

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

## Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3) -FEA, LIN, ADH-

# Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

- **Version 2005:**  
**Audretsch / Thomssen**
- **Version 2006–2009:**  
**Albert / Brunnert / Fersis / Friedrich /  
Kreipe / Nitz / Schreer**
- **Version 2010:**  
**Albert / Kreipe**



# Pathologische Berichtserstellung für minimalinvasive Biopsien

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.  
  
Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

## B-Klassifikation\*

- B1 = nicht verwertbar oder ausschließlich normales Gewebe**
- B2 = benigne**
- B3 = Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial**
- B4 = verdächtig auf Malignität**
- B5 = maligne**
  - B5a = nicht-invasiv**
  - B5b = invasiv**
  - B5c = nicht eindeutig**
  - B5d = nicht epithelial, metastatisch**

\* *National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHSBSP), E.C. Working Group on Breast Screening Pathology, S3-Leitlinien*

# B3-Läsionen – Malignes Potenzial

## B3 – Läsionen

- **Flache epitheliale Atypie (FEA)**
- **Lobuläre intraepitheliale Neoplasia (LN/LIN)**
- **Atypische duktale Hyperplasie (ADH)**
- **Radiäre Narbe**
- **Komplexe sklerosierende Läsion**
- **Papilläre Läsion**
- **Fibroepitheliale Läsion**
- **Adenomyoepitheliale Läsion**

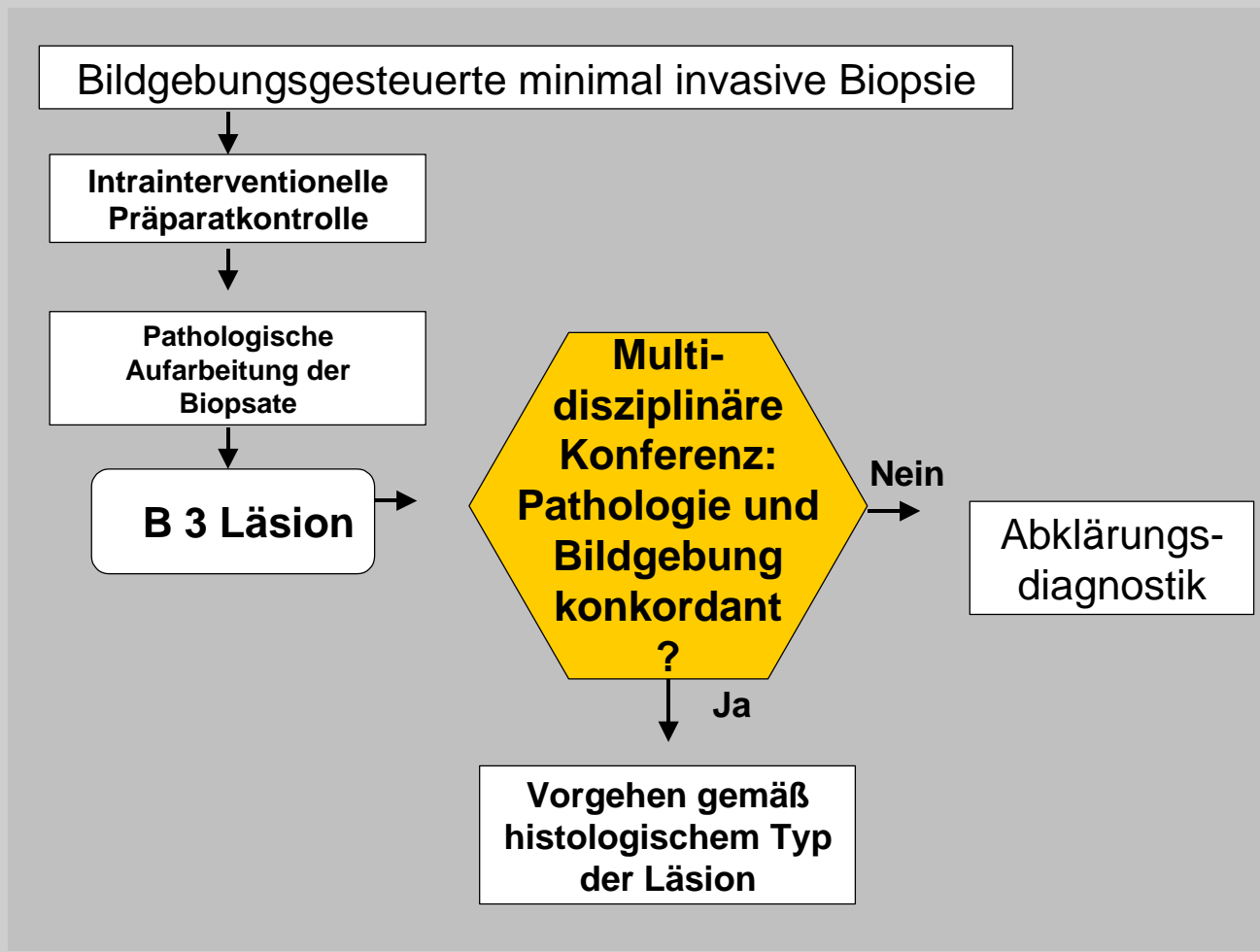
**B3 – Malignität:**

**PPV = 35,1% (95%CI 29,5 – 40,7)\***

# Management nach minimalinvasiver Biopsie

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D



# Flache Epitheliale Atypie (FEA)

- Synonym: Kolumnarzellhyperplasie mit Atypien, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypien, duktal intraepitheliale Neoplasie Grad 1A (DIN 1A)
- Differentialdiagnose:
  - ADH unterscheidet sich durch in das Ganglumen hineinreichende oder ausfüllende Epithelproliferate mit kribriformer oder mikropapillärer Architektur → **B3**
  - Clinging Carcinoma G2/G3 muss als intraduktales Karzinom eingestuft werden → **B5a**
- Markerläsion:

FEA ist häufig mit Mikrokalk assoziiert und es besteht ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer FEA und der Entdeckung von ADH und DCIS. Die Korrelation des pathologischen Befundes mit der Bildgebung ist obligatorisch.

# Strategie nach Diagnose einer FEA

Oxford / AGO  
LoE / GR

---

- **FEA in der Stanz- / Vakuumbiopsie:** 3a    C    ++
  - Keine weitere offene Exzisionsbiopsie, wenn der Mikrokalk komplett entfernt wurde
  - Ausnahme: Mikrokalk in der Stanzbiopsie nicht entfernt
  - Radiographisch gesteuerte Vakuumbiopsie
  
- **FEA im Resektionsrand nach offener Exzisionsbiopsie:** 3b    C    ++
  - Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

# Lobuläre Intraepitheliale Neoplasie (LIN)

- Synonym: Atypische lobuläre Hyperplasia (ALH), lobuläres Carcinoma in situ (LCIS/CLIS). Eine Einteilung in LIN1-3 wird von der WHO nicht empfohlen.
- Differentialdiagnose:
  - Pleomorphe LIN and LIN mit Nekrose und extensiver Beteiligung und Konfluenz der Lobuli werden als maligne klassifiziert → **B5a**
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:  
Ipsi- and kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:  
7-fach nach 10 Jahren.

# Strategie nach Diagnose einer LIN

© AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

- **LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie:**  
 → offene Exzisionsbiopsie, wenn nach Korrelation mit der Bildgebung diese nicht eindeutig ist. 2b C ++  
 LIN ist häufig assoziiert mit höhergradigen Veränderungen, die einen Bildgebungsbefund hervorrufen und durch die Stanz- oder Vakuumbiopsie nicht erfasst wurden.
  
- **LIN am Resektionsrand:**  
 → Keine Nachresektion, außer die in der Bildgebung auffällige Veränderung wurde nicht entfernt 3a C ++
  
- **LIN im Resektionsrand von BET bei intraduktalem oder invasivem Karzinom**  
 → keine Nachresektion 2a C ++
  
- **Ausnahme:** Pleomorphe LIN and LIN mit Nekrose  
 → komplette Resektion 5 D ++

# LIN in Patientinnen mit Brustkrebs UICC-Stadium 0–II mit BET

© AGO e.V.  
in der DGOG e.V.  
sowie  
in der DKG e.V.

Guidelines Breast  
Version 2010.1.1D

Author	Years	Stage	Control #	LCIS #	Median follow-up (years)	% Local recurrence		P value
						LCIS+	LCIS–	
Sasson et al. <sup>11</sup>	79–95	I, II	1208	65	6.3	29	6/10y	0.0003
Moran et al. <sup>10</sup>	prior 1992	0–II	1045	51	10.6	23	17/10y	NS
Abner et al. <sup>7</sup>	68–86	I–II	1062	137	13.4	13	12/8y	NS
Jolly et al. <sup>9</sup>	80–96	I–II	551	56	8.7	14	7/10y	0.04
Ben-David et al. <sup>8</sup>	89–03	0–II	121	66	3.9	0	0.9/5y	NS
Current study	74–07	0–II	2607	290	5.2	6	6/10y	NS

LCIS, lobular carcinoma in situ; NS, not significant.

**Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Ann of Surg Oncol 2008;15:2263-2271**

# Atypische Duktale Hyperplasie (ADH)

- Synonym: Atypische intraduktale Proliferation, duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1B (DIN1B)
- Definition: Intraduktale Proliferationen gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen, die Mikropapillen und Bögen solider oder kribriformer Art ausbilden, die mindestens, aber auch nicht mehr als zwei ganz von atypischen Epithelproliferaten ausgefüllte Gänge ausweisen oder die Summe der Durchmesser aller betroffener Gänge nicht mehr als 2 mm beträgt.
  - Proliferationen größer 2 mm oder mehr als zwei komplett ausgefüllte Gänge werden als DCIS (low-grade) bezeichnet.
  - Erwägung einer Zweitbefundung
- Indikator-/Vorläuferläsion: Ipsi- and kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko: unifokal 4-fach nach 10 Jahren, multifokal (mehr als drei Herde) 10-fach nach 10 Jahren.  
Bei Diagnose vor dem 45. Lebensjahr: 6-fach nach 10 Jahren.

# Brustkrebsrisiko nach ADH

## Stratifizierung des Brustkrebsrisikos\*

- 1 Herd: RR 3,88 (95%CI 3,00-4,94)
- 3 Herde: RR 10,35 (95% CI 6,13-16,4)
- Diagnose vor dem 45. Lebensjahr: RR 6,78 (95%CI 3,24-12,4)

# Strategie nach Diagnose einer ADH

Oxford / AGO  
 LoE / GR

---

- **ADH in Stanz- / Vakuumbiopsie:**  
 → offene Exzisionsbiopsie 3a C ++
  
- **ADH im Resektionsrand:**  
 → Keine Nachresektion, wenn die  
 Veränderung ein intraduktales oder  
 invasives Karzinom begleitet 3a C ++

# Brustkrebs-Früherkennung: Follow-up nach B3-Läsionen für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren

© AGO e.V.  
 in der DGGG e.V.  
 sowie  
 in der DKG e.V.  
  
 Guidelines Breast  
 Version 2010.1.1D

Oxford / AGO  
 LoE / GR

---

## FEA

➤ Screening-Mammographie

5 C ++

## LIN

➤ Kurative Mammographie (12 Monate)

3a C ++

## ADH

➤ Kurative Mammographie (12 Monate)

3a C ++

➤ Frauen mit LIN und ADH sollten über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko informiert werden

3a C ++

# Präventive Medikamentenbehandlung für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (einschließlich Frauen nach LIN und ADH)

## Oxford / AGO LoE / GR

➤ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre - Risiko-Reduktion für DCIS und invasives Karzinom	1a	A	+*
➤ Raloxifen für postmenopausale Frauen - Risiko-Reduktion nur für invasives Karzinom	1b	A	+*
➤ Aromataseinhibitor für postmenopausale Frauen	5	D	+/-**

Eine präventive Medikamentenbehandlung sollte nur nach ausführlicher individueller Beratung angeboten werden: Der Netto-Benefit ist stark abhängig vom Risikostatus, Lebensalter und vorbestehenden Risiken für Nebenwirkungen.

\*Risk situation as defined in NSABP P1-trial (1,66% in 5 years)  
\*\* Study participation recommended

# Outcome präventiver Medikamentenbehandlung (1)

## NSABP-P1 Study , update 2005

	Placebo Rate / 1000 WE	Tamoxifen Rate / 1000 WE	RR	95% CI
<b>Alle Frauen</b>	<b>6.29</b>	<b>3.59</b>	<b>0.57</b>	<b>0.46-0.70</b>
<b>Mit/ohne LCIS</b>	<b>5.93</b>	<b>3.41</b>	<b>0.58</b>	<b>0.46-0.72</b>
<b>Mit LIN</b>	<b>11.70</b>	<b>6.27</b>	<b>0.54</b>	<b>0.27-1.02</b>
<b>w/o ADH</b>	<b>5.87</b>	<b>3.69</b>	<b>0.63</b>	<b>0.50-0.78</b>
<b>Mit ADH</b>	<b>10.42</b>	<b>2.55</b>	<b>0.25</b>	<b>0.10-0.52</b>
<b>5-Jahresrisiko &lt;2%</b>	<b>4.77</b>	<b>3.18</b>	<b>0.67</b>	<b>0.43-1.01</b>
<b>5 Jahresrisiko &gt; 5%</b>	<b>11.98</b>	<b>5.15</b>	<b>0.43</b>	<b>0.28-0.64</b>
<b>Eine Verwandte 1.Grades</b>	<b>6.47</b>	<b>3.48</b>	<b>0.54</b>	<b>0.34-0.83</b>
<b>Mehr als drei Verwandte 1. Grades</b>	<b>11.24</b>	<b>5.48</b>	<b>0.49</b>	<b>0.16-1.34</b>
<b>Frakturen</b>	<b>2.88</b>	<b>1.97</b>	<b>0.91</b>	<b>0.51-0.92</b>
<b>Endometriumkarzinom</b>	<b>0.68</b>	<b>2.24</b>	<b>3.28</b>	<b>1.87-6.03</b>

Angebote nur für Frauen mit erhöhten Brustkrebsrisiko:

- mit LIN
- mit ADH
- mit genetischer Belastung

## NSABP-P2 Study, STAR trial 2006

	Tamoxifen: Rate / 1000 WE	Raloxifen Rate / 1000 WE	RR	95% CI
<b>Alle Frauen</b>	<b>4.30</b>	<b>4.41</b>	<b>1.02</b>	<b>0.82-1.28</b>
<b>Mit/ohne LIN</b>	<b>3.76</b>	<b>3.89</b>	<b>1.03</b>	<b>0.81-1.33</b>
<b>mit LIN</b>	<b>9.83</b>	<b>9.61</b>	<b>0.98</b>	<b>0.58-1.63</b>
<b>Mit/ohne ADH</b>	<b>4.06</b>	<b>4.03</b>	<b>0.99</b>	<b>0.76-1.28</b>
<b>mit ADH</b>	<b>5.21</b>	<b>5.81</b>	<b>1.12</b>	<b>0.72-1.74</b>
<b>5 Jahresrisiko &lt;3%</b>	<b>2.03</b>	<b>2.83</b>	<b>1.40</b>	<b>0.87-2.28</b>
<b>5 Jahresrisiko &gt; 5%</b>	<b>6.77</b>	<b>7.35</b>	<b>1.09</b>	<b>0.78-1.52</b>
<b>Eine Verwandte 1. Grades</b>	<b>4.99</b>	<b>5.18</b>	<b>1.04</b>	<b>0.69-1.55</b>
<b>Mehr als zwei Verwandte 1. Grades</b>	<b>5.16</b>	<b>5.00</b>	<b>0.97</b>	<b>0.60-1.56</b>
<b>Endometriumkarzinom</b>	<b>2.00</b>	<b>1.25</b>	<b>0.62</b>	<b>0.35-1.08</b>
<b>Thromboembolisms</b>	<b>3.71</b>	<b>2.61</b>	<b>0.70</b>	<b>0.54-0.91</b>
<b>Katarakt-Entwicklung</b>	<b>12.30</b>	<b>9.72</b>	<b>0.79</b>	<b>0.68-0.92</b>

Sollte Frauen nicht angeboten werden:

- Mit moderatem Risiko nach dem 50. Lebensjahr
- Mit erhöhtem Thromboembolierisiko

# Outcome präventiver Medikamentenbehandlung (2)

**Risks and Benefits with long-term Tamoxifen use compared with placebo:  
results from the IBIS-I Trial 96 months median follow-up  
(Cuzick J et al J Natl Cancer Inst 2007:272-282)**

	RR	95% CI	AR je 1000*	NNT / NNH**
<b>Brustkrebsinzidenz</b>	<b>0.73</b>	<b>0.58-0.91</b>	<b>15</b>	<b>68</b>
<b>Invasives Karzinom</b>	<b>0.74</b>	<b>0.58-0.94</b>	<b>12</b>	<b>81</b>
<b>Thromboembolie</b>	<b>1.72</b>	<b>1.27-2.36</b>	<b>14</b>	<b>73</b>
<b>Tiefe Bein- venenthrombose</b>	<b>1.84</b>	<b>1.21-2.82</b>	<b>9</b>	<b>115</b>
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>0.93</b>	<b>0.87-0.99</b>	<b>25</b>	<b>39</b>
<b>Gynäkologische-/ vasomotorische Symptome</b>	<b>1.08</b>	<b>1.06-1.10</b>	<b>64</b>	<b>16</b>
<b>Brustbeschwerden</b>	<b>0.77</b>	<b>0.70-0.84</b>	<b>58</b>	<b>17</b>

## Risikokommunikation

AR\*: Absolutes Risiko je 1000 Frauen. NNT/NNH\*\* = number needed to treat oder number needed to harm: Ausgewiesen sind nur statistisch signifikante Daten über den Follow-up-Zeitraum von 96 Monaten.

Die Datenberechnung erfolgte von den Leitlinienautoren *Visvanathan K et al JCO 2009;27:3235-3258.*