

Bildgebung und Vorgehen bei präinvasiven Läsionen der Mamma

Imaging of precursor lesions of the female breast

S. Weigel, T. Decker, W. Heindel

Übersicht

Einleitung	127
Vorläuferläsionen im aktuellen Progressionsmodell des Mammakarzinoms	127
Duktales Carcinoma in situ	128
Atypische duktales Hyperplasie	131
Flache epitheliale Atypie	133
Lobuläre Neoplasie	134

Zusammenfassung

Präinvasive Läsionen der Brust umfassen ein Spektrum von biologisch und klinisch heterogenen, neoplastischen Läsionen mit einem sehr unterschiedlichen Progressionspotenzial zum invasiven Brustkrebs. In dieser Übersicht werden Definitionen, diagnostische Kriterien und klinische Schlussfolgerungen zu folgenden Entitäten vorgestellt: duktales Carcinoma in situ (DCIS), atypische duktales Hyperplasie (ADH), flache epitheliale Atypie (FEA), lobuläre Neoplasie (LN).



Als Abonnent der Radiologie up2date und Nutzer von Thieme-connect finden Sie einen **Podcast** unter www.thieme-connect.de/ejournals

Einleitung

Mit Einführung mammografischer Früherkennungsuntersuchungen, insbesondere durch das digitale Mammografie-Screening, stieg die Inzidenz präinvasiver Läsionen. Sie werden am häufigsten durch Mikroverkalkungen nachgewiesen, kommen als histologische Zufallsbefunde bei der Abklärung anderer Läsionen vor und rufen nur ausnahmsweise nachweisbare Herdbefunde hervor. Kenntnisse über präinvasive Läsionen sind für alle in der Mammadiagnostik tätigen Ärzte relevant, da das Biopsieergebnis zu sehr unterschiedlichen Konsequenzen führen kann. Sie reichen von regulärer weiterer Früherkennung über ein verkürztes Kontrollintervall, eine diagnostische Exzision bis hin zu einer onkologisch gerechten Operation.

In der B-Klassifikation für minimal-invasive Biopsien (MIB) finden sich die präinvasiven Läsionen in den Kategorien B5a (maligne, nicht invasiv) und B3 (Läsionen unklaren malignen Potenzials). Eine klinische, individuelle Empfehlung nach einer Biopsie muss neben der histologischen Diagnose die Beurteilung der radio-

logisch-pathologischen Korrelation und die bildgebenden Restbefunde nach Biopsie einbeziehen. Dafür gibt es 3 Gründe: Erstens hängt das Malignomrisiko in der individuellen Situation von der Gesamtkonstellation der Patientin ab, zweitens liefert die minimal-invasive Biopsie meistens nur Anteile der Läsion und nicht die gesamte Zielläsion zur histologischen Untersuchung und drittens besteht die Möglichkeit, dass infolge einer Fehlbiopsie Gewebe untersucht wird, das nicht aus der Zielläsion stammt.

Vorläuferläsionen im aktuellen Progressionsmodell des Mammakarzinoms

Molekularpathologische Erkenntnisse. Zum Verständnis der unterschiedlichen Risiken und damit der klinischen Relevanz der Präneoplasien ist es auch für den radiologischen Diagnostiker wichtig, die neuen Erkenntnisse aus der Molekularpathologie einzubeziehen. Für die invasiven Karzinome wurden molekulare Profilgruppen (luminal A und B, basal und Her2 sowie

weitere Subgruppen) mit Korrelation zu den histologischen Typen und Graden sowie zum Hormonrezeptor- und Her2-Proteinexpressionsstatus entdeckt. Ebenso wie invasive Mammakarzinome heute allgemein als biologisch heterogene Gruppe unterschiedlicher Entitäten gesehen werden, gilt dies für nicht invasive In-situ-Neoplasien [1]. Auch hier haben Molekularbiologie und Zytogenetik neue Einblicke gewährt: duktales Carcinoma in situ (DCIS) unterschiedlicher Differenzierungsgrade liegen analog den invasiven Karzinomen verschiedener Grade unterschiedliche genetische Abnormitäten zugrunde. Low- und High-Grade-Neoplasien unterscheiden sich also nicht nur quantitativ in ihren zytogenetischen Störungen, sondern zeigen auch qualitativ unterschiedliche Aberrationen: Während (In-situ- wie invasive) Low-Grade-Neoplasien meist diploid oder nahezu diploid sind und Verluste im Chromosom 16q-Bereich bzw. Zugewinne im 1q-Bereich zeigen, sind High-Grade-DCIS und invasive G3-Karzinome aneuploid und bieten komplexe genetische Profile mit Verlusten von 11q, 14q, 8p, 13q und Zugewinnen von 17q, 8q, 5p sowie Amplifikationen auf 17q12, 17q22–24, 6q22, 8q22, 11q13 und 20q13 [1, 2]. Damit ist die Progression von Low-Grade- zu High-Grade-DCIS sehr unwahrscheinlich. Vielmehr scheinen für Low-Grade- und High-Grade-Neoplasien a priori verschiedene Wege der Progression vom DCIS zum invasiven Karzinom zu bestehen, der Low-Grade- und der High-Grade-Pathway.

High-Grade- und Low-Grade-Neoplasien. Die Abgrenzung dieser beiden Entstehungswege führte zum Postulat zweier großer genetisch, morphologisch und klinisch differenter Gruppen von Neoplasien [3, 4]. Dies ist gerade für die Einschätzung präinvasiver Läsionen relevant: Während zur Familie der High-Grade-Neoplasien bisher ausschließlich die DCIS vom hohen Malignitätsgrad und die invasiven G3-Karzinome gehören, ist die Familie der Low-Grade-Neoplasien größer. Zu ihr zählen zunächst die DCIS vom niedrigen Malignitätsgrad, die duktales Karzinome vom Grad 1, die tubulären und die (klassischen) invasiven lobulären Karzinome. Aber aufgrund ähnlicher zytogenetischer Aberrationsmuster und einem extrem häufigen synchronen Auftreten gehören auch Vorläuferläsionen wie die atypische duktales Hyperplasie (ADH), die flache epitheliale Neoplasie (FEA) und die lobulären Neoplasien (LN) dazu [1, 5] (Abb. 1). Es ist wahrscheinlich, dass diese Familie von Low-Grade-Läsionen die Progressionsstufen zum invasiven Karzinom vom Typ luminal A repräsentiert, der sich durch niedrige Proliferation und hohe Östrogenrezeptorexpression auszeichnet und die günstigste Prognose aller Mam-

makarzinome hat. Dabei zeigen die lobulären Läsionen dieser Gruppe (sowohl die in situ lobulären Neoplasien wie die invasiven lobulären Karzinome) zusätzlich zu den in der Low-Grade-Gruppe identischen chromosomalen Alterationen einen Verlust des CDH1-Gens und der Expression des entsprechenden Proteins E-Cadherin. Dieses Protein ist relevant für die Zelladhäsion und sein Fehlen ist verantwortlich für das besondere nicht kohäsive, diffuse Wachstumsmuster lobulärer Neoplasien. Zwar hat dieses auffällige Wachstumsmuster in der klassischen Pathologie zur grundsätzlichen Abtrennung der lobulären von den duktales Neoplasien geführt, jedoch bestehen auf genetischer, Protein-, vor allem aber prognostischer Ebene engste Gemeinsamkeiten mit den übrigen Läsionen des Low-Grade-Pathways. Nicht zuletzt hat das für die lobulären Neoplasien charakteristischerweise verlorene CDH1-Gen seine Lokalisation (16q21) auf demselben Chromosomenarm wie die anderen Low-Grade-spezifischen Veränderungen [6, 7].

Duktales Carcinoma in situ

Definition

Das DCIS gehört zu den malignen epithelialen Proliferationen vom duktales Typ mit Ausbreitung innerhalb des duktuulo-lobulären Systems.

Pathologie

Das DCIS wird in den niedrigen, intermediären und hohen Kernmalignitätsgrad unterteilt. Alle 3 Formen gelten als direkte Vorläuferläsion eines invasiven Karzinoms, basierend auf klinischen Daten (Lokalrezidive nach diagnostischen Biopsien oder therapeutischen Exzisionen) und histologisch-genetischen Untersuchungen (Übereinstimmung DCIS und invasiver Anteil hinsichtlich Grad, Tumormarkern und genetischen Markern), jedoch unterscheiden sich die Subtypen biologisch durch eine unterschiedliche Proliferation und Zelllinien.

Bildgebung

Verfahren. In den meisten Fällen wird das DCIS mammografisch nachgewiesen, die wenigsten Fälle sind heute palpabel, nur einzelne fallen als Mamillenläsion (Morbus Paget) auf. Die häufigste mammografische Auffälligkeit sind Mikroverkalkungen (72–98%).

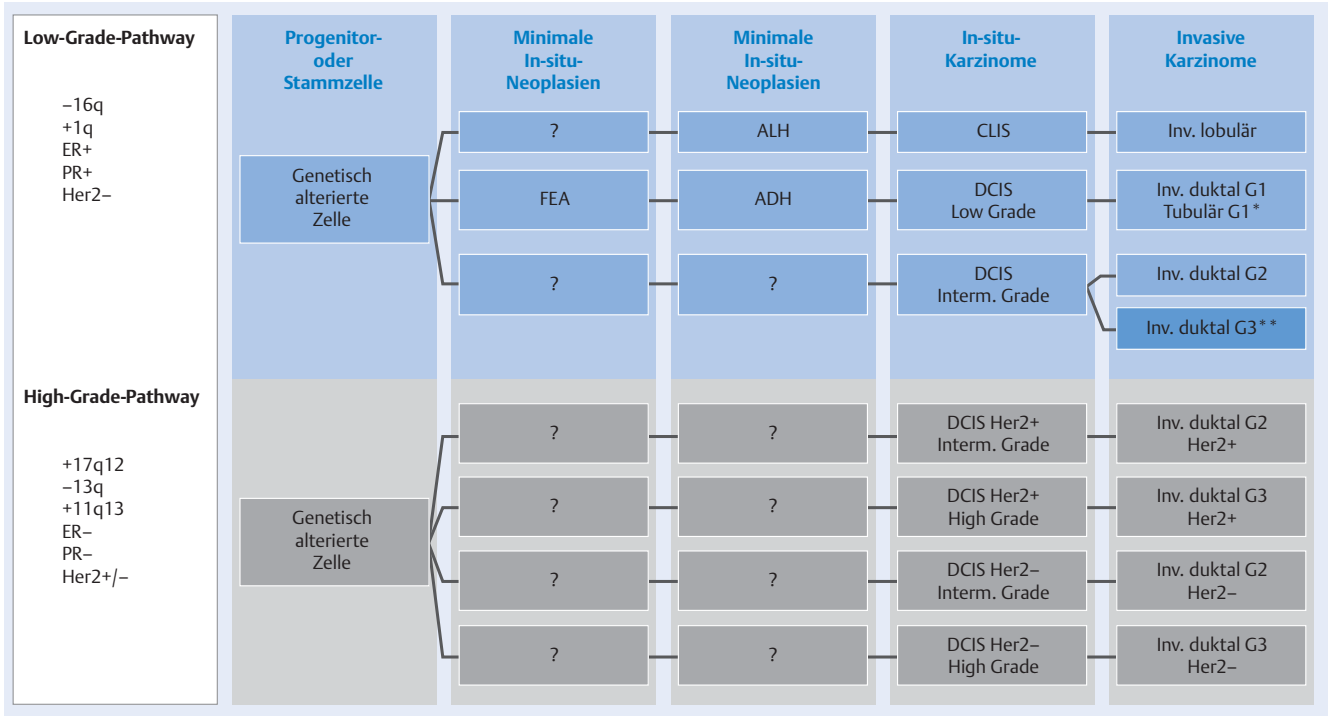


Abb. 1 Präinvasive Läsionen und Progressions-Pathways: Progressionsmodell mit 2 getrennten Pathways für Low- und High-Grade-Karzinome mit unterschiedlicher Genetik und Hormonrezeptor-/Her2-Expression. Während beide Pathways gesonderte Wege des DCIS vom intermediären und hohen Kernmalignitätsgrad aufweisen, sind FEA, ALH, CLIS, ADH und DCIS „low grade“ ausschließlich im Low-Grade-Pathway zu finden; ? = hypothetische Vorläufer, bisher nicht identifiziert, * zusätzlich gehören zu dieser Gruppe weitere G1-Karzinome (z. B. muzinöse Karzinome), ** = die Gruppe von Hormonrezeptor-positiven, Her2-negativen G3-Karzinomen im Low-Grade-Pathway ist sehr klein, ADH = atypische duktale Hyperplasie, FEA = flache epitheliale Neoplasie, LN = lobuläre Neoplasien, DCIS = duktales Carcinoma in situ, ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor.

BI-RADS. Abklärungsbedürftige Mikroverkalkungen werden in Anlehnung an das Breast Imaging Reporting and Data System [8] in die 2 Gruppen

- „mittelgradig suspekt“ mit den Morphologien amorph und granulär und
- „höhergradig suspekt“ mit den Morphologien pleomorph und fein linear, linear-verzweigt unterteilt. In Assoziation zu einem Mikrokalk-assoziierten DCIS sind zum einen Sekretverkalkungen (feine rundliche Verkalkungen: amorph, pleomorph), zum anderen Nekroseverkalkungen (grobe Ausgussverkalkungen: granulär, linear-verzweigend) in unterschiedlichem Ausmaß nachzuweisen. Hinsichtlich der Anordnung formuliert das Lexikon die Verteilungen diffus, regional, segmental, gruppiert und linear. Insbesondere die Anordnung segmental und linear ist verdächtig auf ein DCIS.

Vorhersagewert für Malignität. Der Vorhersagewert für Malignität der feinen Sekretverkalkungen in Gruppierung ist gering (etwa 15%) und überlappt sich mit benignen proliferativen Veränderungen. Im Falle eines DCIS liegt häufig ein niedriger oder intermediärer

Kernmalignitätsgrad vor (Abb. 2a, b). Unter allen Kombinationen von Morphologie und Anordnung zeigen nur die linearen bzw. linear-verzweigten Verkalkungen in einer linearen bzw. segmentalen Anordnung einen Vorhersagewert über 95% (BI-RADS 5). Die zu erkennende duktales Anordnung macht eine DCIS-Diagnose sehr wahrscheinlich. In den meisten Fällen gehen diese Ausgussverkalkungen mit einem DCIS vom hohen Kernmalignitätsgrad einher (Abb. 3a, b). Differenzialdiagnostisch ist an eine periduktales Mastitis oder initiale Gefäßverkalkungen zu denken.

Sonografie. In der Abklärungskette von Mikroverkalkungen sollte ergänzend zur Mammografie eine Sonografie durchgeführt werden, um mögliche invasive Tumoranteile nachzuweisen und gezielt zu punktieren. Moderne Ultraschallgeräte können zusätzlich Mikroverkalkungen darstellen, allerdings sind sie bei der Bewertung der Morphologie, Anordnung und Ausdehnung der Mammografie unterlegen. Sonografisch suspekt auf ein DCIS-Korrelat sind echoarme Gangserweiterungen, tumorbildende Formen können ein Herdkorrelat bieten.

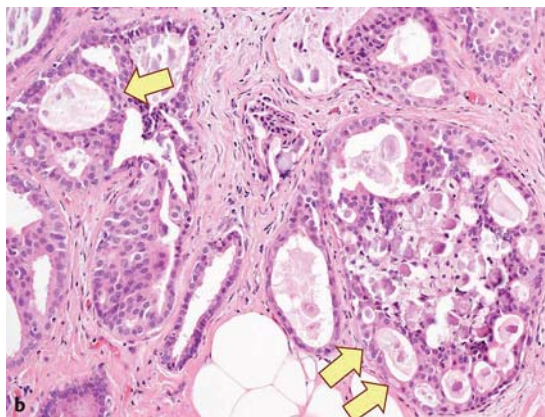
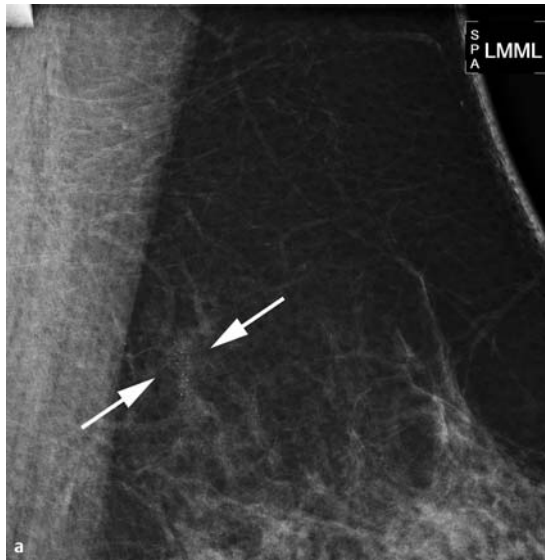


Abb. 2 DCIS „low grade“. a Vergrößerungsmammografie mediolateral: 6 mm messende Gruppe amorpher Mikrokalks präpektoral (BI-RADS 4A). b Histologie, 20-fache Vergrößerung, HE-Färbung: Erweiterte Gänge mit siebartigen Proliferaten kleiner gleichförmiger Zellen mit runden Kernen < 1,5 Erythrozytendurchmesser; in den Lichtungen Sekret mit assoziiertem Mikrokalk; Pfeil = drüsenartige intraduktale Sekundärlumina mit Sekret und kleinen rundlichen Mikroverkalkungen (Durchmesser 30 µm, isoliert radiologisch nicht relevant), Doppelpfeil = die Zusammenlagerung kleiner Verkalkungen führt dazu, dass sie mammografisch nachweisbar sind (Gesamtdurchmesser 90 µm).

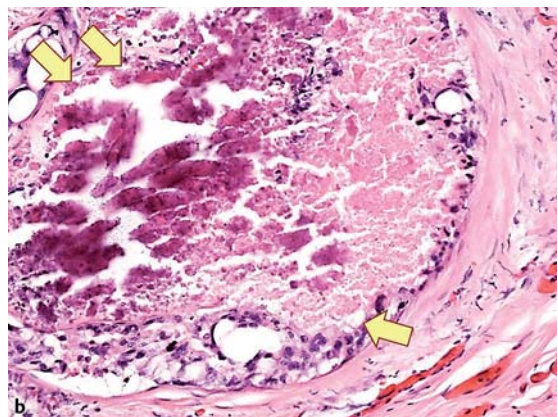
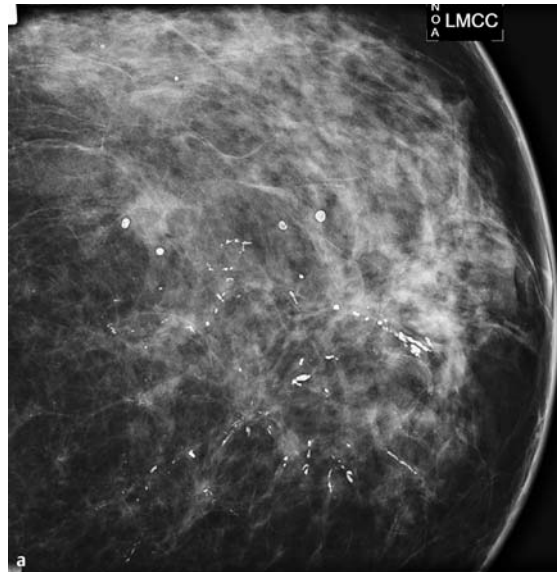


Abb. 3 DCIS „high grade“. a Vergrößerungsmammografie kraniokaudal: 40 mm messendes Areal mit diskontinuierlich linear und segmental angeordneten Mikroverkalkungen von linearer Morphologie (BI-RADS 5). b Histologie, 20-fache Vergrößerung, HE-Färbung: ektatische Gänge, am Rand vitale zytoplasmareiche Zellen mit großen polymorphen Kernen; zentral Komedonekrose mit assoziiertem Mikrokalk; Pfeil = Grenze zwischen intraduktalen Tumorzellen und Nekrosezone (hell rosa), Doppelpfeil = grobschollige Verkalkung (Durchmesser 420 µm), fragmentiert beim histologischen Schneideprozess. Mikrokalk nahezu 4-mal größer als beim DCIS „low grade“ (vgl. Abb. 2 b bei gleicher Vergrößerung).

DCIS

Das DCIS ist eine heterogene Gruppe nicht invasiver Neoplasien vom duktalem Typ, die sämtlich segmentgebunden entstehen und fortschreiten. Sie unterscheiden sich jedoch grundsätzlich:

- in der Progressionsgeschwindigkeit
- in der Korrelation zum Mikrokalkbefund
- in der Häufigkeit des diskontinuierlichen Wachstums

Diese Unterschiede werden in der aktuellen Klassifikation mit dem Kerngrading erfasst. Die DCIS der Kerngrade 1–3 umfassen nicht ein Kontinuum unterschiedlich differenzierter Läsionen, sondern (mindestens) 2 molekulargenetisch und phänotypisch grundsätzlich verschiedene Gruppen von Präneoplasien (DCIS „high grade“ und DCIS „non high grade“) mit unterschiedlicher Biologie.

MRT. MR-tomografisch stellt sich das DCIS typischerweise als eine lineare bzw. segmentale Kontrastmittelanreicherung dar, zuteilen kann es auch durch eine asymmetrische Anreicherung in der Spätphase diagnostiziert werden.

Klinisches Management

Mit Einführung von Mammografie-Screening-Programmen ist eine Zunahme der Inzidenz des DCIS zu verzeichnen. Die DCIS-Rate unter allen Brustmalignomen beträgt im digitalen Screening bis zu 30%.

In der MIB wird das DCIS mit B5a codiert. Eine onkologisch gerechte Operation im Sinne einer Kompletterektomie der Läsion ist indiziert. Zur Planung sind zum einen die Diskrepanz zwischen Mikrokalkareal und histologischer Größe, zum anderen das diskontinuierliche duktales Wachstum von Bedeutung. Beide hängen vom Kernmalignitätsgrad ab. Die radiologische Größeneinschätzung des DCIS ist aufgrund einer günstigeren Mikrokalkassoziation beim hohen Kernmalignitätsgrad am genauesten.

Atypische duktaile Hyperplasie

Definition

Die atypische duktaile Hyperplasie (ADH) ist eine neoplastische Läsion duktailer Epithelien. Sie ist Bestandteil des Low-Grade-Pathways der Mammakarzinome und dort zwischen flacher epithelialer Atypie (FEA) und DCIS „low grade“ einzuordnen. Unabhängig vom histologisch bedingten Namen besteht zwischen ADH und „gewöhnlicher“ duktailer Hyperplasie keine Beziehung. Die Definition der ADH umfasst 3 Komponenten [9]:

- die Zytologie,
- die Architektur und
- die Ausdehnung (Größe).

Die definitive Diagnose einer ADH ist in der minimal-invasiven Biopsie nicht möglich, weil die Ausdehnung der Läsion nicht sicher beurteilt werden kann.

Pathologie

Charakteristika. Die ADH besteht aus uniformen kleinen bis mittelgroßen Zellen, die gleichmäßig angeordnet sind. Ihre Kerne sind kleiner als 2 Erythrozytendurchmesser und damit typisch für Low- oder Intermediate-Grade-Neoplasien. High-Grade-Kerne (über 2 Erythrozyten im Durchmesser) schließen eine ADH aus. Mitosen treten selten, Nekrosen extrem selten auf. Beide führen nicht automatisch zur Diagnose DCIS. Die typischen intraduktulären Architekturen umfassen brückenartige Bögen, siebartige (kribriforme) Komplexe und stromafreie Mikropapillen. Typischerweise sind

die Zellen und Kerne gleichmäßig („starr“) verteilt und immer auf die gebildeten Lichtungen ausgerichtet als Hinweis auf eine drüsige Differenzierung. Selten sind solide Formen, die fast immer Zellrosetten als Minimalvariante der genannten Architekturen aufweisen. Schließlich ist die Größe der Läsion Bestandteil der Definition und zugleich wichtigstes differenzialdiagnostisches Kriterium zum Low-Grade-DCIS. Es gibt unterschiedliche Vorschläge zu Maßangaben, die im Wesentlichen aber die gleichen Läsionen beschreiben. Einigkeit herrscht darin, dass die Läsion selten 3 mm überschreitet und immer auf ein Läppchen beschränkt ist.

ADH bilden keine tumorförmigen Formationen und sind deshalb makroskopisch selbst nicht zu erkennen. Sie können aber assoziiert in radiären Narben, Papillomen und selten auch in Fibroadenomen auftreten. Nur ausnahmsweise enthalten ADH radiologisch relevanten (über 80 µm) Mikrokalk, der dann immer rundlich und fein, nie granulär oder linear konfiguriert ist.

MIB. In der minimal-invasiven Biopsie (sowohl Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien als auch Vakuumbiopsien) kann der Pathologe die definitive Diagnose einer ADH nicht stellen. Dazu müsste er die Ausdehnung der Läsion, eines der 3 Hauptkriterien, bestimmen, was aber nicht möglich ist, weil das umgebende Gewebe nicht beurteilt werden kann. Aus diesem Grund empfiehlt die EWGBSP (European Working Group for Breast Screening Pathology), den Begriff ADH in der minimal-invasiven Biopsiediagnostik zu vermeiden und stattdessen den einer „atypischen Proliferation vom duktaalen Typ“ (AEPDT) zu verwenden [10]. Dieser Begriff bezeichnet also einen ADH-identischen Befund in der minimal-invasiven Biopsie, bei dem aus den genannten Gründen die Diagnose DCIS „low grade“ nicht ausgeschlossen werden kann. Er gehört zur pathologischen Kategorie B3 (Abb. 4).

Bildgebung

Die Häufigkeit der Diagnose atypischer Proliferationen zeigt einen positiven Zusammenhang mit der invasiven Abklärung von Mikroverkalkungen. Im digitalen Mammografie-Screening fanden wir AEPDT bei 12% der Mikrokalk-Biopsien. 94% aller AEPDT-Diagnosen resultierten aus der Mikrokalkabklärung, die restlichen 6% aus der Abklärung von Herdbefunden [11]. Bei Herdbefunden stellten die AEPDT einen assoziierten Zufallsbefund dar, der für sich genommen bildgebend nicht abzugrenzen war.

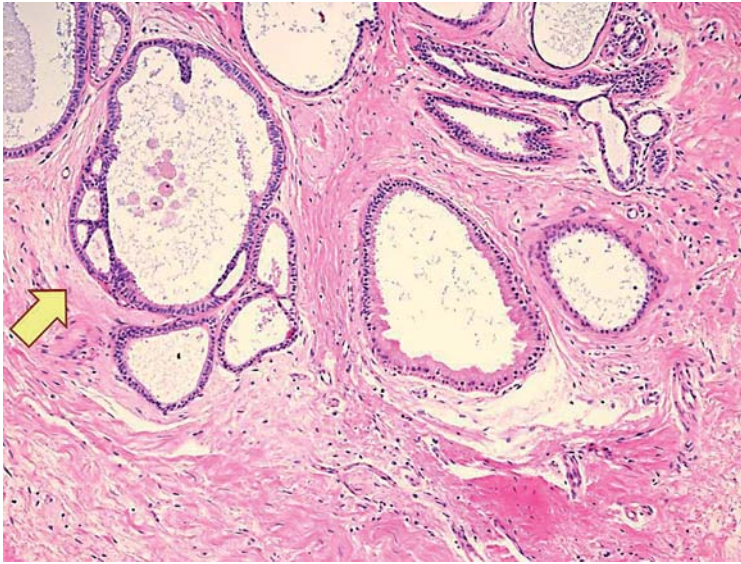


Abb. 4 Atypische Epithelproliferation vom duktalem Typ in der minimal-invasiven Biopsie. Histologie, 20-fache Vergrößerung, HE-Färbung: in den erweiterten kleinen Ductuli eines Läppchens siebartige Proliferationen von neoplastischen Zellen duktalem Low-Grade-Morphologie; Begrenzung auf das Läppchen ohne assoziierten Mikrokalk; identisch zu DCIS „low grade“, jedoch kein extralobulärer Gangbefall in der minimal-invasiven Biopsie nachweisbar, deshalb ist die Unterscheidung ADH vs. DCIS „low grade“ in dieser Situation nicht möglich.

Klinisches Management

Bei der Einschätzung des Risikos und den Schlussfolgerungen für das Management der betroffenen Patientinnen muss zwischen einer definitiv diagnostizierten ADH in einem chirurgischen Operationspräparat und der AEPDT in der MIB unterschieden werden.

■ ADH im Operationspräparat

Der ADH-Befund wird in Operationspräparaten in 2 Konstellationen gefunden.

ADH

- ADH und DCIS „low grade“ unterscheiden sich lediglich in der Läsionsgröße, nicht in der Biologie.
- Die ADH ist eine Markerläsion für ein metachrones Karzinomrisiko mit Empfehlung zur jährlichen bildgebenden Kontrolle.
- In der minimal-invasiven Biopsie kann eine ADH nicht definitiv diagnostiziert werden. Deshalb wird für einen ADH-identischen Befund hier die Bezeichnung AEPDT verwendet.
- Der Nachweis einer AEPDT erfordert zur sicheren Differenzierung zwischen einer ADH und einem DCIS eine endgültige histologische Abklärung.

ADH bei sicher benignen Läsionen. Bei diagnostischen Exzisionen mit einer sicher benignen Läsion als Korrelat zum bildgebend auffälligen Befund kann sich u. U. im Präparat zusätzlich eine ADH finden. Für diese isolierte ADH ergibt sich keine weitere therapeutische Konsequenz. Sie ist eine Markerläsion für ein mäßig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko auf das 4- bis 5-Fache innerhalb der ersten 15 Jahre für beide Brüste mit leichter ipsilateraler Bevorzugung [12, 13]. Das kumulative Risiko erreicht nach 30 Jahren 35% [14]. Obwohl die Evidenz nur den Level 3 erreicht, erscheint ein jährliches mammografisches Kontrollintervall konsequent und wurde in nationale Empfehlungen aufgenommen [15].

ADH bei Karzinomen. Ist die ADH Nebenbefund bei einer Karzinomdiagnose, so transportiert sie kein zusätzliches Risiko. Liegt sie nahe an einem Resektionsrand, sollte sichergestellt sein, dass sie von beurteilbarem originärem Brustdrüsengewebe umgeben ist, um ein DCIS „low grade“ sicher auszuschließen.

■ AEPDT in der minimal-invasiven Biopsie

In dieser Situation steht das Risiko eines synchron zum Zeitpunkt der Biopsie in derselben Brust und in der gleichen Lokalisation vorliegenden Malignoms im Vordergrund. Mit 26–36% sind AEPDT unter den B3-Läsionen am häufigsten. Zugleich zeigen sie im Mammografie-Screening den höchsten prädiktiven Wert hinsichtlich Malignität in der diagnostischen Exzision von 32–59% [16–19]. In den Fällen mit Nachweis eines DCIS bzw. eines invasiven Karzinoms mit DCIS-Komponente in der nachfolgenden diagnostischen Exzision sind die atypischen Proliferationen selbst als Teil eines DCIS zu werten.

Die Diagnose AEPDT verlangt wegen dieses synchronen Risikos eine unmittelbare histologische Abklärung. Obwohl in vielen Fällen eine definitive Klärung nur durch eine offene Exzisionsbiopsie erreicht werden kann, ist dies nicht in jedem Fall unumgänglich. Da eine AEPDT fast nie einen eigenen Befund in der Bildgebung hervorruft, sollte die Re-Biopsiemethode von der Korrelation der ersten Biopsie zur Zielläsion abhängig gemacht werden: Ist das histologische Korrelat zum bildgebenden Befund sicher benigne und die AEPDT ein zusätzlicher Befund, ist die Exzision des Areals der Vorbiopsie die Methode der Wahl. Findet sich in der MIB kein Korrelat zur Zielläsion, sollte erwogen werden, ob die verdächtige Zielläsion in der Bildgebung nicht mit einer wiederholten MIB erreichbar ist.

Flache epitheliale Atypie

Definition

Als flache epitheliale Atypie (FEA) wird eine Läsion bezeichnet, bei der atypische Zellen innerhalb einer terminalen duktulo-lobulären Einheit mit Kolumnarzella-meta- oder -hyperplasie auftreten. Zytologisch zeigen die atypischen Zellen maximal intermediäre Kerngrade. Synonyme sind Kolumnarzella-metaplasie mit Atypie bzw. Kolumnarzella-hyperplasie mit Atypie.

Pathologie

Die Kolumnarzellen werden durch eine oder mehrere „flache“ Lagen atypischer Zellen ersetzt, ohne dass Sekundärarchitekturen gebildet werden. Die atypischen Zellen umfassen ein breites Spektrum von nahezu uniformen Kolumnarzellen mit gleichmäßig vergrößerten, abgerundeten und aufgehellten Kernen und erkennbaren Nukleolen bis hin zu polygonalen Zellen mit deutlicherer Kernpolymorphie, die jedoch nie das Ausmaß der Polymorphie eines High-Grade-DCIS erreicht.

Bildgebung

Die FEA geht mammografisch meistens mit runden, amorphen Mikroverkalkungen einher, da sie immer in einer Adenose mit Kolumnarzella-meta- oder -hyperplasie liegt. Differenzialdiagnostisch kommen sekretorische Verkalkungen eines DCIS vom niedrigen Kernmalignitätsgrad in Betracht. Ansonsten wird die FEA als inzidenteller mikroskopischer Befund bei Biopsie einer anderen Auffälligkeit diagnostiziert.

Klinisches Management

Die Häufigkeit der FEA steigt mit der Implementierung von Mammografie-Screening-Programmen. Daten zur klinischen Bedeutung der FEA sind aufgrund einer limitierten Zahl systematischer Studien begrenzt. Analog zur ADH ist zwischen der Situation eines Befundes in einer diagnostischen Exzision und in einer MIB zu differenzieren.

■ FEA im Operationspräparat

Die wenigen existierenden klinischen Outcome-Studien nach Exzision isolierter FEA-Läsionen weisen – bei allerdings kleiner Fallzahl – auf eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit (0/59 bis 3/115) eines Rezidivs oder Progression zu einem invasiven Karzinom hin [20–22]. Es herrscht heute Konsens, dass hier keine weiteren therapeutischen Maßnahmen indiziert sind [15]. Wird die Diagnose einer FEA im Exzisionspräparat gestellt, erfordert dies allerdings eine dezidierte pathologische Aufarbeitung zum Ausschluss eines DCIS oder invasiven Karzinoms. Der Nachweis einer FEA in einem Operationspräparat zusammen mit einer Karzinomdiagnose hat keine klinische Relevanz, auch nicht für das weitere Follow-up [15,23].

■ FEA in der minimal-invasiven Biopsie

Wir selbst sahen im digitalen Screening unter B3-Biopsien mit gesicherter radiologisch-pathologischer Korrelation die FEA mit 8% deutlich seltener als die AEPDT (35%). Observationsstudien zeigen eine Assoziation der FEA mit lobulären Neoplasien, ADH, DCIS vom niedrigen Kernmalignitätsgrad, invasiven G1-Karzinomen und besonders dem tubulären Karzinom [24]. Wegen des resultierenden Risikos eines synchronen Malignoms wird deshalb die FEA in der MIB der pathologischen Kategorie B3 (malignes unklares Potenzial) zugeordnet. Die limitierten Daten zeigen zwar in etwa einem Drittel der folgenden Exzision eine zusätzliche Läsion des Low-Grade-Pathways [18,19,25]. Die Interpretation dieser Studien ist allerdings eingeschränkt, da eine individuelle radiologisch-pathologische Korrelation oft nicht gegeben war und damit die Indikationen zur offenen Biopsie uneinheitlich waren. Unser eigenes Protokoll sieht bei sicherer radiologisch-pathologischer Korrelation des Mikrokalks nur im Falle eines bildgebenden Restbefundes nach minimal-invasiver Biopsie eine diagnostische Exzision vor. Unter diesen Voraussetzungen betrug die Malignitätsrate der folgenden Exzision 0% [26].

FEA

- Die FEA ist nach derzeitigem Stand biologisch eine Low-Grade-Pathway-Läsion ohne relevantes Progressionsrisiko.
- In der minimal-invasiven Biopsie kommt der FEA eine Markerfunktion für ein synchrones Malignomrisiko zu.
- Ein FEA-Befund in der biopsischen Abklärung stellt eine Indikation zur intensiven radiologisch-pathologischen Korrelation und zur Klärung von Rest- oder konkurrierenden Befunden nach Intervention dar.

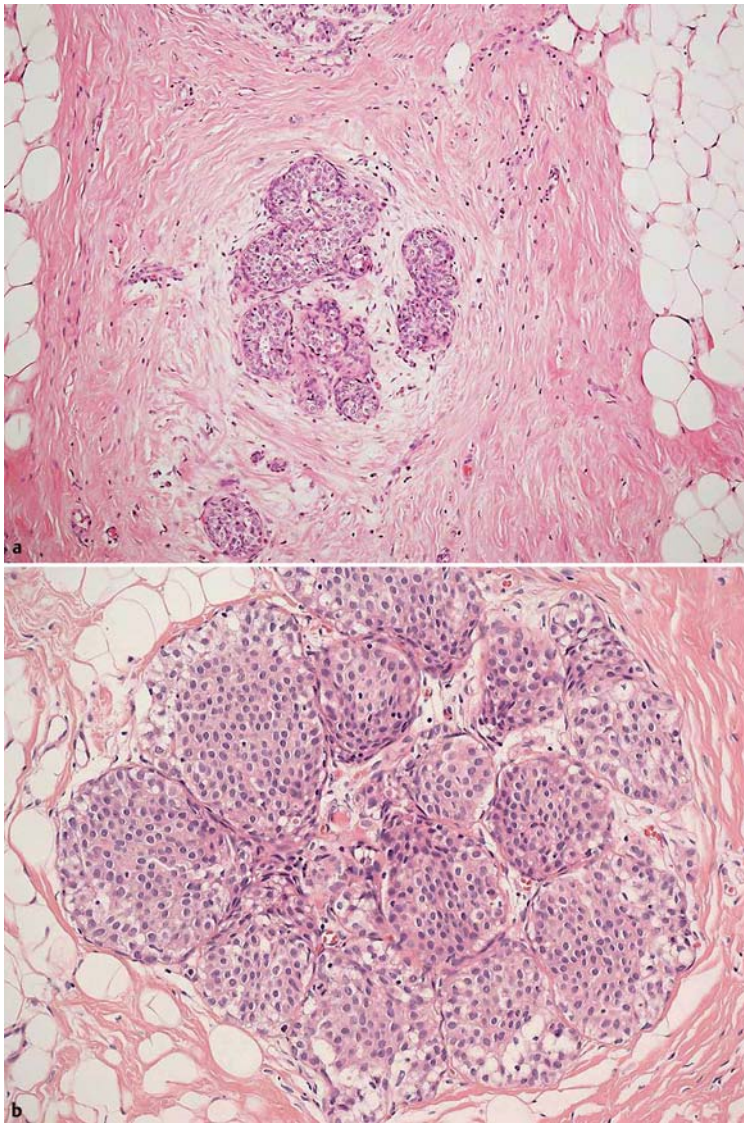


Abb. 5 Lobuläre Neoplasie. **a** Histologie, 10-fache Vergrößerung, HE-Färbung: lobuläre Neoplasie, ALH-Typ, Proliferation gleichförmiger neoplastischer Zellen vom lobulären Typ in den kleinsten Ductuli ohne Läppchenvergrößerung. **b** Histologie, 10-fache Vergrößerung HE-Färbung: lobuläre Neoplasie, CLIS-Typ, Proliferation neoplastischer Zellen vom lobulären Typ mit Erweiterung aller Ductuli und deutlicher Läppchenaufreibung.

Lobuläre Neoplasie

Definition

Die lobuläre Neoplasie (LN) ist charakterisiert durch Proliferation kleiner monomorpher atypischer Zellen mit diskohäsiver Ausbreitung innerhalb der Läppchen. Oft liegen die Veränderungen multifokal bzw. multizentrisch und bilateral vor.

Pathologie

LN weisen keinen charakteristischen makroskopischen Befund auf und werden in einem Exzidat deshalb vom Pathologen nicht gezielt untersucht, sondern zufällig gefunden. Traditionell werden nicht invasive lobuläre Neoplasien nach quantitativen Kriterien in atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und Carcinoma lobulare in situ (CLIS) [27] unterteilt (Abb. 5), für die auch geringe Risikounterschiede beschrieben wurden. Wegen der mäßigen Reproduzierbarkeit insbesondere in der MIB wird jedoch der von Haagensen [28] eingeführte Terminus „lobuläre Neoplasie“ (LN), der beide Gruppen einschließt, in der WHO-Klassifikation bevorzugt [29]. Diese klassischen LN-Formen werden in der minimal-invasiven Diagnostik mit der Kategorie B3 erfasst. Es werden heute zusätzlich 3 (z. T. überlappende) Sonderformen der lobulären Neoplasien allgemein akzeptiert, bei denen eine besondere klinische Relevanz angenommen werden kann:

- die LN vom pleomorphen Typ,
- die LN mit Komedonekrosen sowie
- der extensive Typ der LN mit DCIS-artiger Ausbreitung in große extralobuläre Gänge [30].

Diese Formen haben Ähnlichkeit mit High-Grade-DCIS, gehören jedoch auch molekularpathologisch eindeutig zu den lobulären Neoplasien. Allerdings werden sie zur Kennzeichnung des assoziierten Risikos (s. u.) der B-Kategorie B5a zugeordnet.

Ein Versuch der Quantifizierung der LN mit der sog. LIN-Klassifikation (lobuläre intraepitheliale Neoplasie, LIN 1–3) [31] hat sich international nicht durchgesetzt; sie ist weder multizentrisch noch durch Follow-up-Daten validiert [32].

Bildgebung

Es ist keine für LN spezifische bildgebende Auffälligkeit beschrieben. Die LN ist ein inzidental histologischer Befund, der meist bei der bioptischen Mikrokalkabklärung nachgewiesen wird. Dabei liegen die Verkalkungen in benignen Veränderungen der Umgebung. Nur ausnahmsweise enthalten LN selbst Mikroverkalkungen (am ehesten die Sonderformen) [33].

Tabelle 1

Management von lobulären Neoplasien im Exzisionspräparat.

LN-Typ	Assoziierte Läsion	Lokalisation der LN	Management	Rationale
ALH/CLIS	keine oder benigne Läsion	jede	mammografische Kontrolle	metachrones Risiko
ALH/CLIS	ADH, DCIS, invasives Karzinom	jede	entsprechend der assoziierten Läsion	Risiko der LN niedriger
pleomorpher Typ, mit Komedonekrosen u./o. „extended type“	keine oder benigne Läsion	zentral	mammografische Kontrolle	metachrones Risiko
		Resektionsrand	Nachexzision	hohes synchrones Risiko der LN
	ADH, DCIS, invasives Karzinom	zentral	entsprechend der assoziierten Läsion	Risiko der LN niedriger
		Resektionsrand	Nachexzision	hohes synchrones Risiko der LN

LN = lobuläre Neoplasie, ALH = atypische lobuläre Hyperplasie, CLIS = Carcinoma lobulare in situ, DCIS = duktales Carcinoma in situ

Klinisches Management

Die Inzidenz der LN ist wegen des zufälligen Detektionsmodus weitgehend unbekannt. Sie werden am häufigsten zwischen dem 44. und 46. Lebensjahr und zu 90% bei prämenopausalen Frauen diagnostiziert [34,35]. Allerdings ist die Inzidenz bei postmenopausalen Frauen in den letzten 2 Jahrzehnten in den USA auf das Vierfache gestiegen [36]. Während die relative Häufigkeit von LN unter allen benignen Mammabiopsien ca. 0,5% beträgt, liegt sie bei Biopsien, die wegen mammografisch auffälliger Befunde erfolgten, um 10% [35,37]. Bei der Risikobetrachtung muss wie bei ADH und FEA zwischen LN im Operationspräparat und LN in der minimal-invasiven Biopsie unterschieden werden.

■ **LN im Operationspräparat**

Das Risiko eines invasiven Karzinoms nach LN-Diagnose in einem diagnostischen Operationspräparat nimmt jährlich um 1–2% zu, das Risiko über die Gesamtlebenszeit beträgt 30–40% [38]. Es beträgt nach den spärlichen publizierten Daten 10% nach 10 Jahren bzw. 20% nach 20 Jahren [35,39,40] und betrifft beide Brüste. Dabei ist das Risiko ipsilateral dreimal höher als kontralateral [41]. Demnach handelt es sich bei der LN sowohl um eine Markerläsion für ein diffus verteiltes, bilaterales Karzinomrisiko als auch um eine lokale Vorläuferläsion für ein ipsilaterales Karzinom mit einem mäßigen Evidenz-Level (LOE 3). Dieses Risiko ist Anlass für die Empfehlung zur lebenslangen jährlichen Kontrollmammografie [15].

Der alleinige Nachweis einer LN in einem diagnostischen Exzizat mit benignem Hauptbefund erfordert nach aktueller Datenlage für sich genommen keine weitere, insbesondere keine chirurgische Therapie [30,42]. Er sollte allerdings Anlass zur interdisziplinären Kontrolle auf Hinweise für ein in der Brust verbliebenes assoziiertes Karzinom sein. Der Nachweis einer LN vom gewöhnlichen Typ im Resektionsrand eines Operationspräparats zur brusterhaltenden Therapie stellt a priori keine Indikation zur regelmäßigen Nachresektion dar, das Lokalrezidivrisiko ist offenbar nicht erhöht [43]. Allerdings sollte dieser Befund stets im interdisziplinären Team diskutiert werden, um durch Vergleich der prä- und postoperativen radiologisch-pathologischen Korrelation das Risiko einer in situ verbliebenen neoplastischen Läsion abzuschätzen und über das weitere Vorgehen zu entscheiden (Tab. 1) [30].

■ **LN in der MIB**

Unser Protokoll sieht bei sicherer radiologisch-pathologischer Korrelation nur dann eine diagnostische Exzision vor, wenn die LN nicht als Zufallsbefund bei einem sicher abgeklärten Herd- oder Mikrokalkbefund auftritt, sondern selbst Mikrokalk trägt und ein Restbefund nach MIB nachweisbar bleibt. In allen übrigen Fällen empfehlen wir in Übereinstimmung mit der Situation am Operationspräparat [44] die jährliche Kontrollmammografie (Tab. 2).

Tabelle 2

Management von lobulären Neoplasien in der minimal-invasiven Biopsie.

LN-Typ	B-Kategorie	Assoziierte Läsion (zusätzlich zur LN)	Korrelat in der Bildgebung	Rest- oder konkurrierender Befund in situ	Management
ALH/CLIS	B3	keine	nein	keine Relevanz	Re-Biopsie (MIB oder Exzision)
			ja	ja	Re-Biopsie (MIB oder Exzision)
			ja	nein	mammografische Kontrolle
		benigne	nein	keine Relevanz	Re-Biopsie (MIB oder Exzision)
			ja	keine Relevanz	mammografische Kontrolle
			ja	keine Relevanz	mammografische Kontrolle
pleomorpher Typ, mit Komedonekrosen u./o. „extended type“	B5a	keine Relevanz	nein	keine Relevanz	Re-Biopsie (MIB oder diagnostische Exzision)
			ja	ja	therapeutische Komplettexzision
			ja	nein	therapeutische Nachexzision

LN = lobuläre Neoplasie, ALH = atypische lobuläre Hyperplasie, CLIS = Carcinoma lobulare in situ, MIB = minimal-invasive Biopsie, B3 = histologische Kategorie, Läsionen mit einem unklaren malignen Potenzial, B5a = histologische Kategorie, maligne, nicht invasiv

Lobuläre Neoplasie

- Die lobuläre Neoplasie ist als isolierter Befund sowohl mit einem mäßigen diffusen beidseitigen als auch mit einem etwas größeren lokalen Karzinomrisiko verbunden und stellt deshalb zugleich eine Markerläsion und eine nicht obligate Vorläuferläsion für ein meta-chrones invasives Karzinom dar.
- Der Nachweis einer LN in der minimal-invasiven Biopsie kann hingegen mit einem synchronen Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms verbunden sein. Das Vorgehen sollte risikoadaptiert interdisziplinär festgelegt werden.
- Nach Exzision ist das diffuse Risiko Anlass für eine lebenslange jährliche bildgebende Kontrolle.

Abstract

Precursor lesions of the breast are biologically and clinically heterogeneous neoplastic lesions with a varying risk for progression to an invasive breast cancer. This review presents definitions, diagnostic criteria and concepts for the clinical management of the following lesions: ductal carcinoma in situ (DCIS), atypical ductal hyperplasia (ADH), flat epithelial atypia (FEA), lobular neoplasia (LN).

Key words

Breast · preinvasive, ductal carcinoma in situ · atypical ductal hyperplasia · flat epithelial atypia · lobular neoplasia

Audio-Podcast des kompletten Artikels

Diesen Beitrag können Sie in der HTML-Datei auch als Podcast anhören. Online finden Sie den Beitrag unter www.thieme-connect.de/ejournals.

Über die Autoren

Stefanie Weigel



Jahrgang 1971. Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen. 1998 – 1999 AiP Klinikum rechts der Isar TU München. 1999 Promotion. Ab 2000 wissenschaftliche Mitarbeiterin Universitätsklinikum Münster, Institut für Klinische Radiologie. 2004 Facharztanerkennung

Diagnostische Radiologie. Seit 2005 Tätigkeitsschwerpunkt im Referenzzentrum Mammografie Münster, Durchführung von Befundung und Abklärungsdiagnostik im Mammografie-Screening-Programm.

Klinische Radiologie. 2005 Ernennung zum Leiter des Referenzzentrums Mammografie am Universitätsklinikum Münster. Schwerpunkte in der Forschung: Krankheitsfrüherkennung durch Bildgebung, minimal-invasive bildgesteuerte Therapie.

Korrespondenzadresse

Dr. Stefanie Weigel
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster
Tel. 0251 83-45650
Fax: 0251 83-45660
E-Mail: weigels@uni-muenster.de

Thomas Decker



Jahrgang 1954. Medizinstudium in Berlin und Dresden, Staatsexamen 1980. 1980 – 1989 Charite, Berlin; 1983 Promotion. 1984 Facharzt für Pathologie. 1987 Leiter der Abteilung Immunpathologie. 1989 – 2004 Klinikum Berlin-Buch, stellv. Chefarzt Institut für Pathologie. 2000 – 2004

Koordinator des Mammazentrums Berlin-Buch. 2004 – 2009 Universitätsklinikum Münster, Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Arbeitsbereich Brust-Screening-Pathologie und verantwortlicher Pathologe im Brustzentrum Münster. Seit 2009 Chefarzt, Institut für Pathologie, Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg.

Walter Heindel



Jahrgang 1958, Prof. Dr. med. 1978 – 1984 Medizinstudium an der Universität Erlangen-Nürnberg. 1985 Promotion. 1984 – 1990 Facharzt Ausbildung an der Universität zu Köln, unterbrochen durch Gastaufenthalte am Biozentrum der Universität Basel und am Veterans Administration

Medical Center in San Francisco. 1990 Facharzt für Radiologie. 1990 – 1994 Leiter eines DFG-Projektes. 1991 Habilitation, danach Leitender Oberarzt, Personal-Oberarzt und Stellvertreter des Institutsdirektors am Institut für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Köln. Seit 1998 C4-Professor für Radiologie an der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Bestellung zum Direktor des Instituts für

Literatur

- 1 Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: genetic alterations in pre-invasive lesions. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 313 – 319
- 2 Buerger H, Otterbach F, Simon R et al. Comparative genomic hybridization of ductal carcinoma in situ of the breast-evidence of multiple genetic pathways. *J Pathol* 1999; 187: 396 – 402
- 3 Simpson PT, Reis-Filho JS, Gale T et al. Molecular evolution of breast cancer. *J Pathol* 2005; 205: 248 – 254
- 4 Ellis IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol* 2010; 23: S1 – S7
- 5 Simpson PTP, Gale TB, Reis-Filho JSM et al. Columnar Cell Lesions of the Breast: The Missing Link in Breast Cancer Progression? A Morphological and Molecular Analysis. *American Journal of Surgical Pathology* 2005; 29: 734 – 746
- 6 Buerger H, Schmidt H, Beckmann A et al. Genetic characterization of invasive breast cancer: a comparison of CGH and PCR based multiplex microsatellite analysis. *J Clin Pathol* 2001; 54: 836 – 840
- 7 Reis-Filho JS, Simpson PT, Gale T et al. The molecular genetics of breast cancer: the contribution of comparative genomic hybridization. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 713 – 725
- 8 American College of Radiology (ACR). Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology, 2003
- 9 Page DL, Dupont WD, Rogers LW et al. Continued local recurrence of carcinoma 15 – 25 years after a diagnosis of Low-Grade-ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995; 76: 1197 – 1200
- 10 Wells CA, Amendoeira I, Apostolikas N et al. Quality assurance guidelines for pathology – Cytological and histological non-operative diagnosis. In: Perry NM, Broeders M, de Wolf C et al. (eds). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publication of the European Communities, 2006

- 11 Weigel S, Girnus R, Czwoydzinski J et al. Digital mammography screening: average glandular dose and first performance parameters. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 892 – 895
- 12 Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 229 – 237
- 13 Degnim AC, Visscher DW, Berman HK et al. Stratification of Breast Cancer Risk in Women With Atypia: A Mayo Cohort Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2671 – 2677
- 14 Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007; 109: 180 – 187
- 15 Thomssen C, Harbeck N. Update 2010 of the German AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Early and Metastatic Breast Cancer – Chapter B: Prevention, Early Detection, Lifestyle, Premalignant Lesions, DCIS, Recurrent and Metastatic Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2010; 5: 345 – 351
- 16 Lieske B, Ravichandran D, Alvi A et al. Screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1293 – 1298
- 17 El-Sayed ME, Rakha EA, Reed J et al. Predictive value of needle core biopsy diagnoses of lesions of uncertain malignant potential (B3) in abnormalities detected by mammographic screening. *Histopathology* 2008; 53: 650 – 657
- 18 Weigel S, Decker T, Korsching E et al. Minimal Invasive Biopsy Results of „Uncertain Malignant Potential“ in Digital Mammography Screening: High Prevalence but also High Predictive Value for Malignancy. *Fortschr Röntgenstr* 2011; 183: 743 – 748
- 19 Flegg K, Flaherty J, Bicknell A et al. Surgical outcomes of borderline breast lesions detected by needle biopsy in a breast screening program. *World Journal of Surgical Oncology* 2010; 8: 78
- 20 Bijker N, Rutgers EJ, Peterse JL et al. Variations in diagnostic and therapeutic procedures in a multicentre, randomized clinical trial (EORTC 10853) investigating breast-conserving treatment for DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 135 – 140
- 21 de Mascarel I, Macgrogan G, Mathoulin-Pelissier S et al. Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. practical considerations about 2833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. *Virchows Arch* 2007; 451: 1 – 10
- 22 Eusebi V, Feudale E, Foschini MP et al. Long-term follow-up of in situ carcinoma of the breast. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11: 223 – 235
- 23 Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol* 2011; 24: 157 – 167
- 24 Abdel-Fatah TMA, Powe DG, Hodi Z et al. Morphologic and Molecular Evolutionary Pathways of Low Nuclear Grade Invasive Breast Cancers and Their Putative Precursor Lesions: Further Evidence to Support the Concept of Low Nuclear Grade Breast Neoplasia Family. *The American Journal of Surgical Pathology* 2008; 32: 513 – 523
- 25 Kunju LP, Kleer CG. Significance of flat epithelial atypia on mamotome core needle biopsy: should it be excised? *Human Pathology* 2007; 38: 35 – 41
- 26 Weigel S, Decker T, Korsching E et al. Calcifications in Digital Mammographic Screening: Improvement of Early Detection of Invasive Breast Cancers? *Radiology* 2010; 255: 738 – 745
- 27 Foote FW, Steward FW. Lobular carcinoma in situ. *American Journal of Pathology* 1941; 17: 491 – 496
- 28 Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978; 42: 737 – 769
- 29 Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC-Press. Classification of Tumours. World Health Organisation, 2003
- 30 Lakhani SR, Audretsch W, Cleton-Jensen AM et al. The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *European Journal of Cancer* 2006; 42: 2205 – 2211
- 31 Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002; 440: 134 – 138
- 32 Hanby AM, Hughes TA. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology* 2008; 52: 58 – 66
- 33 Georgian-Smith D, Lawton TJ. Calcifications of lobular carcinoma in situ of the breast: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1255 – 1259
- 34 Page DL, Kidd TE Jr., Dupont WD et al. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991; 22: 1232 – 1239
- 35 Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Nanasawa T et al. Treatment of noninvasive carcinoma: fifteen-year results at the National Cancer Center Hospital in Tokyo. *Breast Cancer* 2000; 7: 341 – 344
- 36 Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1008 – 1011
- 37 Frykberg ER. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J* 1999; 5: 296 – 303
- 38 Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M et al. Lobular carcinoma in situ of the female breast. Short-term results of a prospective nationwide study. The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 14 – 21
- 39 Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M et al. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 197 – 210
- 40 Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Clinicopathologic implications of E-cadherin reactivity in patients with lobular carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 2001; 92: 738 – 747
- 41 Page DL, Schuyler PA, Dupont WD et al. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125 – 129
- 42 Hussain M, Cunnick GH. Management of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia of the breast – a review. *European Journal of Surgical Oncology* 2011; 37: 279 – 289
- 43 Ciocca RM, Li T, Freedman GM et al. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2263 – 2271
- 44 Deutsche Gesellschaft für Senologie, Deutsche Krebsgesellschaft. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt, 2008

CME-Fragen

Die folgenden Fragen beziehen sich auf den vorangehenden Beitrag. Bitte schicken Sie uns die entsprechenden Lösungsbuchstaben. Jeweils eine Antwort ist richtig. Die Vergabe von CME-Punkten ist an die korrekte Beantwortung der Multiple-Choice-Fragen gebunden.

1

Welche der folgenden Aussagen ist richtig? *Nicht* zu den präinvasiven neoplastischen Brustläsionen gehören

- A die duktale Hyperplasie.
- B die flache epitheliale Atypie.
- C die atypischen Proliferationen vom dukталen Typ.
- D das duktale Carcinoma in situ.
- E die lobuläre Neoplasie.

2

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Das duktale Carcinoma in situ wird in der minimalinvasiven Diagnostik der pathologischen Kategorie B5a zugeordnet.
- B Amorphe Verkalkungen sind typischerweise mit Nekrosen assoziiert.
- C Lineare Verkalkungen sind typischerweise mit Sekretverkalkungen assoziiert.
- D Gruppierte, pleomorphe Verkalkungen werden der Kategorie BI-RADS 5 zugeordnet.
- E Das duktale Carcinoma in situ wird in der minimalinvasiven Diagnostik der pathologischen Kategorie B3 zugeordnet.

3

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Die definitive Diagnose einer atypischen dukталen Hyperplasie (ADH) ist in der minimalinvasiven Biopsie möglich.
- B ADH bilden tumorförmige Formationen und sind deshalb makroskopisch i. d. R. mit Herden verbunden.
- C Nach der Diagnose atypischer Proliferationen vom dukталen Typ in der minimalinvasiven Biopsie steht das Risiko eines synchronen, in der gleichen Lokalisation vorliegenden Malignoms im Vordergrund.
- D Nach der Diagnose atypischer Proliferationen vom dukталen Typ in der minimalinvasiven Biopsie ist die invasive Diagnostik beendet.
- E Die Diagnose atypische Proliferationen vom dukталen Typ in der minimalinvasiven Biopsie schließt ein duktales Carcinoma in situ „low grade“ eindeutig aus.

4

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Die flache epitheliale Atypie (FEA) ist typischerweise mit linearen Verkalkungen assoziiert.
- B Die FEA erfordert zum definitiven Ausschluss eines dukталen Carcinoma in situ immer eine diagnostische Exzision.
- C Die FEA wird meist als inzidental mikroskopischer Befund bei Biopsie von Mikrokalk diagnostiziert.
- D Die FEA erfordert immer einen chirurgischen Therapieansatz.
- E Die flache epitheliale Atypie und die atypischen Proliferationen vom dukталen Typ beschreiben einen identischen Befund.

5

Welche der folgenden Aussagen ist richtig? Die atypische duktale Hyperplasie (ADH)

- A überschreitet i. d. R. eine Ausdehnung von 10 mm.
- B ist auf ein Läppchen beschränkt.
- C ist makroskopisch erkennbar.
- D ist eine tumorbildende Läsion.
- E ist eine Läsion des High-Grade-Pathways.

CME-Fragen

Bildgebung und Vorgehen bei präinvasiven Läsionen der Mamma

6

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Die lobuläre Neoplasie tritt selten bilateral auf.
- B Die lobuläre Neoplasie tritt selten multizentrisch auf.
- C Die lobuläre Neoplasie wird am häufigsten bei der bioptischen Herdabklärung nachgewiesen.
- D Bei der lobulären Neoplasie handelt es sich sowohl um eine Markerläsion für ein diffus verteiltes, bilaterales Karzinomrisiko als auch um eine lokale Vorläuferläsion für ein ipsilaterales Karzinom.
- E Die lobuläre Neoplasie erfordert eine onkologisch gerechte Operation.

7

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Nach Exzision einer lobulären Neoplasie ist das diffuse Risiko Anlass für eine lebenslange bildgebende Kontrolle.
- B Das metachrone Karzinomrisiko wird für die atypische lobuläre Hyperplasie höher als für das Carcinoma lobulare in situ eingeschätzt.
- C Lobuläre Neoplasien werden immer der Kategorie B3 zugeordnet.
- D Nach Diagnose einer lobulären Neoplasie sollten regelmäßige mammografische Kontrollen im zweijährigen Intervall durchgeführt werden.
- E Die Diagnose einer lobulären Neoplasie in der minimalinvasiven Biopsie führt i.d.R. zu einer folgenden diagnostischen Exzision.

8

Welche der folgenden Aussagen ist richtig?

- A Die Inzidenz präinvasiver Läsionen nimmt mit der gesteigerten Abklärung von Mikroverkalkungen im Rahmen mammografischer Früherkennungsprogramme zu.
- B Präinvasive Läsionen werden immer der histologischen Kategorie B3 zugeordnet.
- C Präinvasive Läsionen werden immer der histologischen Kategorie B5a zugeordnet.
- D Vorläuferläsionen wie die atypische duktale Hyperplasie (ADH), die flache epitheliale Atypie (FEA) und die lobulären Neoplasien (LN) werden zum High-Grade-Pathway gezählt.
- E Nicht invasive In-situ-Läsionen stellen eine homogene Gruppe dar.

9

Welche der folgenden Aussagen ist richtig? Das duktales Carcinoma in situ (DCIS)

- A ist eine homogene Gruppe präinvasiver Läsionen.
- B weist typischerweise ein kontinuierliches Ausbreitungsmuster auf.
- C weist typischerweise ein diskontinuierliches Ausbreitungsmuster auf.
- D weist unabhängig vom Kernmalignitätsgrad eine vergleichbare Progressionsgeschwindigkeit auf.
- E weist unabhängig vom Kernmalignitätsgrad eine vergleichbare Mikrokalkassoziatio auf.

10

Welche der folgenden Aussagen ist richtig? Die radiologisch-pathologische Korrelation

- A ist für das Management präinvasiver Läsionen unerheblich.
- B ist zur Einschätzung einer repräsentativen Biopsie relevant.
- C ist in der Bewertung einer lobulären Neoplasie unbedeutend.
- D ist in der Bewertung einer flachen epithelialen Atypie unbedeutend.
- E ist in der Bewertung eines duktales Carcinoma in situ unbedeutend.

CME.thieme.de

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.