

# Empfehlung der Österreichischen Gesellschaft für Senologie zur Pathologie der Läsionen der Mamma mit erhöhtem Karzinomrisiko

**Autoren: Angelika Reiner <sup>1</sup>**

*1 emeritierte Primaria Abteilung für Pathologie, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauspital, Wien*

Sowohl einige benigne als auch in situ Karzinome der Mamma werden mit einem erhöhten Karzinomrisiko in Verbindung gebracht. Es handelt sich um biologisch und histologisch heterogene Läsionen. Ihre Kenntnis hat die Prävention eines invasiven Karzinoms zum Ziel. Bisher ist es nicht gelungen klinisch pathologische oder molekulare Prädiktoren zu identifizieren, die eine Verbesserung der individuellen Einschätzung der Prognose erlauben würden.

Für die präoperative pathohistologische Diagnostik sind die Corenadelbiopsie oder vakuumassistierte Biopsien breit akzeptiert. Insbesondere bei Nachweis von Mikrokalk ist die vakuumassistierte Biopsie zu bevorzugen. Die Feinnadelaspirationsbiopsie hat vor allem wegen der höheren Rate falsch negativer Befunde, der mangelnden Beurteilbarkeit architektonischer Merkmale und der nicht möglichen Größenbestimmung von Läsionen an Akzeptanz verloren. Sie sollte für diese Fragestellung nicht angewendet werden. Die offene Biopsie und damit der intraoperative Gefrier- (Schnell-)schnitt verliert zunehmend an Bedeutung.

In präoperativen Biopsien identifizierte Läsionen werden in Analogie zur BIRADS-Klassifikation in B-Kategorien klassifiziert (Tabelle 1 und 2). Einige Läsionen, die in der Kategorie B3 zu finden sind, erfordern eine anschließende offene Biopsie, da bei einer signifikanten Anzahl von Fällen in der nachfolgenden offenen Biopsie ein konkomitantes Karzinom (invasiv oder intraduktal) gefunden werden kann. Dabei spricht man von Upgrade. Die Upgraderate wird in der Literatur für B3-Läsionen zwischen 15 und 35% angegeben. Die Upgraderate ist jedoch strikt vom Karzinomrisiko zu trennen. Da die Upgraderate deutlich häufiger ist als das Risiko in Zukunft ein Karzinom zu entwickeln, ist sie für die Entscheidung einer weiteren Therapie von höchstem Interesse.

Tabelle 1

<b>Klassifikation</b>	<b>Definition</b>	<b>Empfehlung</b>
B1	nicht interpretierbares oder normales Gewebe z.B. Artefakte, Blutungen	weitere Diagnostik erforderlich
B2	benigne Läsion	Diagnostik ist abgeschlossen
B3	Läsion mit unsicherem malignem Potential	Interdisziplinäres Konsilium!

B4	Verdacht auf Malignität z.B. tumorverdächtige Zellen an der Außenfläche der Stanze, tumorverdächtige Zellen in Blutgerinnsel	Weitere diagnostische Biopsie erforderlich, KEINE sofortige Therapie!
B5 B5a B5b B5c B5d	maligne Läsion a) DCIS / auch: lobuläre Neoplasie (CLIS) vom pleomorphen Subtyp oder lobuläre Neoplasie mit Komedonekrosen b) invasives Karzinom c) Maligne, Invasion nicht sicher beurteilbar d) anderes Malignom (z.B. Lymphom)	Therapie immer erforderlich

Tabelle 2

<b>B3 - Läsionen</b>
Läsionen mit gering erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms - Upgrade <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypisch duktale Hyperplasie (ADH)</li> <li>• Flat Epithelial Atypia (FEA)</li> <li>• Lobuläre Neoplasie vom klassischen Typ (LN, ALH und CLIS)</li> <li>• Atypische apokrine Adenose</li> </ul>
Potentiell heterogene Läsionen mit möglichem inkomplettem Sampling <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zelluläre fibroepitheliale Läsionen oder Phylloides tumore</li> <li>• Intraduktales Papillom mit / ohne Atypie</li> <li>• Radiäre Narbe / komplexe sklerosierende Adenose</li> <li>• Hämangiom</li> </ul>
Seltene Läsionen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomyoepitheliom</li> <li>• Mikrogländuläre Adenose</li> <li>• Mukozeleartige Läsion</li> <li>• Noduläre Faszitis</li> <li>• Desmoid-Typ Fibromatose</li> <li>• Spindelzellläsion unklarer Signifikanz</li> </ul>

Im folgenden sollen einige häufige Läsionen kurz beschrieben werden.

### **Atypisch duktale Hyperplasie – ADH**

Histologisch ähnelt die ADH dem Low-grade-DCIS, ist aber hinsichtlich ihrer Ausdehnung mit maximal 2mm Größe wesentlich kleiner. Charakteristisch ist die Positivität für Östrogenrezeptor und eine niedrige Proliferationsrate. Die Upgraderate wird in rezenten Reviews mit durchschnittlich 23% angegeben. Sie besteht vorwiegend im Upgrade zu einem DCIS. Ein Upgrade zu einem invasiven Karzinom in der nachfolgenden offenen Biopsie ist ein seltenes Ereignis. Das kumulative Risiko ein invasives Karzinom oder DCIS zu entwickeln, ist nach 20 Jahren Follow Up ca. 20%.

### **Atypisch lobuläre Hyperplasie – ALH**

Histologisch gleicht die ALH dem LCIS. Allerdings ist die Ausdehnung der Läsion kleiner. Für die Diagnose einer ALH spricht, daß die zellulären Proliferate nicht mehr als 50% der Azini im Lobulus betreffen. Die Upgraderate zu einem invasiven Karzinom wird in der rezenten Literatur mit der des CLIS im Sinn einer lobulären intraepithelialen Neoplasie (LIN) zusammengefasst und ist mit 0 bis 3% niedrig. Das Risiko in Zukunft an einem invasiven Karzinom zu erkranken ist mit 4x etwa gleich hoch wie das der ADH.

Zu bedenken ist, daß nach der Diagnose einer ADH und ALH 80% der Frauen kein Karzinom entwickeln. Daher stellt sich die Frage, ob zusätzliche Faktoren wie zum Beispiel Familienanamnese, junges Alter, prämenopausaler Status oder das Auffinden multipler Herde mit Atypien prognostisch aussagekräftig sein könnten. Bisher ist allerdings kein prädiktiver Faktor identifiziert worden.

### **Flat Epithelial Atypia – FEA**

Histologisch handelt es sich um eine ein bis mehrere Zellagen betreffende Alteration des Epithels in den Lobuli, die denen eines Low-grade-DCIS entspricht. Häufig finden sich in der Nähe auch eine ADH, ALH oder ein Low-grade-DCIS. Die FEA besitzt eine Tendenz zu Mikrokalzifikationen. Dementsprechend wird in 4 – 10% der Biopsien wegen Mikrokalzifikationen eine FEA diagnostiziert. Die Biologie der FEA ist bisher noch nicht geklärt. Allerdings zeigen einige Studien, daß das Karzinomrisiko deutlich geringer ist als bei ADH oder ALH.

### **Zylinderepithelveränderungen - CCL**

Es handelt sich um ein Spektrum von proliferierten, dicht aneinander stehenden, hochprismatischen Epithelzellen mit apikalen „Snouts“. Bisher wurden für diese Läsionen verschiedenste, hier nicht näher angeführte Bezeichnungen bis hin zur FEA verwendet. CCL sind häufig mit Mikrokalzifikationen assoziiert. Die Biologie der CCL ist bisher nicht geklärt. Allerdings weist das gemeinsame Vorkommen mit ADH, ALH, CLIS und DCIS sowie identische genomische Aberrationen darauf hin, daß CCL als Teil einer Gruppe von Low-grade Risikofaktoren zu werten ist.

### **Lobuläres Carcinoma in Situ – LCIS**

Histologisch handelt es sich um eine zelluläre Proliferation in den Azini der Lobuli. Diese betrifft mehr als 50% - Betroffene Azini sind ausgeweitet und distendiert. Die Zellproliferate sind monomorph, östrogenrezeptorpositiv und zeigen eine niedrige Proliferationsrate. Allen lobulären Proliferationen (LCIS und ALH) ist gemeinsam, daß das CDH1-Gen inaktiviert ist und daher E-Cadherin nicht exprimiert wird. Das LCIS kommt häufig multizentrisch und in ca. 30% bilateral vor. Ein LCIS ist in 0,5 bis 4% der benignen Biopsien zu finden. Das Karzinomrisiko ist mit einem relativen Risiko zwischen 7 und 10x hoch. Je nach Länge des Follow-Up erkranken zwischen 10 und 23% der Patientinnen an einem invasiven Karzinom. Die Upgraderate zu einem invasiven Karzinom wird in der rezenten Literatur mit der des ALH im Sinn einer lobulären intraepithelialen Neoplasie (LIN) zusammengefasst und ist mit 0 bis 3% niedrig.

### **Ductales Carcinoma in Situ – DCIS**

Das DCIS ist eine intraduktale Proliferation neoplastischer Epithelzellen. Es handelt sich um heterogene Läsionen, die sich grob in Low und High Grade unterscheiden lassen. Die

wesentlichen diskriminierenden Faktoren sind der nukleäre Grad und Comedonekrosen. Das DCIS wird im Rahmen des qualitätsgesicherten Mammographiescreenings in bis zu 25% der Biopsien gefunden. Das Karzinomrisiko ist mit einem relativen Risiko von 10x deutlich erhöht. Es beträgt für Low-grade-DCIS ca. 4 bis 10% und für High-grade-DCIS bis zu 20%. Manche Studien berichten sogar über eine Karzinomentwicklung in bis zu 50% der DCIS-Fälle. Betroffen ist vor allem die ipsilaterale Mamma und insbesondere derselbe Quadrant. Eindeutige prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms sind nicht etabliert. Allerdings weisen ein junges Alter der Patientin, ein im Gegensatz zur Mammographie klinisch diagnostiziertes DCIS und ein hoher nukleärer Grad bzw. Comedonekrosen auf ein erhöhtes Risiko für ein invasives Karzinom hin. Die Upgraderate nach der Diagnose eines DCIS in der Corenadelbiopsie in einer offenen chirurgischen Biopsie ein invasives Karzinom zu diagnostizieren liegt bei 25%.

### **Radiäre Narbe**

Radiäre Narben sind benigne Läsionen mit einer fibromatösen Proliferation. In dieser finden sich obliterierte, distendierte, schmale Milchgänge. Assoziiert können duktale Epithelproliferationen sein, die manchmal auch zelluläre Atypien zeigen. Auch intraduktales Papillome können vorkommen. Das Karzinomrisiko wird in der Literatur variabel von keinem bis gering eingestuft. Vorherrschend ist die Meinung, daß ein geringes Karzinomrisiko vor allem in Abhängigkeit von der Größe der radiären Narbe bestehe.

### **Intraduktales Papillom**

Intraduktales Papillome sind papilläre Epithelproliferationen mit einem bindegewebigen Grundstock. In Papillomen muß nach zellulären Atypien gefahndet werden. In ca. 5% werden sie gefunden und weisen so wie andere Atypien auf ein gering erhöhtes Karzinomrisiko hin. Sind keine Atypien im Papillom zu finden, ist das Karzinomrisiko äußerst gering einzuschätzen. In der Literatur wird in Fällen ohne Atypien nur ganz vereinzelt die Entwicklung eines DCIS beschrieben.

### **Zusammenfassung**

ADH, ALH und LCIS sind die im Rahmen des Mammographiescreenings am häufigsten diagnostizierten Läsionen mit gering erhöhtem Risiko Karzinomrisiko. Dies betrifft sowohl das invasive als auch in Situ Karzinom. Das DCIS ist im Gegensatz eine Vorläuferläsion eines invasiven Karzinoms und damit biologisch bedenklich einzustufen. Dies gilt insbesondere für High-Grade-DCIS. Das biologische Potential der FEA ist bisher nicht eindeutig einzuschätzen. Der Risikograd ist nach derzeitigem Wissensstand deutlich geringer anzunehmen. Für alle anderen B3-Läsionen ist der Nachweis von zellulären Atypien für die Einschätzung des Karzinomrisikos wesentlich.

### **Literatur**

Morrow M et al.

Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer.  
Nat. Rev. Clin. Oncol. 12 (2015) 227–238

Calhoun BC and Collins LC

Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature.

Histopathology 68 (2016) 138–151

Mayer S et al.

Absence of epithelial atypia in B3-lesions of the breast is associated with decreased risk for malignancy. *The Breast* 31 (2017) 144-149

Schnitt SJ

Problematic issues in breast core needle biopsies  
*Modern Pathology* 32 (2019) S71–S76

Christoph J. Rageth et al.

Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions)  
*Breast Cancer Research and Treatment* (2019) 174:279–296