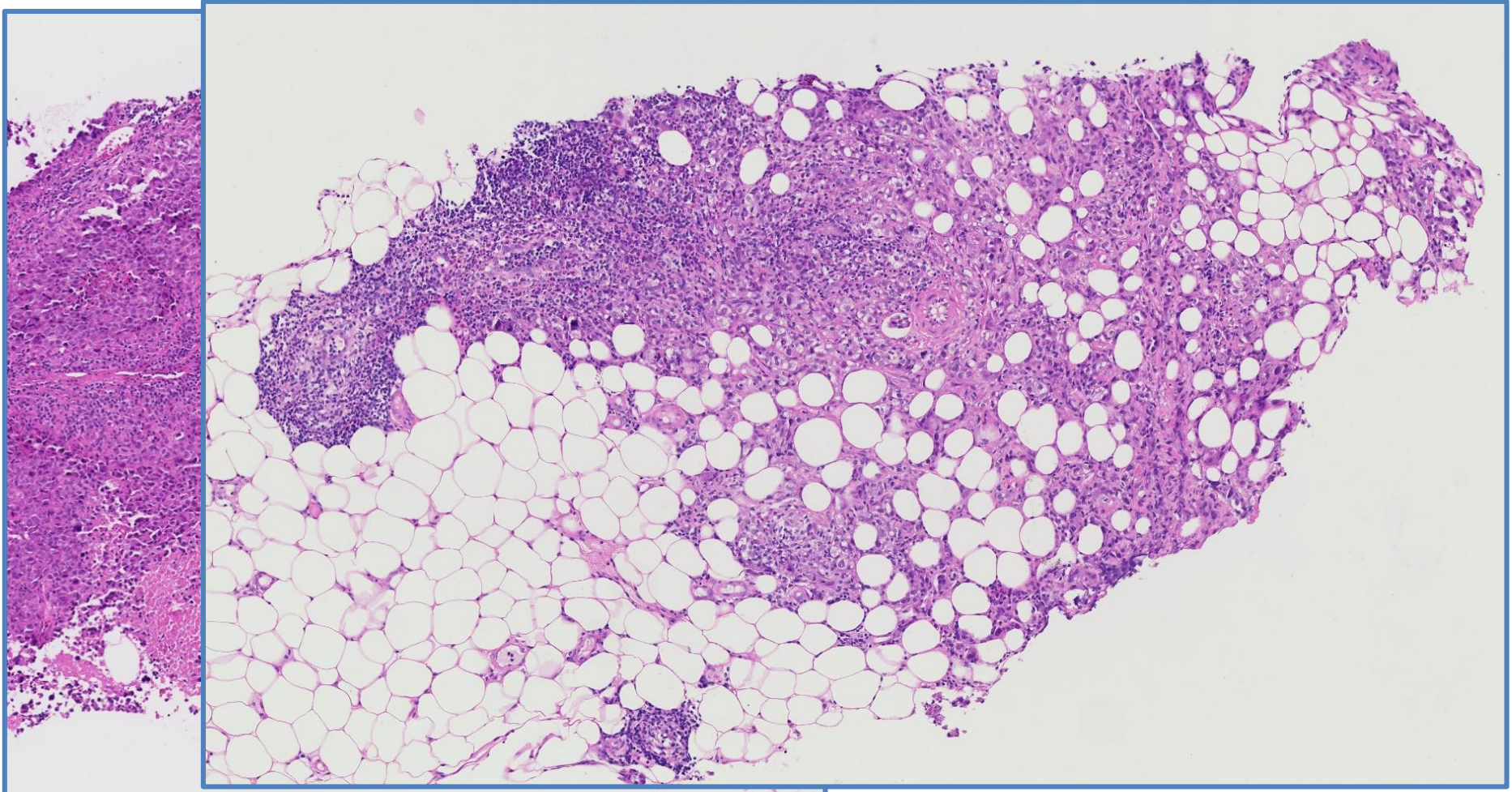
O Bestraald O cytostatica O andere relevante therapie: O Besmet:

Pathologisch onderzoek:



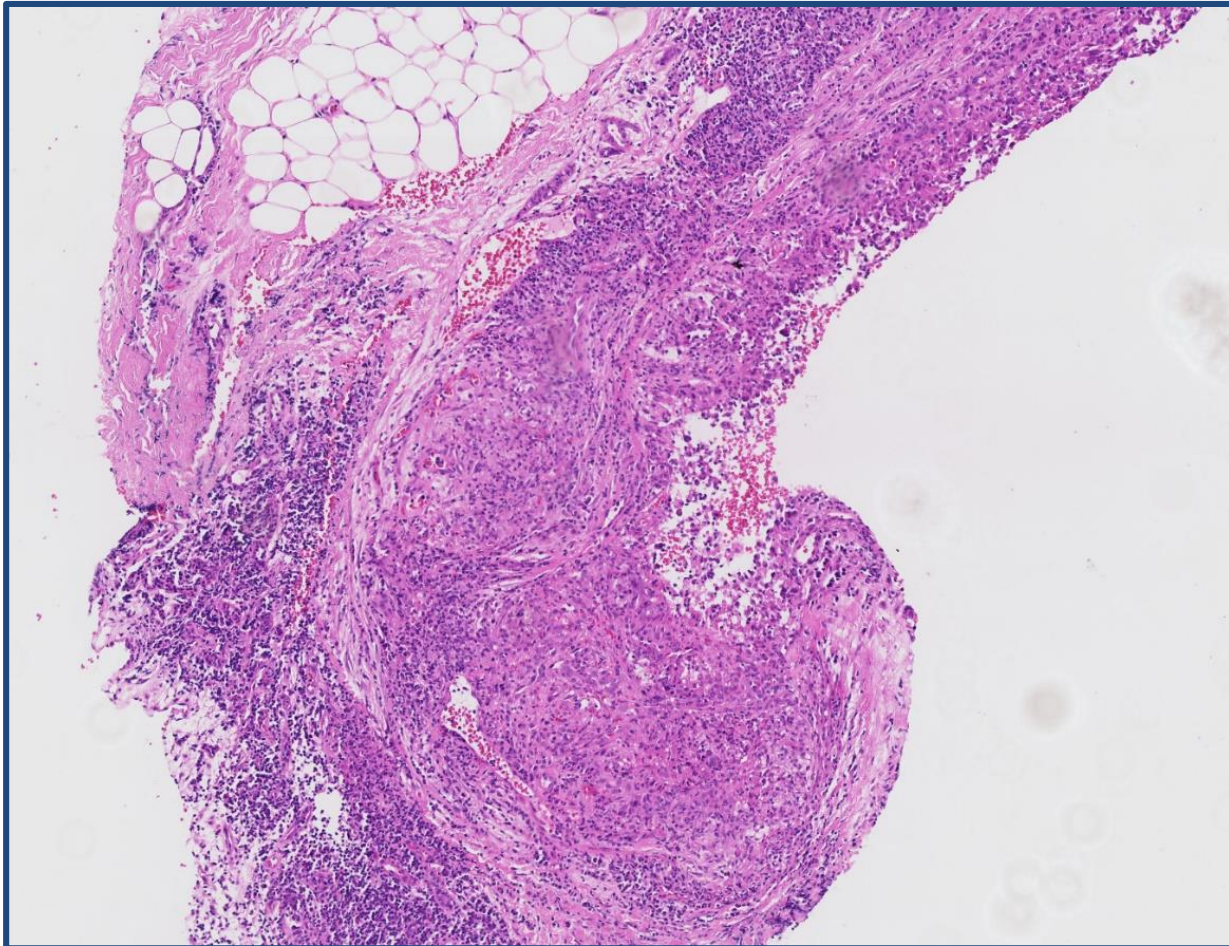
Wat kan opvallen in de histologie?

- Scherpbegrensde laesie omgeven door niet-afwijkend mammaparenchym



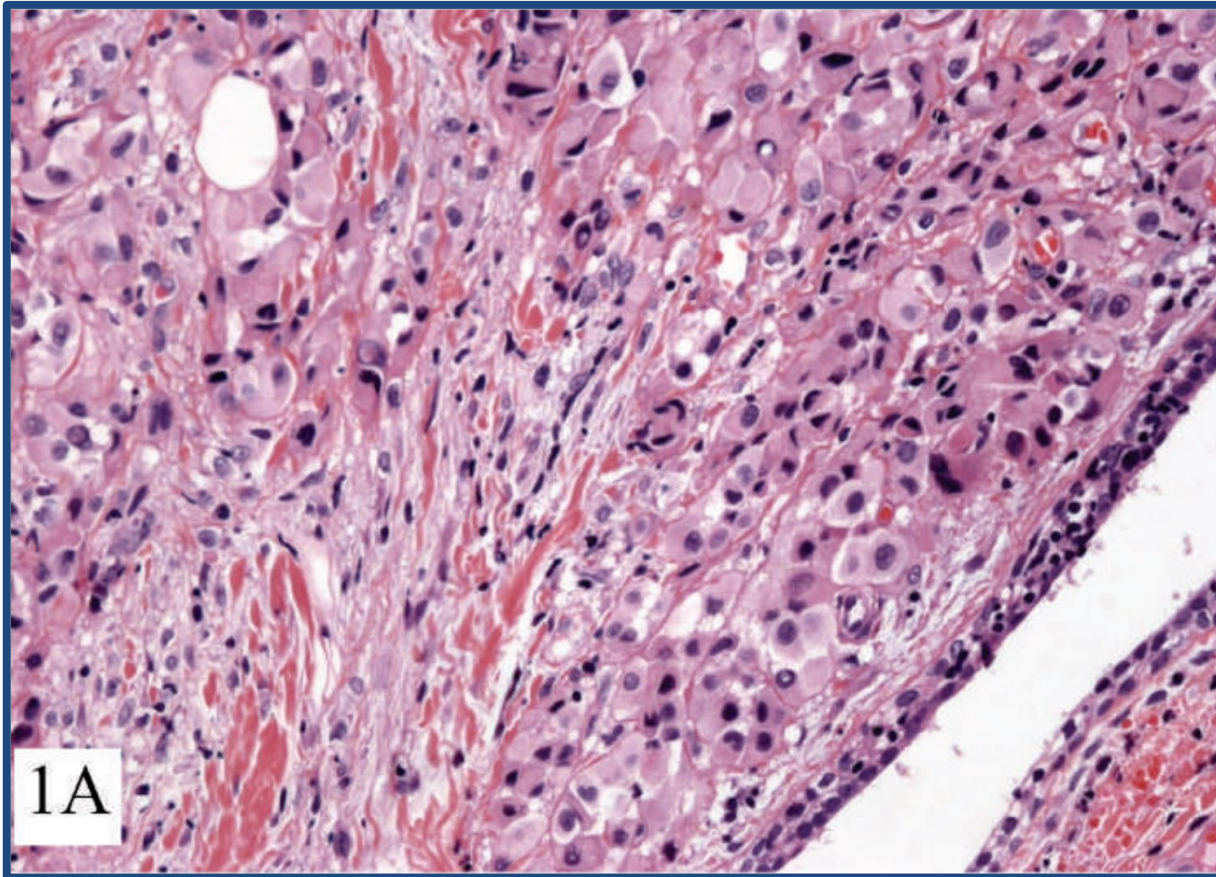
Wat kan opvallen in de histologie?

- DCIS ontbreekt



Wat kan opvallen in de histologie?

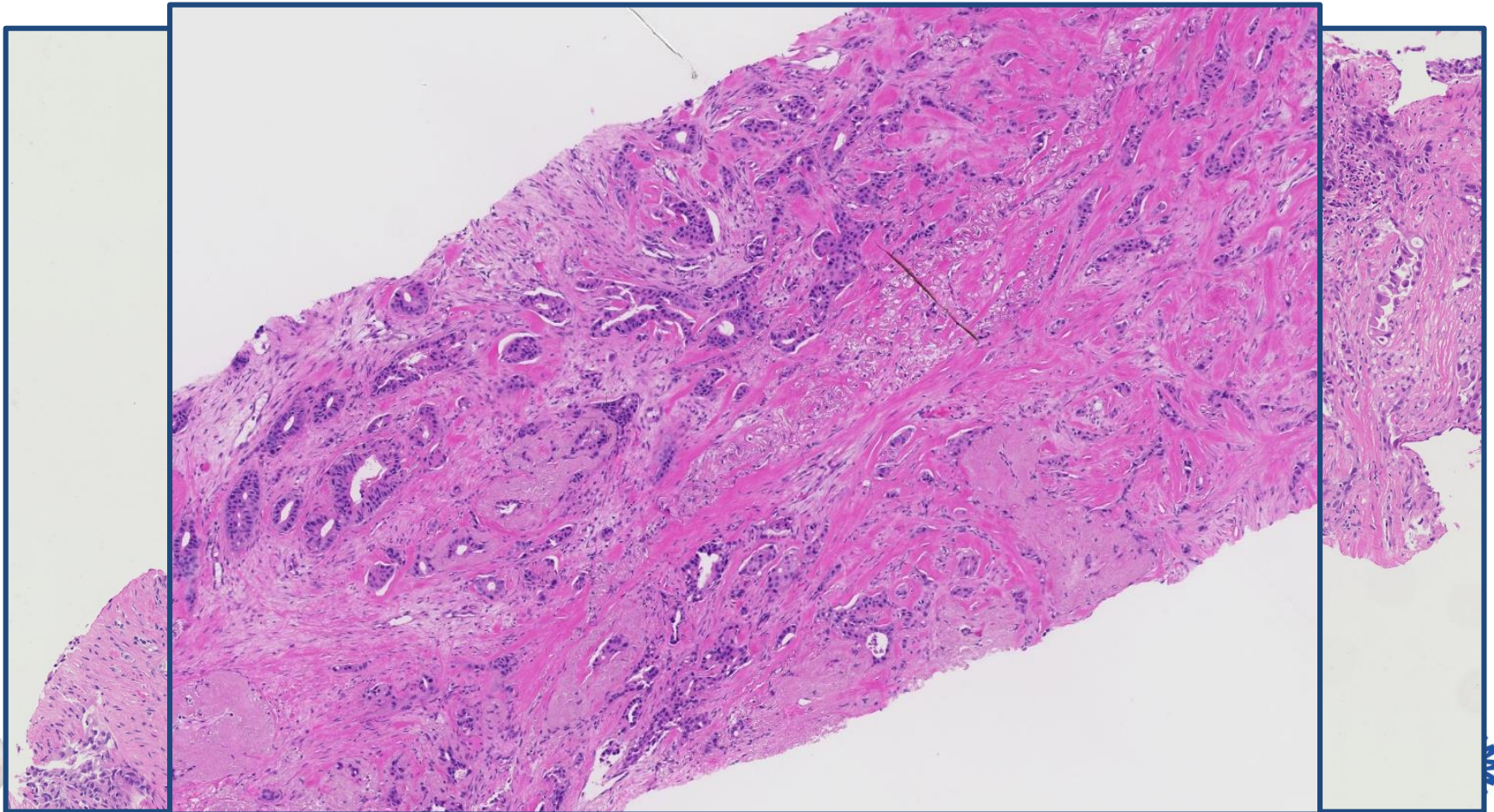
- Predominante periductulaire en perilobulaire groeiwijze



* Metastatic Melanoma Presenting as an Isolated Breast Tumor A Study of 20 Cases With Emphasis on Several Primary Mimickers; Bacchi et al. Arch Pathol Lab Med—Vol 137, January 2013

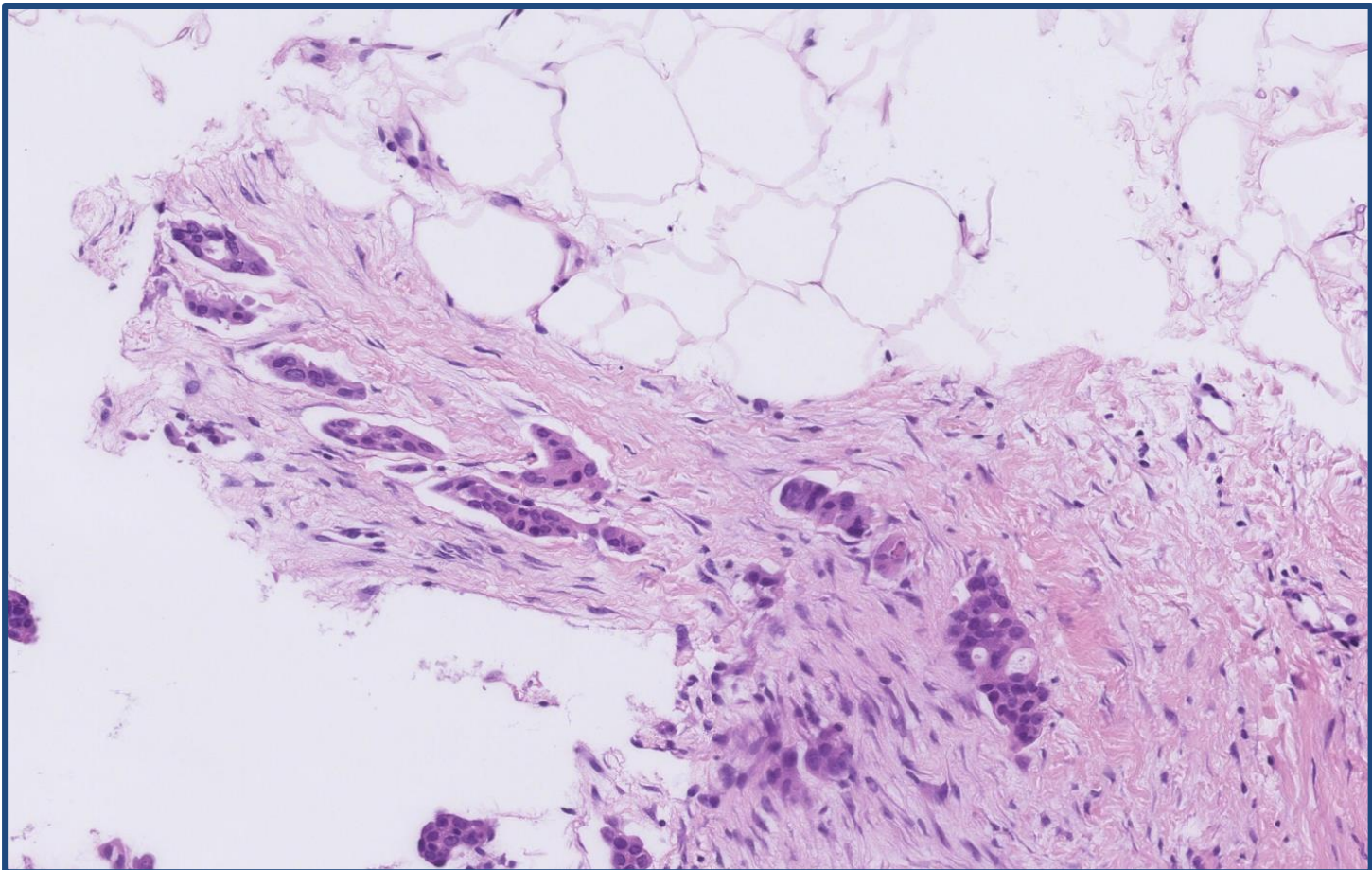
Wat kan opvallen in de histologie?

- Stromale elastosis ontbreekt



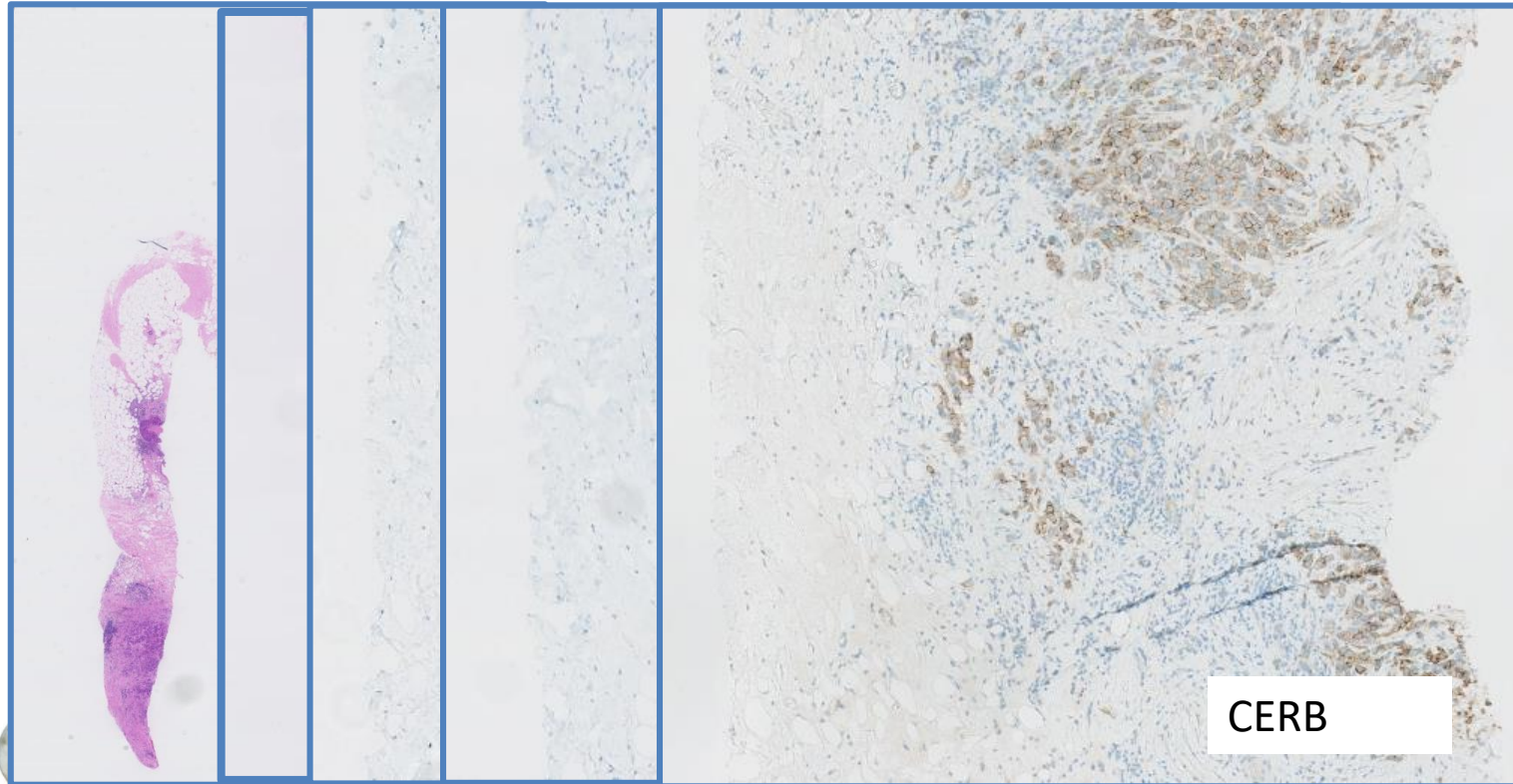
Wat kan opvallen in de histologie?

- Uitgesproken lymfovasculaire invasie (87%)



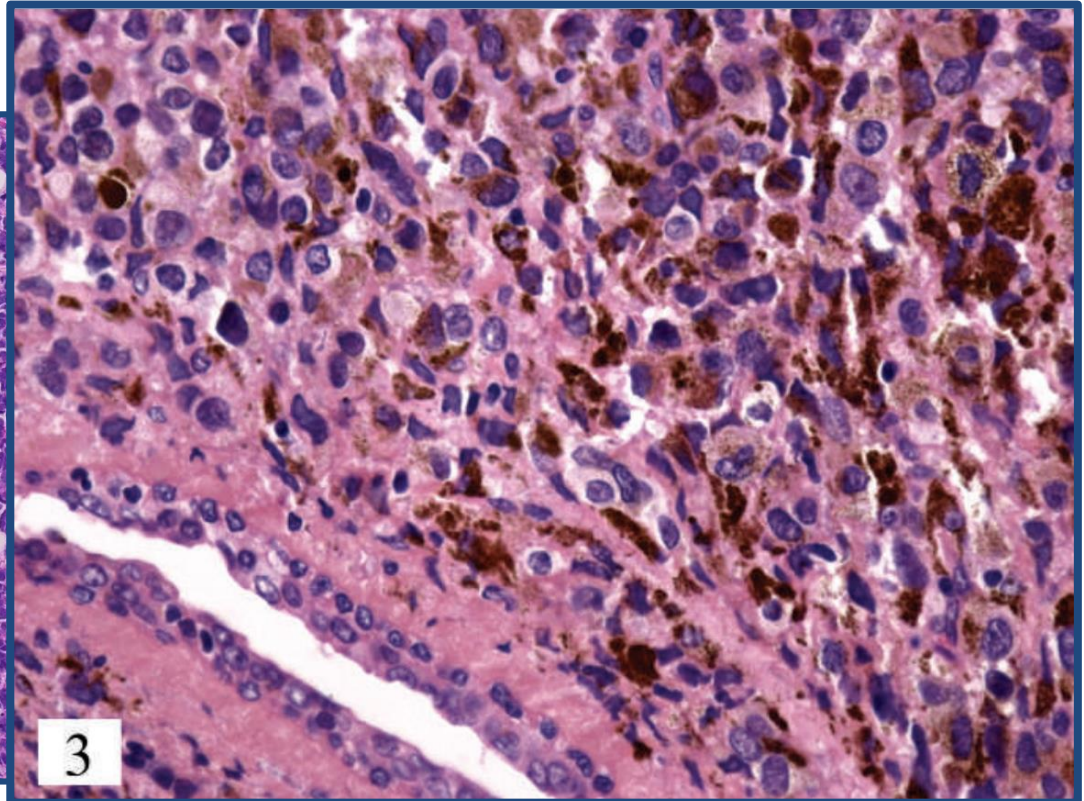
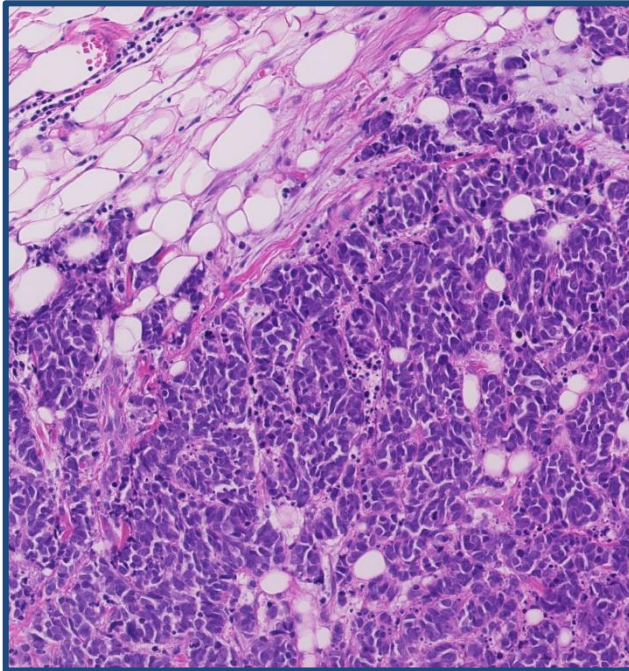
Wat kan opvallen in de histologie?

- Receptor-profiel past niet bij de graad
- In theorie alle triple-negatieve tumoren



Wat kan opvallen in de histologie?

- Alle histologie die atypisch is voor een primair mammacarcinoom, denk aan pigment, intranucleaire inclusies, neuroendocriene kenmerken, papillaire formaties, clearcel-kenmerken, enz.



* Metastatic Melanoma Presenting as an Isolated Breast Tumor A Study of 20 Cases With Emphasis on Several Primary Mimickers; Bacchi et al. Arch Pathol Lab Med—Vol 137, January 2013

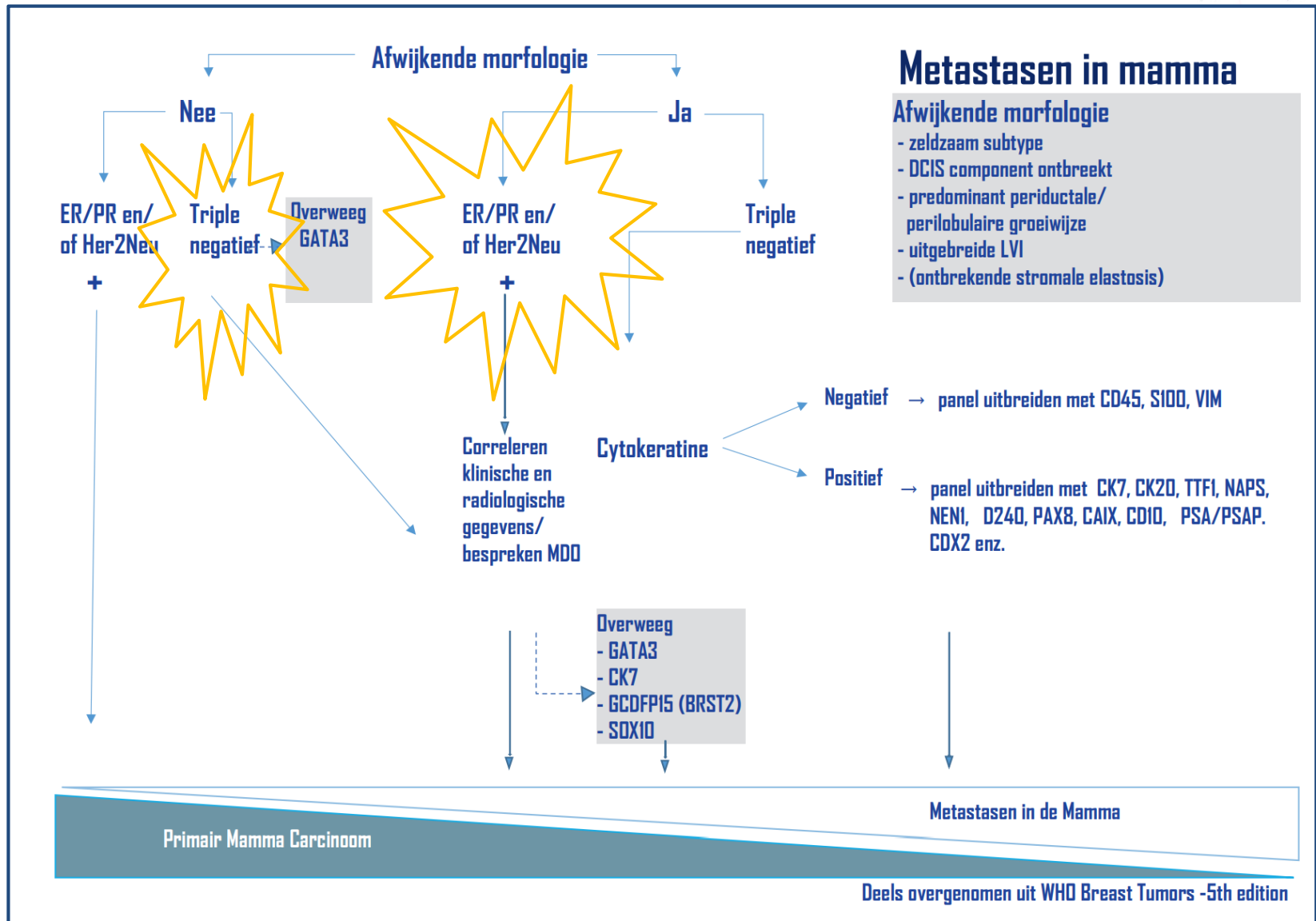
Wat kan opvallen in de histologie?



2/3^{de} heeft een van bovenstaande kenmerken waardoor je een metastase kunt overwegen, bij de overige 1/3^{de} is de voorgeschiedenis belangrijk...

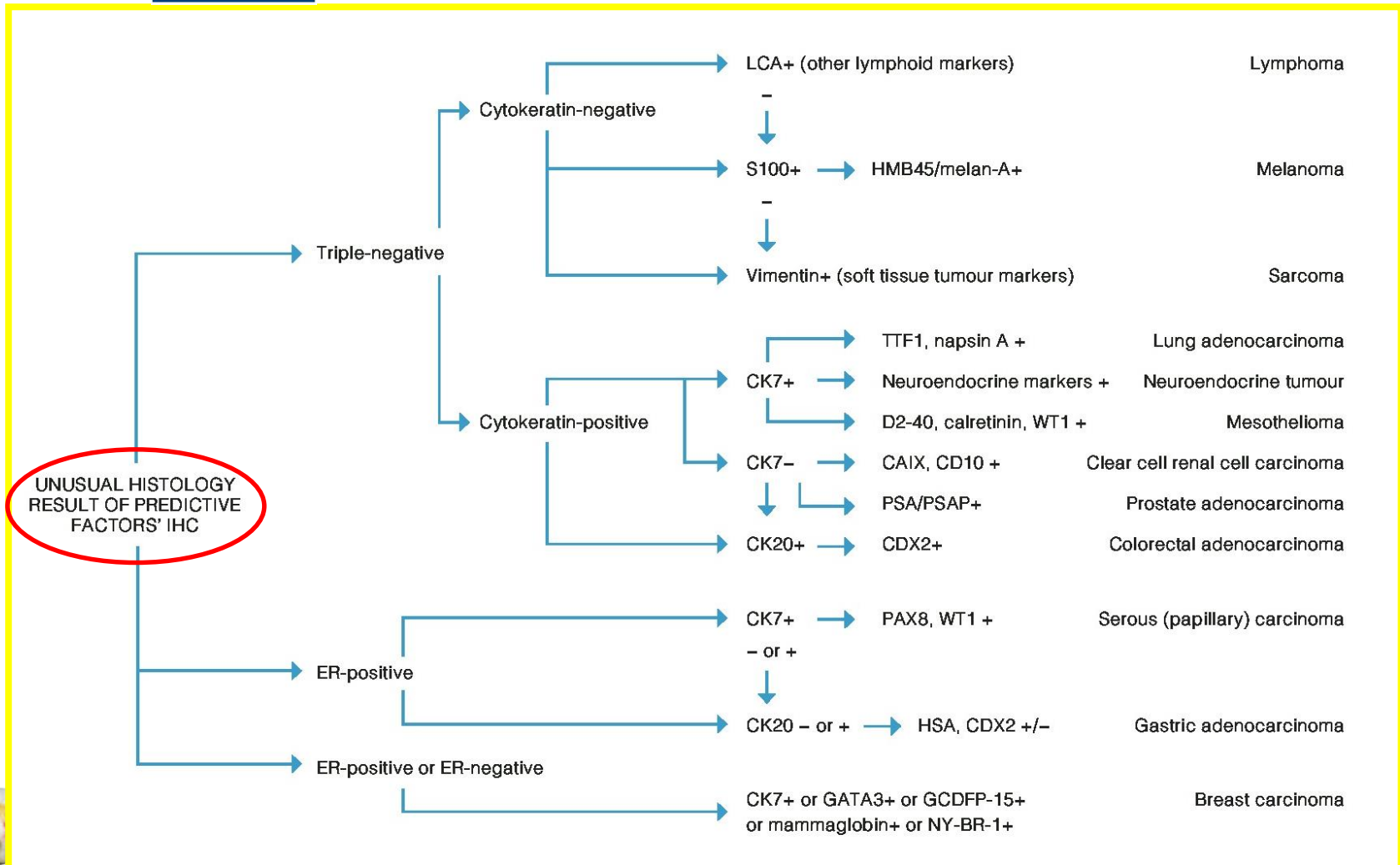


Flow-chart





Wat zegt de WHO?



Welke immuunhistochemische kleuringen kun je gebruiken?

Altijd een panel gebruiken

Combinatie

Positief: pan-keratine, CK7, GATA3, ER, PR, mammaglobine, GCDFP-15, SOX 10

Negatief: CK20, TTF1, PAX8, WT1

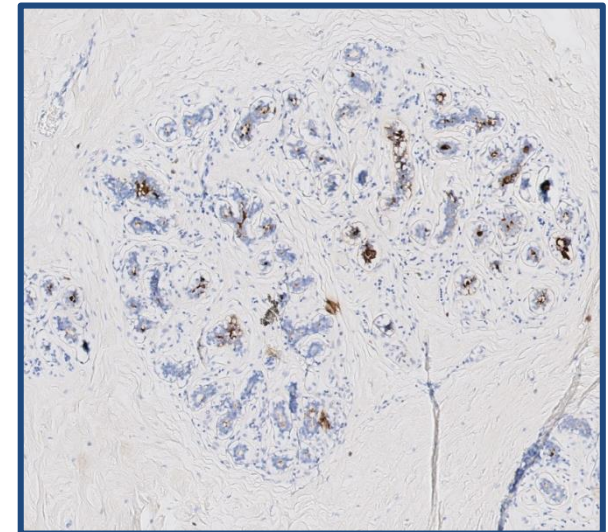


Gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15= BRST-2)

- Secretair product mammaire cellen in mammaire en extramammaire apocriene cellen
- In normaal epitheel slechts enkele cellen positief

Primair mammacarcinoom: 40-(70)% positief

- 43% in luminal A/B
- 19% triple negatief
- (50% carcinoom met apocriene kenmerken)



Metastasen:

long (met apocriene kenmerken): 5% positief

speekselklier: 28%

prostaatacarcinoom

vulva

Darb-Esfahani et al. BMC Cancer 2014, 14:546
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/546>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15) expression in breast cancer subtypes

Silvia Darb-Esfahani^{1*}, Gunter von Minckwitz^{2,3}, Carsten Denkert¹, Beyhan Ataseven⁴, Bernhard Högel⁵, Keyur Mehta², Gabriele Kaltenecker⁶, Thomas Rüdiger⁷, Berit Pfitzner¹, Kornelia Kittel⁸, Bettina Fiedler⁹, Klaus Baumann¹⁰, Roland Moll¹¹, Manfred Dietel¹, Holger Eidtmann¹², Christoph Thomssen¹³ and Sibylle Loibl⁴



GATA 3

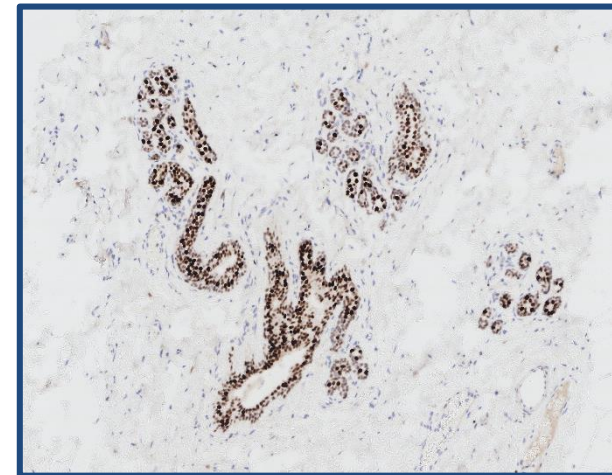
- GATA family of transcription factors
- Betrokken bij de luminale differentiatie van mamma-epitheel, urotheel en trophoblast differentiatie

Primair mammacarcinoom: 72-94% positief

- 95 % positief in luminal A/B
- 55-83% metaplastische / medullaire carcinomen

Metastasen:

- urotheelcelcarcinoom: 67-93% positief
- paraganglioom: 78%
- choriocarcinomen en trofoblast tumoren: 100%
- renaalcelcarcinoom: 6-76% (afhankelijk van type)
- speekselkliercarcinoom: 51%
- maligne mesothelioom: 58-100%
- carcinomen van de huid: 85%
- neuroblastoom: 100%
- huid-adnex tumoren
- perifeer T-cel lymfoom
- enkele sarcomen



Mammaglobin

- Secretair eiwit behorende tot de uteroglobin/Clara cell eiwit familie

Primair mammacarcinoom: 48-72% positief

- 49% positief in luminal A/B
- negatief in triple negative / metaplastische carcinomen

Metastasen:

huidadnextumoren
speekselkliertumoren
endometrioid type adeno-
carcinoom (77%)
endocervicale adeno-
carcinomen (31%)



MODERN PATHOLOGY (2010) 23, 654–661

© 2010 USCAP, Inc. All rights reserved 0893-3952/10 \$32.00

A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas

Michael Yang and Daisuke Nonaka

Anatomic Pathology / METAPLASTIC AND MEDULLARY MAMMARY CARCINOMA

Metaplastic and Medullary Mammary Carcinomas Do Not Express Mammaglobin

Carolina Reyes, MD, Carmen Gomez-Fernández, MD, and Mehrdad Nadji, MD

Key Words: Mammaglobin; Metaplastic mammary carcinoma; Medullary mammary carcinoma; Neoplasm metastasis; Micrometastasis; Minimal residual disease detection

DOI: 10.1309/AJCP5W5SEZSEHUHE





Sex-determining repressor

Peroxisome biogenesis disorder (PBP) is a rare genetic disease of the peroxisome biogenesis pathway.

Yiwei Tony J. McCallion†

Original contribution

Neural crest transcription factor Sox10 is preferentially expressed in triple-negative and metaplastic breast carcinomas ☆, ☆☆, ☆☆☆

Ashley Cimino-Mathews MD^{a,*}, Andrea P. Subhawong MD^a, Hillary Elwood MD^a, Hind Nassar Warzecha MD^b, Rajni Sharma PhD^a, Ben Ho Park MD, PhD^c, Janis M. Taube MD^a, Peter B. Illei MD^a, Pedram Argani MD^{a,c}

^aDepartment of Pathology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 21231, USA

^bDepartment of Pathology, University Hospital of Tuebingen, Tuebingen D-72076, Germany

^cDepartment of Oncology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD 21231, USA

Received 6 August 2012; revised 31 August 2012; accepted 5 September 2012

- Transcription factor die
- Mammaire myoepitheliale celle groei van mammaire progenitor

de

Primair mammacarcinoom: 40% positief

- 66% triple negative / metaplastic mammacarcinoom:
- 5% overige types (luminal A/B of HER2+)

Metastasen:

melanoom (100%)

(MPNST) malignant peripheral nerve sheath tumor

speekselkliertumoren

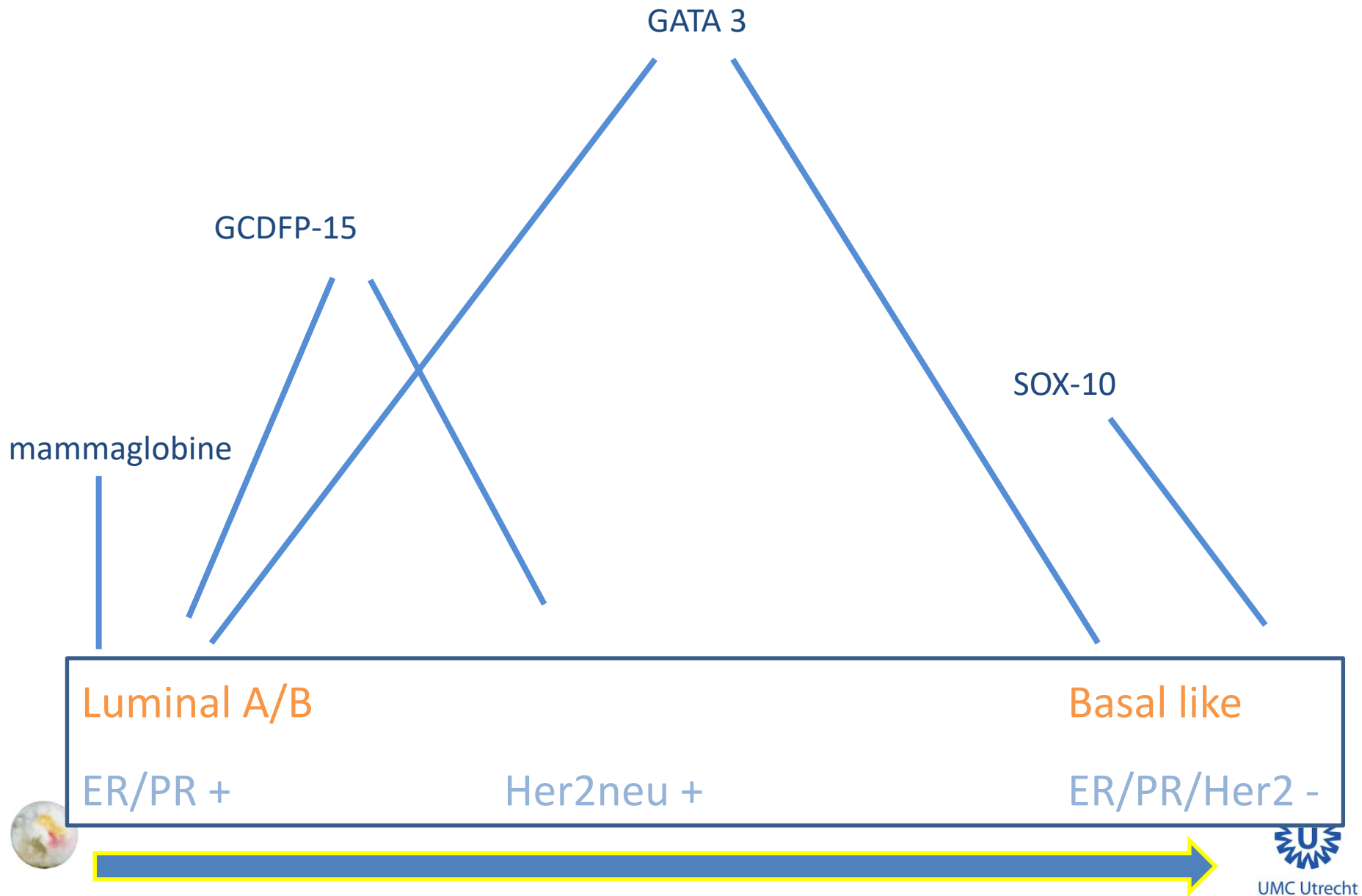
Pitfall: S100 kan ook positief zijn in primair mammacarcinoom (57%)

S-100 Protein Positivity in Breast Carcinomas:

A Potential Pitfall in Diagnostic Immunohistochemistry

SHASHIKALA DWARAKANATH, MD,* ARTHUR K. C. LEE, MBBS,*
RONALD A. DELELLIS, MD,† MARK L. SILVERMAN, MD,* LYDIA FRASCA, BA,*
AND HUBERT J. WOLFE, MD†





Neuroendocriene tumor, primair of metastase?

- Minder dan 1% van de mammacarcinomen (1–2% van alle metastasen naar de mamma)
- Etiologie
- Morfologie: papillair tot nesten
- Meestal graad 1-2
- Primair:
 - aanwezigheid DCIS, ER positiviteit, lymfklier metastase, geen voorgeschiedenis van primaire neuroendocrien neoplasma (NEN), GATA3 (90% positief)

Essential and desirable diagnostic criteria

Essential: histological features and immunoprofile characteristic of neuroendocrine differentiation; NETs are not high-grade neoplasms.

Desirable: coexisting ductal carcinoma in situ.



Comparison of metastatic neuroendocrine neoplasms to the breast and primary invasive mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation

Table 5 Immunohistochemical and FISH characteristics of metastatic neuroendocrine neoplasms to the breast and invasive mammary carcinomas

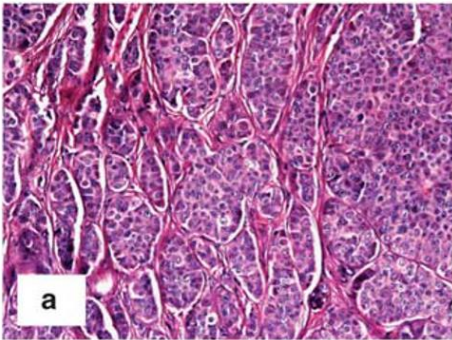
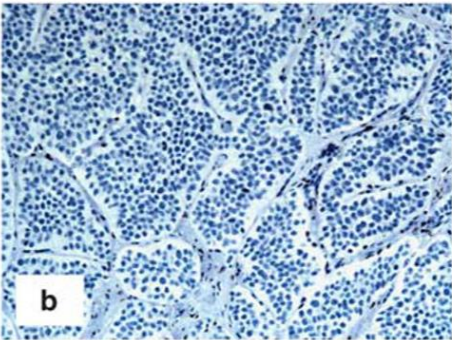
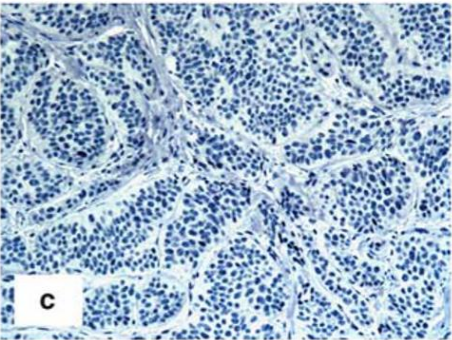
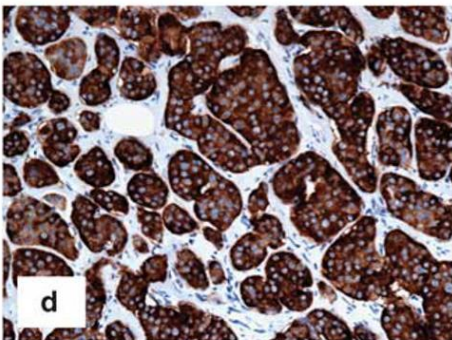
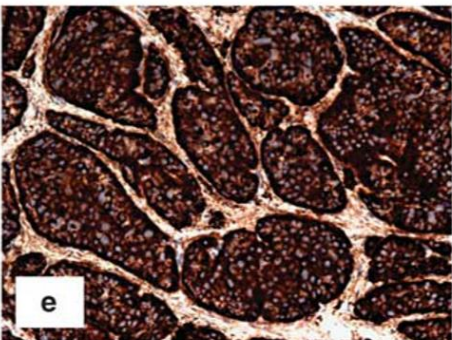
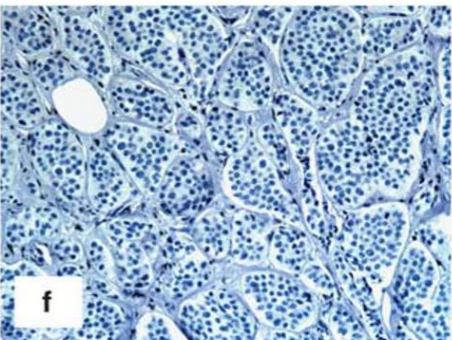
			
Estrogen			
Progeste			
Her-2/n			
GATA3			
Synapto			
Chromo			
Synapto positiv strong i Ki-67 in			
Abbrevi			

Figure 1 Metastatic well-differentiated neuroendocrine neoplasm (magnification $\times 200$); (a) H&E stain showing nested and trabecular architecture; (b) negative staining for ER; (c) negative staining for PR; (d) diffuse and strong immunoreactivity for synaptophysin; (e) diffuse and strong immunoreactivity for chromogranin; and (f) negative staining for GATA3.

Neuroendocrien carcinoom, primair of metastase?

- 0,1% van de mammacarcinomen
- Etiologie
- Morfologie: gelijk aan long
- Meestal graad 3
- Primair:

aanwezigheid DCIS, aanwezigheid conventioneel type mammacarcinoom

The American Journal of Surgical Pathology 24(9): 1231-1238, 2000

© 2000 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

Small Cell Carcinoma of the Breast

A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Nine Patients

Sandra J. Shin, M.D., Ronald A. DeLellis, M.D., Liang Ying, B.A., and Paul Peter Rosen, M.D.

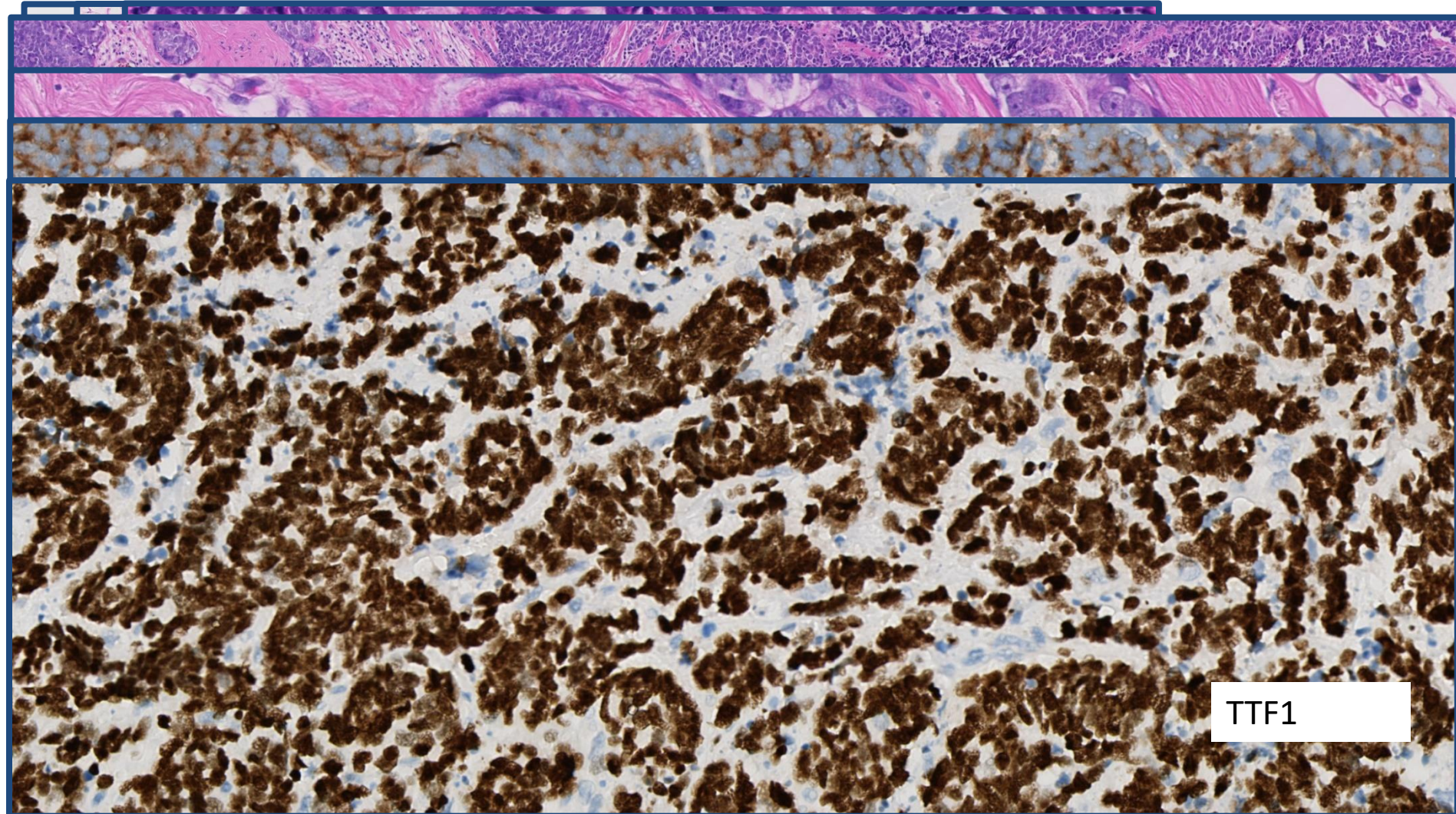
Essential and desirable diagnostic criteria

Essential: histological features similar to those of SCNEC and LCNEC of the lung; high-grade tumour.

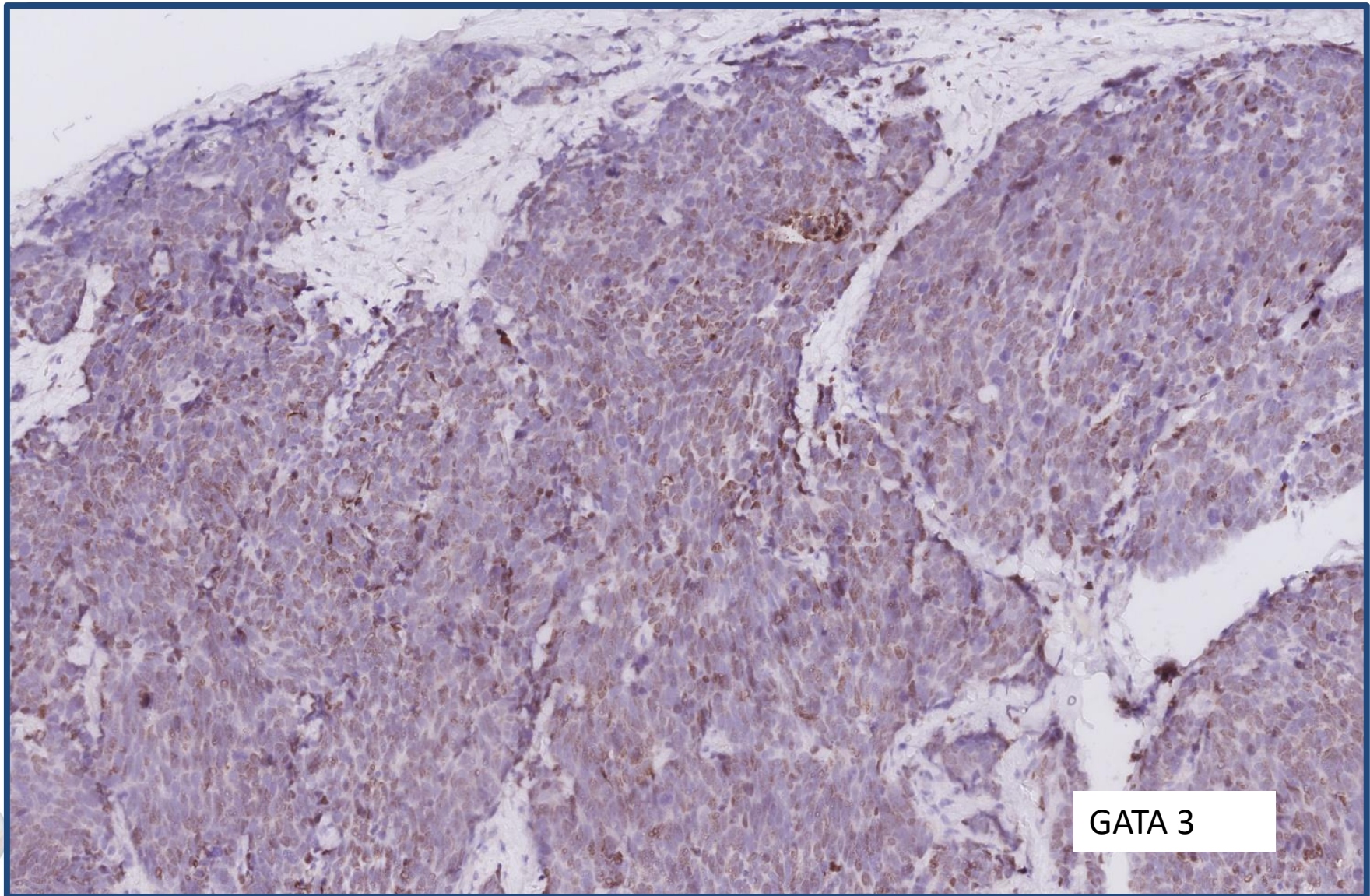
Desirable: coexisting ductal carcinoma in situ.



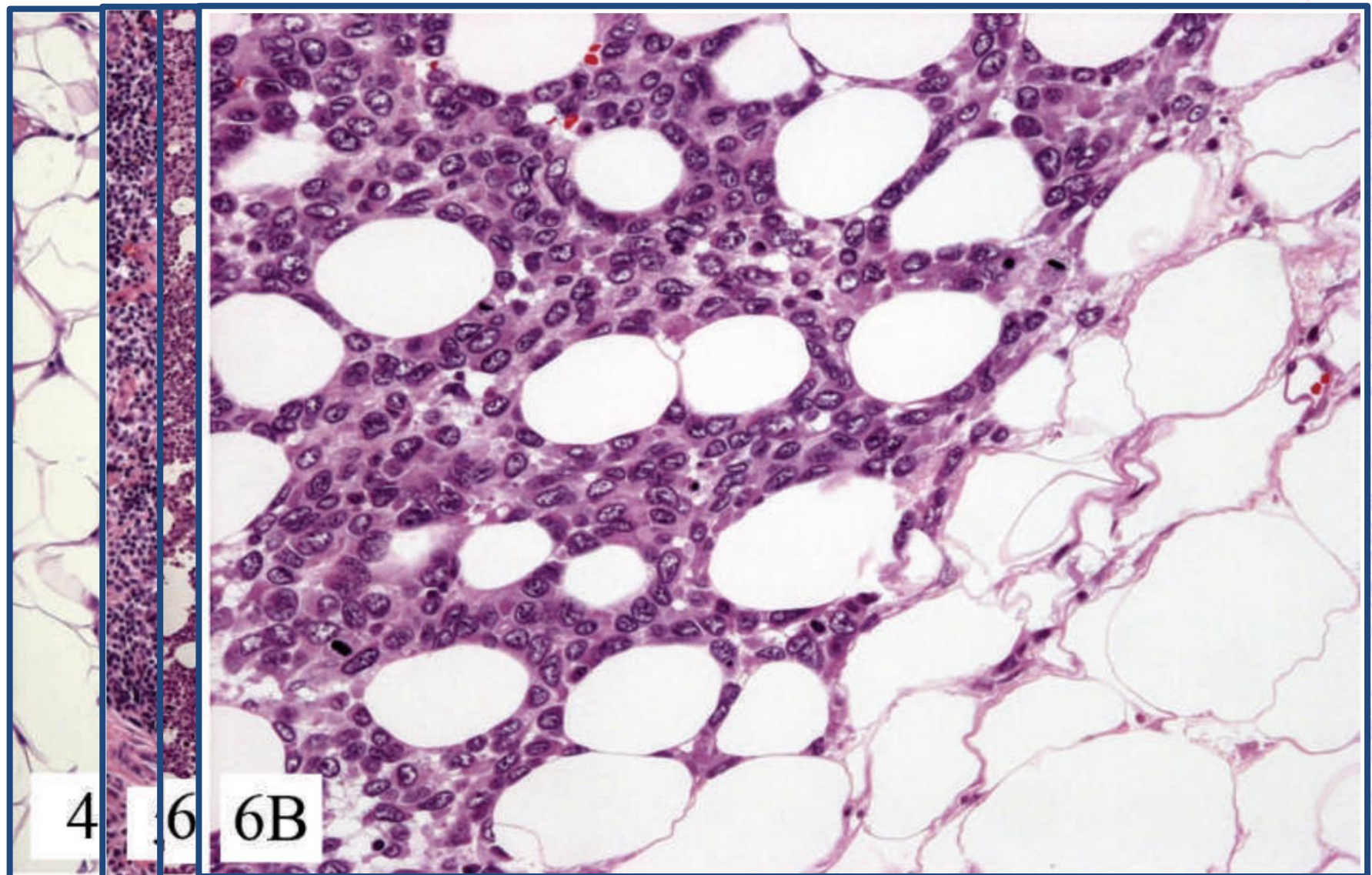
Consult casus



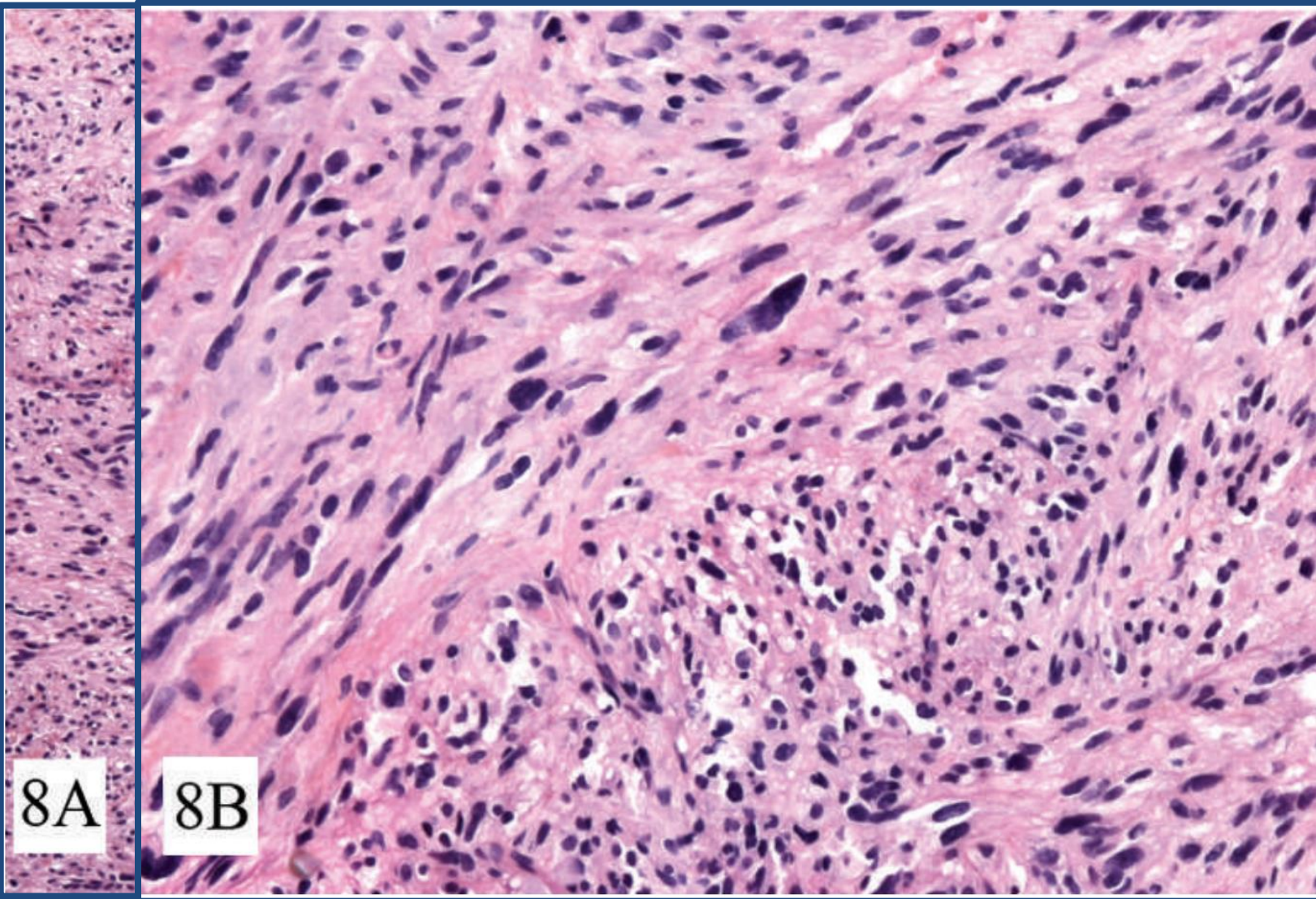
Consult casus



Mimicker...



Mimicker...



Palga protocol

Microscopie

Inzending I

Type afwijking

- | | |
|---|---|
| ☒ invasieve tumor | ☐ niet eenduidig benigne laesie(s) |
| ☐ CIS | ☐ eenduidig benigne laesie(s) |
| ☐ CIS met micro-invasie | ☐ andere bevindingen |
| ☐ verdacht voor carcinoom | ☐ onvoldoende materiaal |

B- classificatie op mammabiopt

- | | |
|--|---|
| ☐ B1a (onvoldoende materiaal) | ☐ B5a ((D)CIS) |
| ☐ B1b (normaal weefsel) | ☐ B5b (invasief carcinoom) |
| ☐ B2 (benigne laesie) | ☐ B5c (verdacht voor invasie) |
| ☐ B3 (niet eenduidig benigne laesie) | ☐ B5d (andere maligniteit) |
| ☐ B4 (verdacht voor maligniteit) | |

Type invasieve tumor (WHO)

- | | | |
|---|---|---|
| ☐ invasief carcinoom NST | ☐ mucineus carcinoom | ☐ metaplastisch carcinoom |
| ☐ invasief lobulair carcinoom | ☐ mucineus cystadenocarcinoom | ☒ invasieve tumor, nadere typering volgt |
| ☐ tubulair carcinoom | ☐ invasief micropapillair carcinoom | ☐ metastase |
| ☐ cribriform carcinoom | | |

Conclusie (protocol)

Voorlopige uitslag.

Mamma naaldbiopsie (tru cut) rechts op 02.00 uur: invasieve tumor, nadere typering volgt.
Oestrogeen receptor in uitvoering, nader bericht volgt.
Progesteron receptor in uitvoering, nader bericht volgt.
HER2 bepaling in uitvoering, nader bericht volgt.



Palga protocol

Microscopie

Inzending I

Type afwijking

- | | |
|---|---|
| ☒ invasieve tumor | ☐ niet eenduidig benigne laesie(s) |
| ☐ CIS | ☐ eenduidig benigne laesie(s) |
| ☐ CIS met micro-invasie | ☐ andere bevindingen |
| ☐ verdacht voor carcinoom | ☐ onvoldoende materiaal |

B- classificatie op mammabiopt

- | | |
|--|---|
| ☐ B1a (onvoldoende materiaal) | ☐ B5a ((D)CIS) |
| ☐ B1b (normaal weefsel) | ☐ B5b (invasief carcinoom) |
| ☐ B2 (benigne laesie) | ☐ B5c (verdacht voor invasie) |
| ☐ B3 (niet eenduidig benigne laesie) | ☐ B5d (andere maligniteit) |
| ☐ B4 (verdacht voor maligniteit) | |

Type invasieve tumor (WHO)

- | | | |
|---|--|--|
| ☐ invasief carcinoom NST | ☐ mucineus carcinoom | ☐ metaplastisch carcinoom |
| ☐ invasief lobulair carcinoom | ☐ mucineus cystadenocarcinoom | ☐ invasieve tumor, nadere typering volgt |
| ☐ tubulair carcinoom | ☐ invasief micropapillair carcinoom | ☒ metastase |
| ☐ cribriform carcinoom | ☐ carcinoom met apocriene differentiatie | ☐ overig |

Primaire tumor

Lokalisatie primaire tumor

(lymf-)angioinvasie

- ☐ niet aangetroffen ☐ aanwezig ☐ dubieus

Microcalcificatie

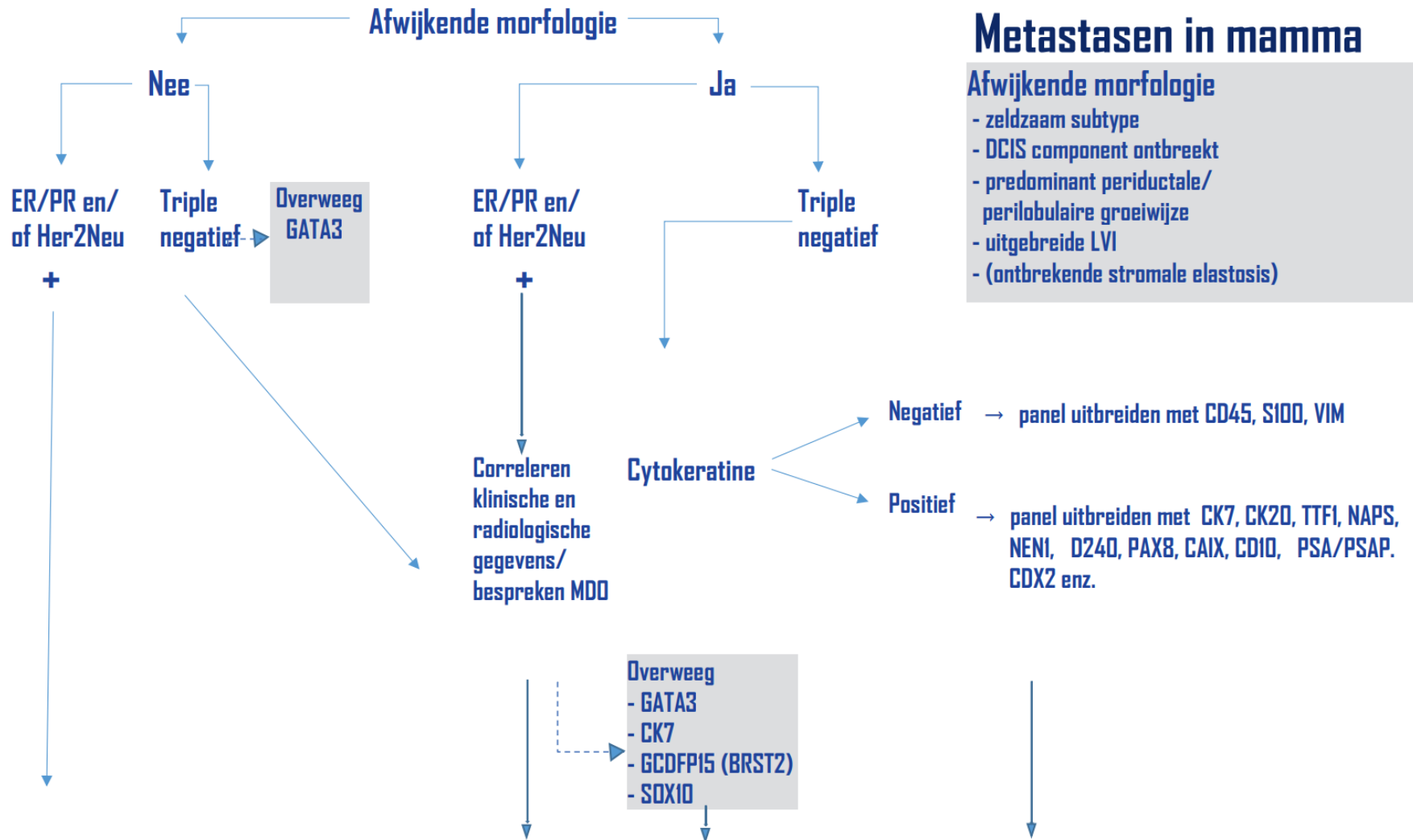
- ☐ niet aangetroffen ☐ aanwezig ☐ er zijn diepere snedes aangevraagd



Metastasen in mamma

Afwijkende morfologie

- zeldzaam subtype
- DCIS component ontbreekt
- predominant periductale/ perilobulaire groeiwijze
- uitgebreide LVI
- (ontbrekende stromale elastosis)



Primair Mamma Carcinoom

Metastasen in de Mamma

Casuïstiek (1)

- Vrouw
- 65 jaar
- Blanco voorgeschiedenis

Aanvraag

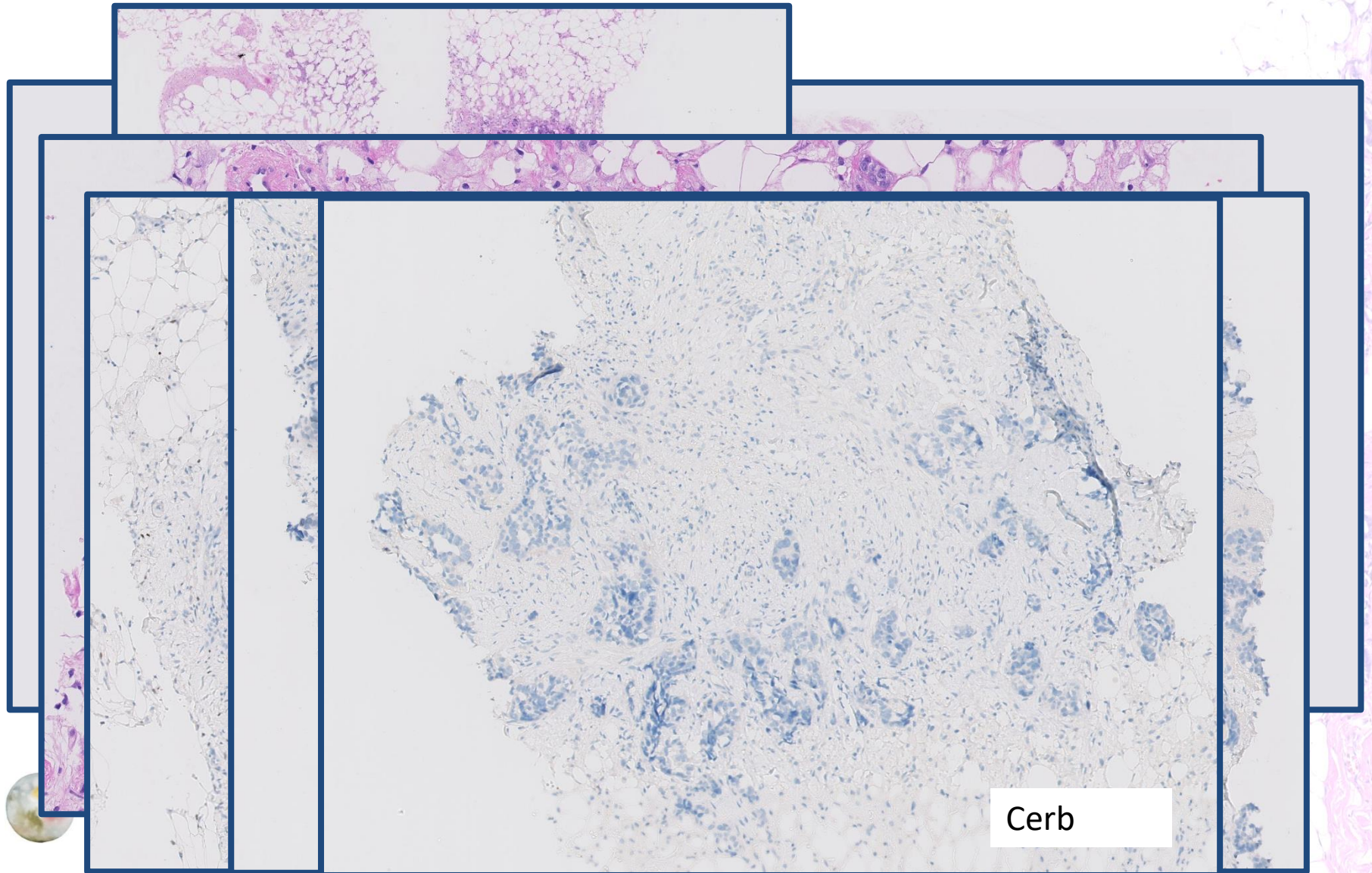
Prioriteit	: CITO
Radiologie	: Radiologie
Histologie / Cytologie	: Histologie
Klinische gegevens	: laesie mamma li
Vraagstelling	: maligne
Bestraald	: Onbekend

Lokalisatie I

Aard materiaal / Lokalisatie	: Mamma
Aantal inzendingen	: 1
Plaats lokalisatie I	: Links



Casuïstiek (1)

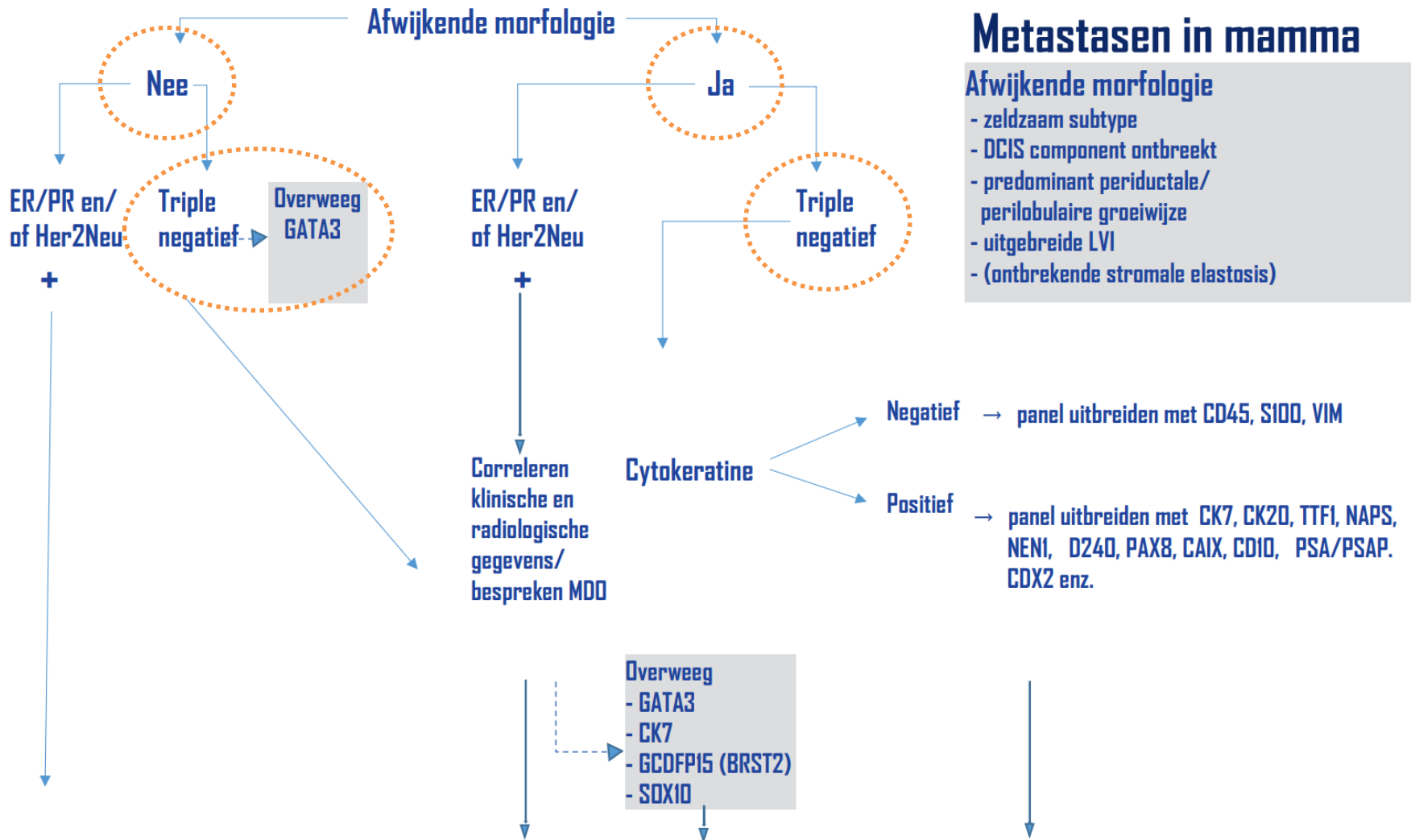


Cerb

Metastasen in mamma

Afwijkende morfologie

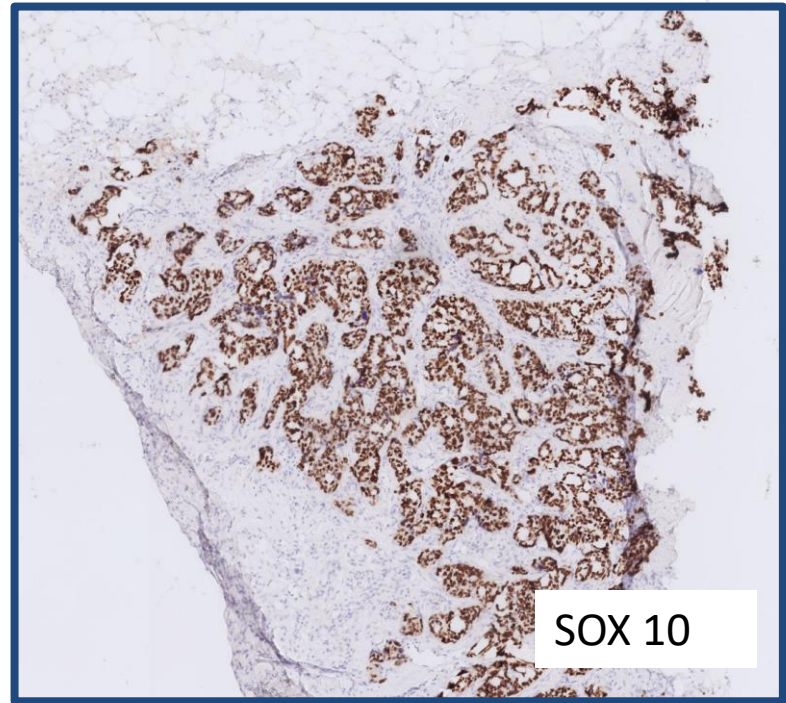
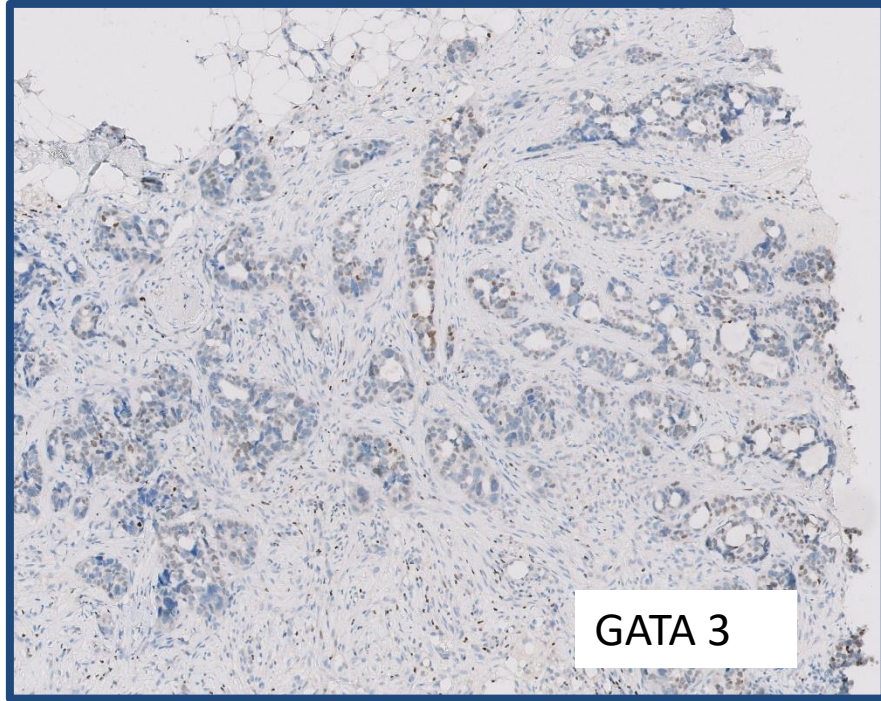
- zeldzaam subtype
- DCIS component ontbreekt
- predominant periductale/ perilobulaire groeiwijze
- uitgebreide LVI
- (ontbrekende stromale elastosis)



Primair Mamma Carcinoom

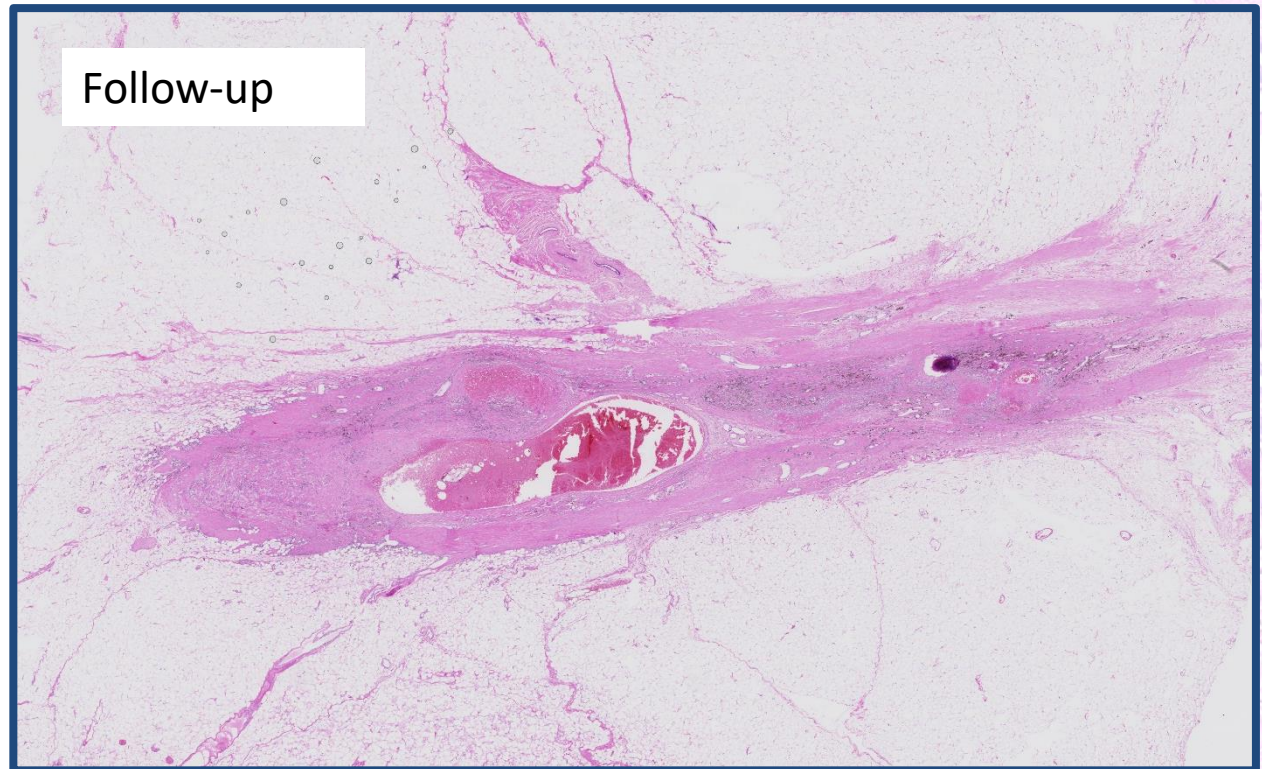
Metastasen in de Mamma

Casuïstiek (1)



Casuïstiek (1)

Mammabiopt links: lokalisatie adenocarcinoom, voorkeur infiltrerend mammacarcinoom NST. Oestrogeen- en progesteronreceptor: negatief (0%/0%). Her2 neu: negatief. Differentiaal diagnostisch werd een metastase van elders overwogen.



Casuïstiek (2)

- Vrouw
- 38 jaar
- Blanco voorgeschiedenis

28.02.2018 11:01

Lokalisatie : 1x histologische biopsie (80) rechter mamma 1/1

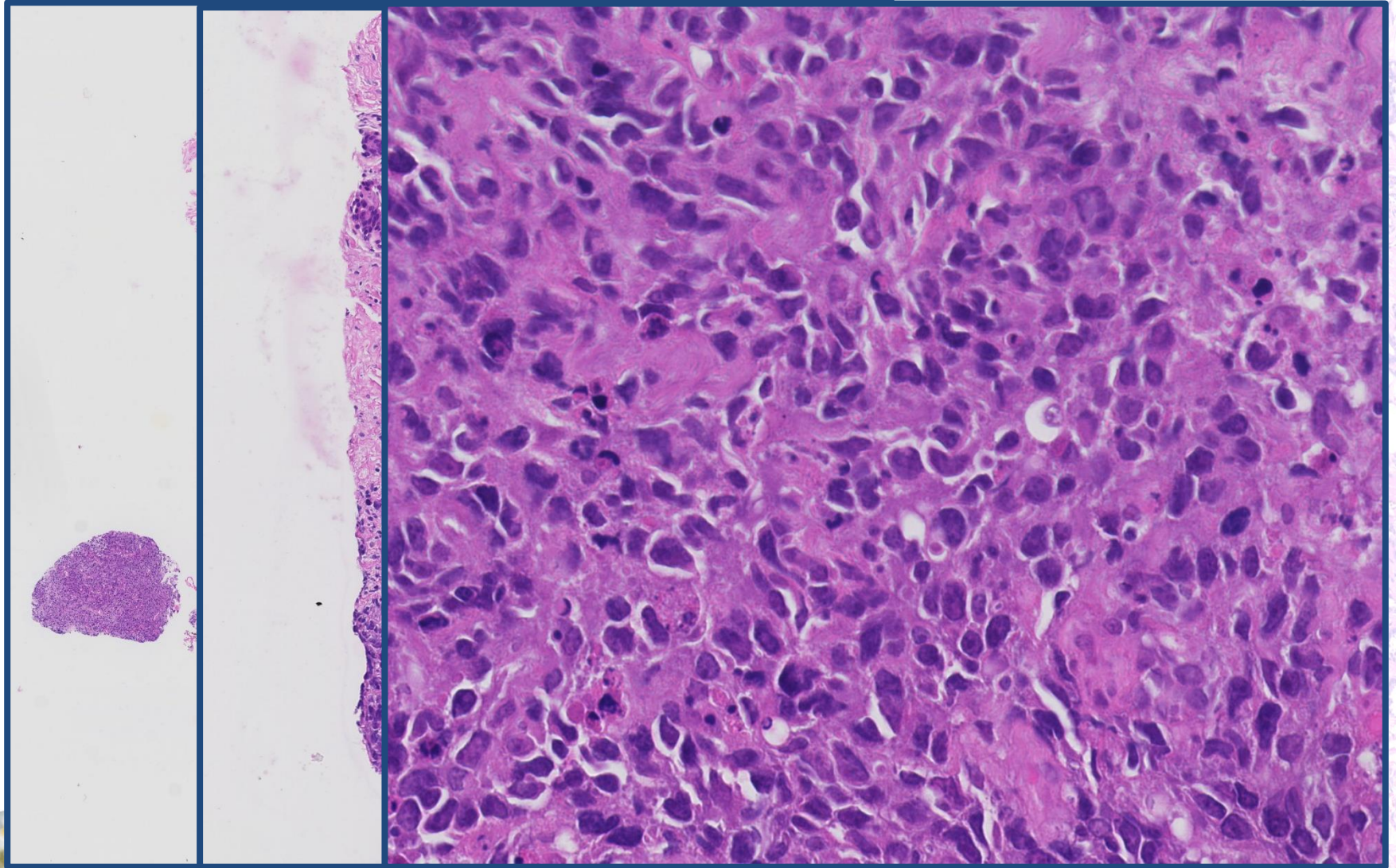
Klinische diagnose:
Klinische gegevens, behandeling: Afwijzend NPT test. Bij whole body MRI laesie met diffuse reductie rechter mamma. echografisch ziet uit als fibroadenoom.
1x histologisch uit gebiopsieerd in een kans ^{neutrale}

Bijzondere vragen: fibroadenoom?

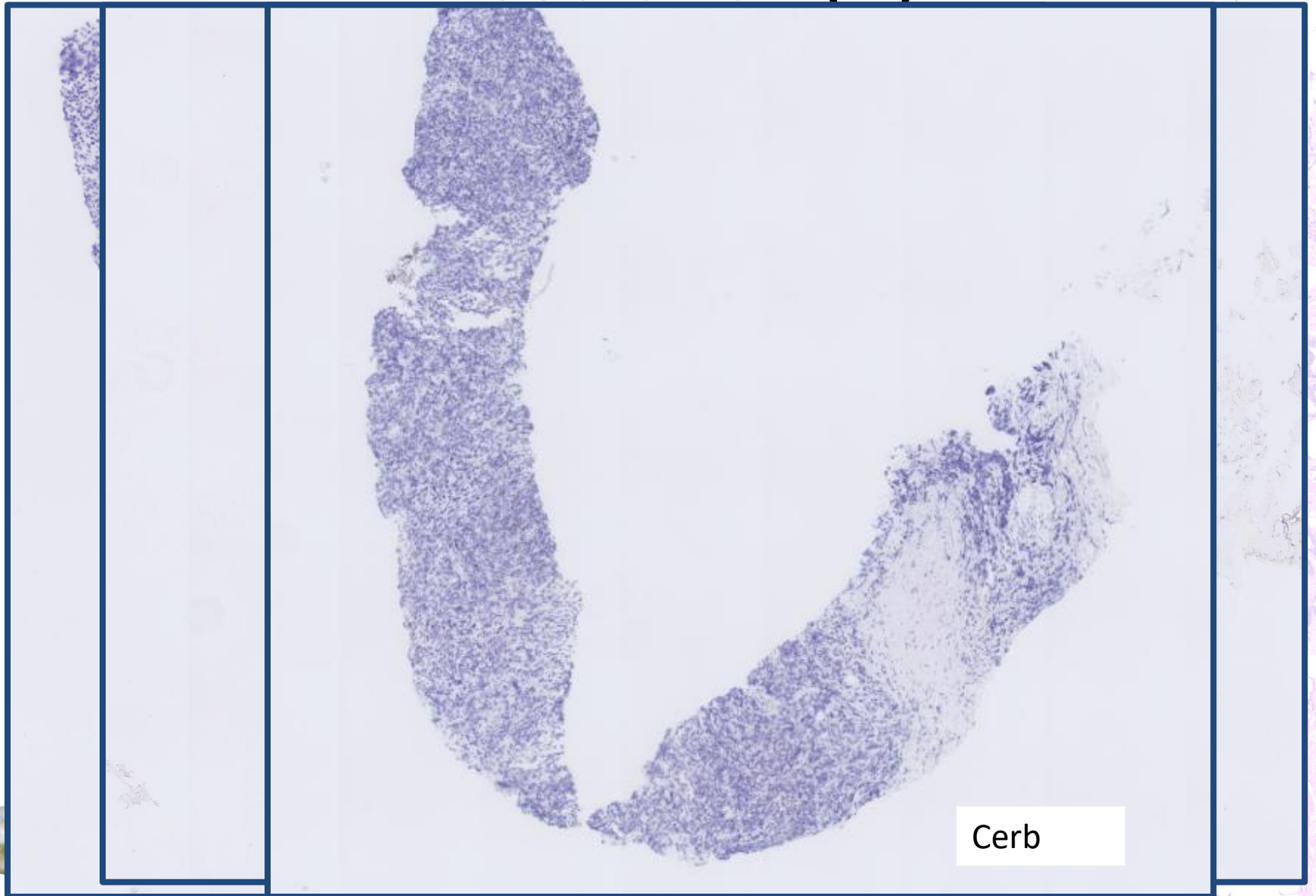
☐ Bestraald ☐ Cytostatica ☐ Andere relevante therapie: ☐ Besmet:



Casuïstiek (2)



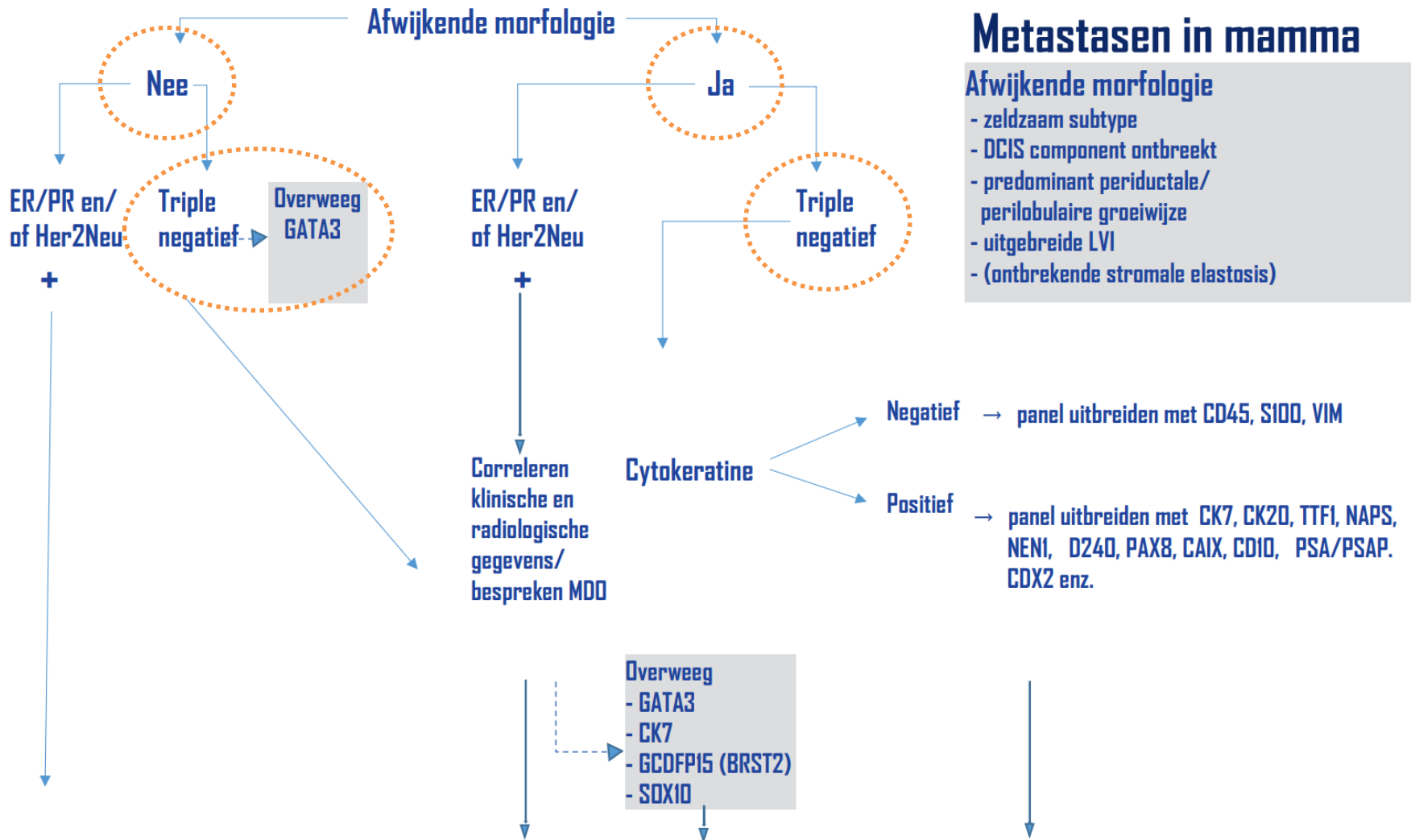
Casuïstiek (2)



Metastasen in mamma

Afwijkende morfologie

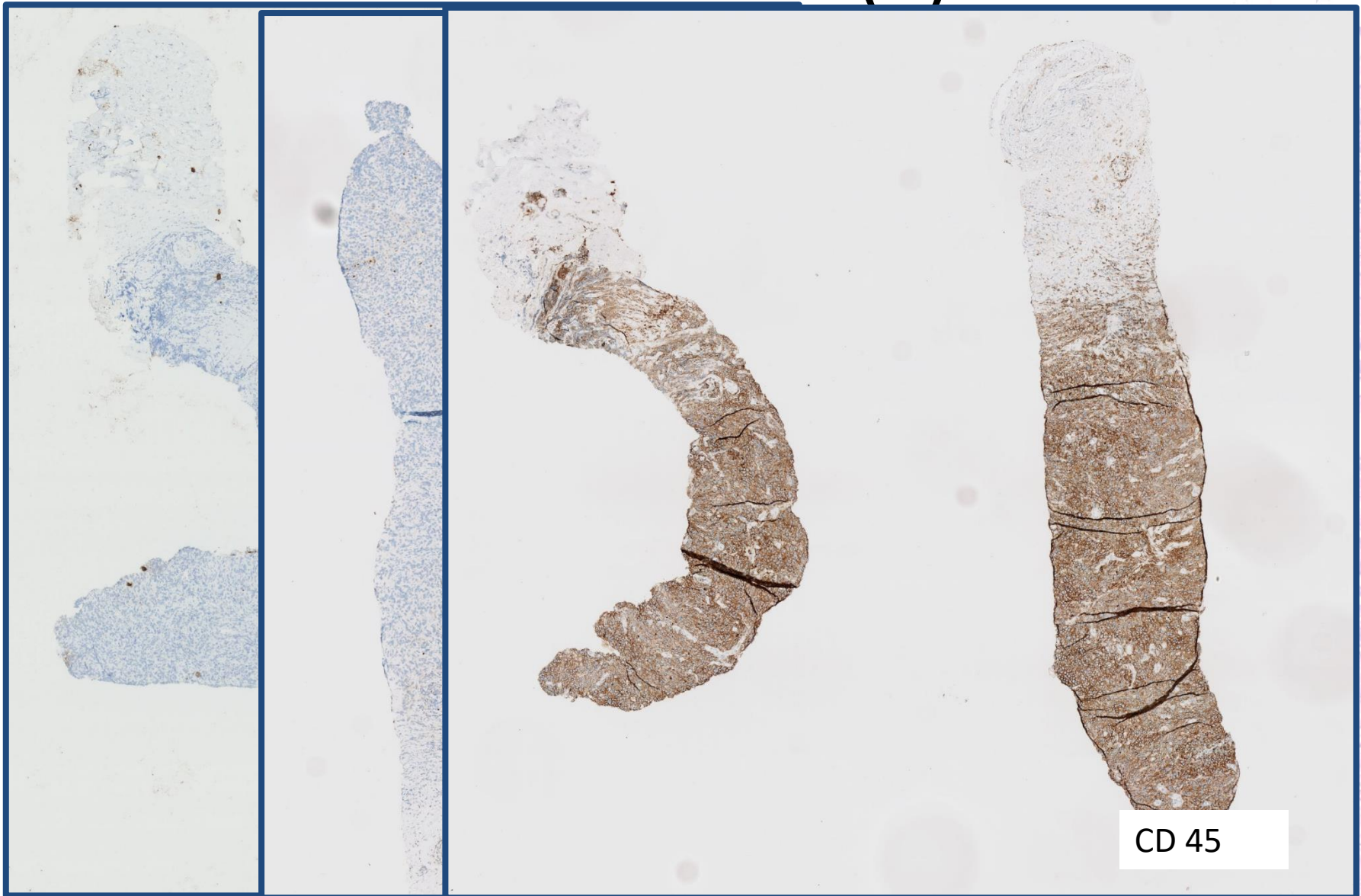
- zeldzaam subtype
- DCIS component ontbreekt
- predominant periductale/ perilobulaire groeiwijze
- uitgebreide LVI
- (ontbrekende stromale elastosis)



Primair Mamma Carcinoom

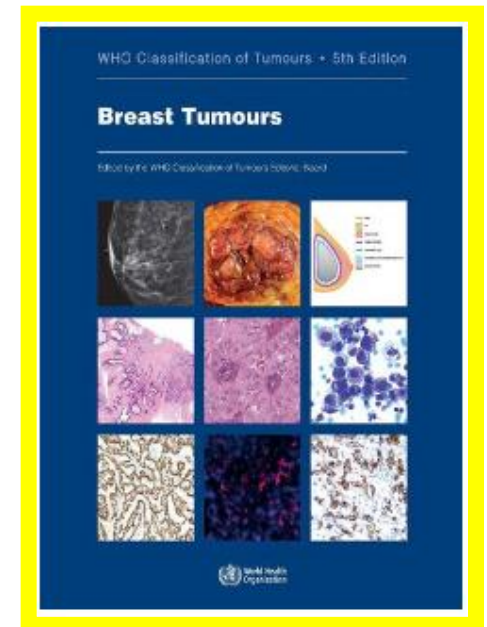
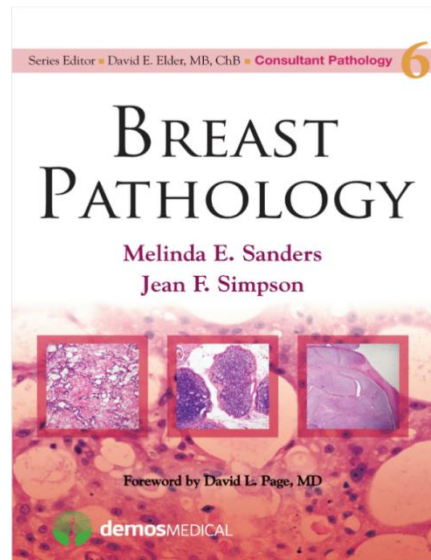
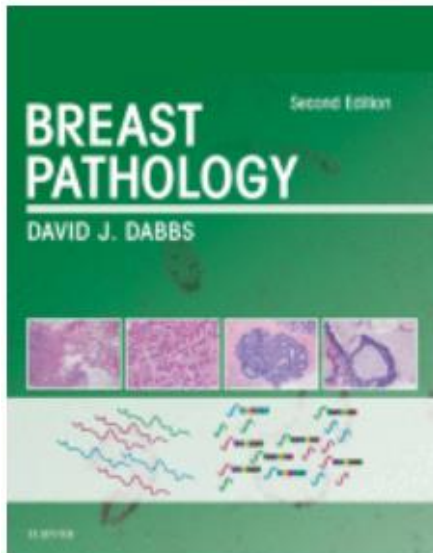
Metastasen in de Mamma

Casuïstiek (2)



Literatuur

*diverse artikels



Met dank aan:

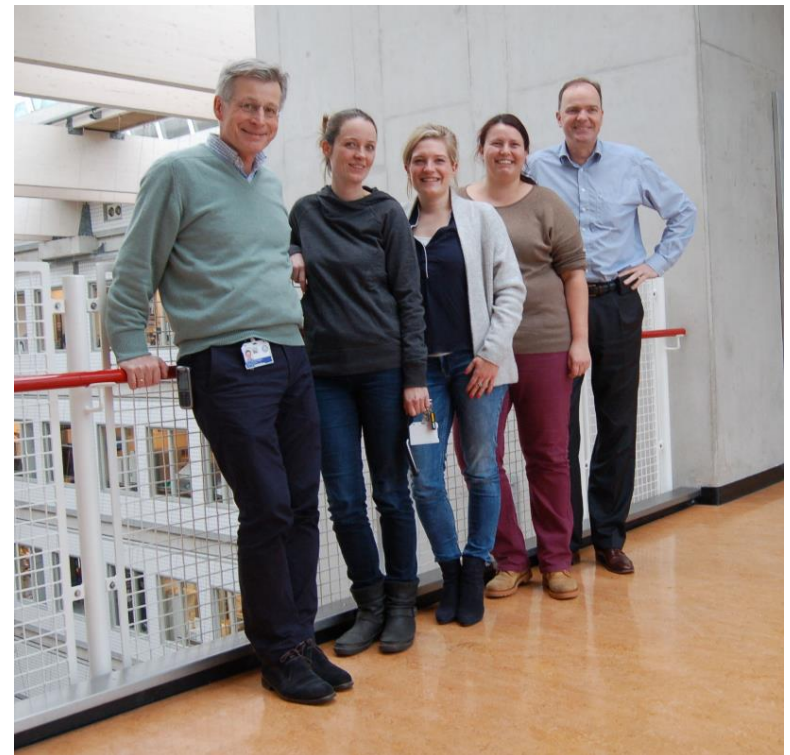
Natalie ter Hoeve

Willy van Bragt

Roel Goldschmeding

Mirthe de Boer

Paul van Diest





PAUZE

PROGRAMMA

15:40-15:55

Inloggen en ontvangst

15:55-16:00 Welkom en opening

Celien Vreuls, patholoog UMC Utrecht

Deel I - Metastasen in de mamma - Celien Vreuls

16:00-16:45 Presentatie

16:45-17:30 Coupe sessie

Pauze 17:30-18:30

Deel II - Lobulaire carcinomen familie - Mirthe de Boer

18:30-19:15 Presentatie

19:15-20:00 Coupe sessie

20:00

Afsluiting