

# Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

## Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3) (ADH, LIN, FEA, Papillom, Radiäre Narbe)

# Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Versionen 2005–2020:**  
**Albert / Audretsch / Brunnert / Ditsch / Fallenberg / Fersis / Friedrich /  
Friederichs / Gerber / Huober / Kreipe / Nitz / Rody / Schmidt / Schreer /  
Sinn / Thomssen**
- **Version 2021:**  
**Kreipe / Maass**

# Pathologische Berichterstellung für minimalinvasive Biopsien

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

## B-Klassifikation\*

- B1 = Normalgewebe oder nicht verwertbares Material**
- B2 = Benigne Läsion**
- B3 = Benigne Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial**
- B4 = Malignitätsverdächtig**
- B5 = Malignom**
  - B5a: In-situ-Karzinom**
  - B5b: Invasives Karzinom**
  - B5c: Nicht zu entscheiden, ob invasiv oder in situ**
  - B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase**

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

\*AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.0, Aktualisierung 2017

# B3-Läsionen

## 1. Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms

- Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom dukталen Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
- Flache epitheliale Atypie (FEA)
- Lobuläre Neoplasie (LIN; LN; in älterer Nomenklatur zusammengefasst jetzt unterteilt in ALH und LCIS ), klassischer und nicht-klassischer Typ
- Atypische apokrine Adenose

## 2. Potenziell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Sampling

- Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloidentumor ohne Malignitätsverdacht
- Intraduktales Papillom ohne /mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)
- Radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (Ausnahme: wenn radiäre Narbe nicht Ursache der radiologischen Veränderung: B2)
- Hämangiom

## 3. Seltene Veränderungen

- Adenomyoepitheliom, Mikrogländuläre Adenose, Mukozelenartige Läsion, Noduläre Fasziitis, Fibromatose vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsion

# Management nach minimalinvasiver Biopsie

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

## ■ Interdisziplinäre Konferenz: Pathologie und Bildgebung konkordant?

- ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ
- nein: offene PE

**Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)**

**Oxford**

**LoE      GR      AGO**

**3a      C      ++**

**3a      C      ++**

**5      D      +**

# Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Synonyme:** Atypische intraduktale Epithelproliferation, atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (ADP)
- **Definition:** Atypische intraduktale Proliferation mit zytologischen und strukturellen Merkmalen eines gut differenzierten DCIS, wie Ausbildung starrer Brücken oder Mikropapillen, häufig gut erkennbaren Zellgrenzen und höchstens zwei ganz von atypischen Epithelproliferaten ausgefüllten Gängen. Die Summe der Durchmesser aller betroffenen Lumina in einer duktulobulären Einheit (TDLUs) nicht mehr als 2 mm. Proliferationen größer 2 mm oder mehr als zwei komplett ausgefüllte Gänge werden als DCIS (low-grade) bezeichnet.
- **Indikator-/Vorläuferläsion:** Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko: RR 3 - 5-fach nach 10 Jahren.
- Besonders hohes Risiko für MaCa bei zusätzlich BIRADS IV/V und hohem Brustvolumen

# Strategie nach Diagnose einer ADH in der Biopsie

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

## ADH in Stanz-/ Vakuumbiopsie:

- Offene Exzisionsbiopsie
- Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:
  - a) Kein radiologischer Herdbefund
  - b) Fokale Läsion ( $\leq 2$  TDLU\*) in Vakuumbiopsie und
  - c) Suspekte Läsion in der Bildgebung komplett entfernt

## ADH im Resektionsrand in offener PE:

- Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet

### Oxford

LoE	GR	AGO
-----	----	-----

3a	C	++
----	---	----

5a	C	+/-
----	---	-----

3a	C	++
----	---	----

\*TDLU = terminale duktulo-lobuläre Einheit (unit)

# Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- Umfasst:
  - Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)
  - Klassisches lobuläres Carcinoma in situ (klassische LIN)
  - Nicht-klassisches lobuläres Carcinoma in situ (nicht-klassische LIN)
- Eine Einteilung in LIN 1 - 3 ist prognostisch nicht ausreichend validiert
- Nicht-klassische LIN (pleomorphe LIN, floride LIN) werden als prämaligne klassifiziert → B5a
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:  
Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:  
7-fach nach 10 Jahren



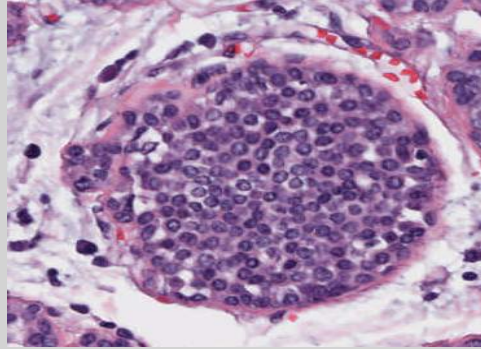
# Klassische LIN und Varianten der LIN (nicht-klassisches LCIS)

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

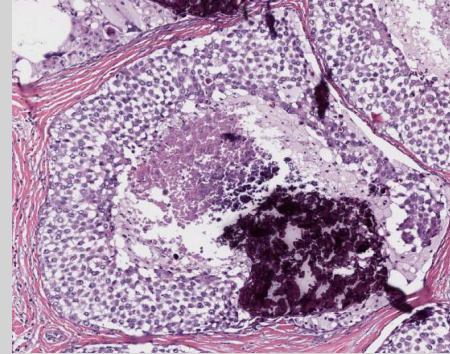
Guidelines Breast  
Version 2021.1D

[www.ago-online.de](http://www.ago-online.de)

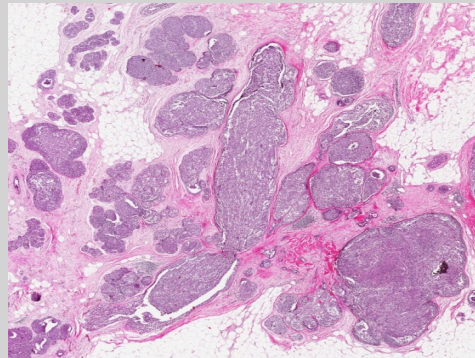
FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN



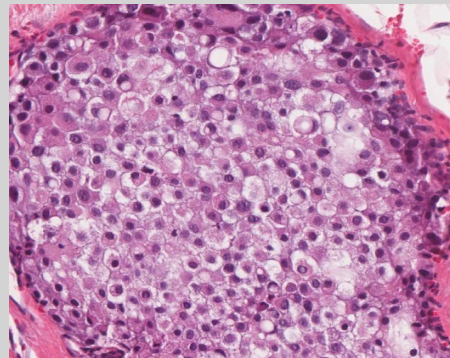
**Klass. LIN**



**LIN mit Komedonekrose**



**Floride LIN**



**Pleomorphe LIN**

# LIN mit hohem Risiko

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Nicht-klassisches LCIS:**
  - Pleomorphes LCIS: höhergradige zelluläre Atypien, häufig Befall der Gänge mit Komedotyp-Nekrosen und Mikroverkalkungen
  - Florides LCIS: Befall zahlreicher Läppchen mit maximaler Distension bis Konfluenz und Übergreifen auf Duktuli und benachbarter TDLU
- **Mikroinvasion bei ILC\*:**
  - klass. LCIS: n = 11
  - florides LCIS: n = 4
  - pleomorphes LCIS: n = 1

# Strategie nach Diagnose einer LIN

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

## Oxford

LoE GR AGO

### ■ LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie

- Keine weitere Abklärung bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LIN (klassisches LCIS) mit Befall von  $\leq 3$  TDLU (terminale duktulolobuläre Einheit) in Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung
- Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN (LIN3), LIN mit Komeditypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist

2b C ++

2b C ++

### ■ LIN am Resektionsrand von BET

- Keine Nachresektion

2a C ++

### Ausnahmen

- Pleomorphe, floride oder LIN mit Nekrosen
- Bildgebende Veränderung wurde nicht entfernt

# Flache epitheliale Atypie (FEA)

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Synonyme:** Kolumnarzellhyperplasie mit Atypien, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypien
- **Differenzialdiagnose:**
  - ADH unterscheidet sich durch in das Ganglumen hineinreichende oder ausfüllende Epithelproliferate mit kribriformer oder mikropapillärer Architektur → **B3**
  - DCIS vom Clinging-Typ (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 low-grade DCIS. Gehäuftes Vorkommen in dichter Brust (OR 1.3)  
Hohes Risiko für assoziiertes MaCa bei Vorliegen von ausgedehnten Kalzifikationen (auch wenn 75% verblieben nach Biopsie), Alter  $\geq 57$ J.,  $> 1$ cm in Bildgebung,  $\geq 4$  Foci.

# Strategie nach Diagnose einer FEA

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN**

Oxford

LoE GR AGO

## ■ FEA in Stanz- / Vakuumbiopsie:

- Auf offene Biopsie kann verzichtet werden unter folgenden Voraussetzungen:

a. Kleinherdiger Befund ( $\leq 2$  TDLU\* in Vakuumbiopsie)  
und

b. Entfernung oder weitgehend vollständige Entfernung  
der auffälligen Läsion in der Bildgebung

- Repräsentative offene Biopsie nur bei radiologisch ausge-dehnten  
begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen  
Befund

3b C +

5 C +

## ■ FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

- Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem  
Korrelat

3b C ++

\* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

# Papillom

- **Umfasst:** Zentrales und peripheres Milchgangspapillom > 2 mm, Papillom mit Atypien (B3)
- **Abzugrenzen** von peripheren Mikropapillomen, von den TDLUs ausgehend,  $\leq 2$  mm, gelegentlich multipel
- Abzugrenzen vom Papillom mit DCIS, vom intraduktalen papillären Karzinom und dem gekapselten papillären Karzinom
- **Vorläufer-Läsion:**  
Assoziation mit in situ- oder invasiven Karzinomen (bis zu 6% ohne Atypie bei konkordanter Bildgebung, bis 30% mit Atypie), erhöhtes ipsilaterales Karzinomrisiko (bis zu 4,6% und bis zu 13% bei atypischen Papillomen).

# Vorgehen nach Diagnose eines Papilloms

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz-/Vakuumbiopsie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm<sup>2</sup>) und keine Diskordanz zur Bildgebung</li> </ul> </li> <li><b>Multiple Papillome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Offene Biopsie</li> </ul> </li> <li><b>Atypisches Papillom in Stanz-/Vakuumbiopsie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Offene Biopsie</li> </ul> </li> <li><b>Papillom am Rand von Resektaten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine verfügbaren Daten</li> </ul> </li> </ul>	3a	C	+
	3a	C	++
	3a	C	++

# Radiäre sklerosierende Läsion

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **Benigne pseudoinfiltrierende Läsion mit zentralem fibroelastischem Kern und radiärem Aufbau.**
- **Beinhaltet:**
  - radiäre Narbe
  - komplexe sklerosierende Läsion (> 1 cm)
- **Zusätzlicher Risikofaktor bei Pat. mit benignen Epithelhyperplasien (proliferierender Mastopathie)**
- **Risiko für Upgrade in offener PE nach Diagnose einer radiär-sklerosierenden Läsion in der Stanzbiopsie in Abhängigkeit der Größe der Nadel (CNB) bzw. Methode (VAB) und zusätzlicher Atypie: 1–18%**



# Vorgehen bei radiärer Narbe, komplexer sklerosierender Läsion (CSL)

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN  
LEHREN  
HEILEN

Oxford

LoE GR AGO

## ■ Radiäre Narbe / CSL in Stanz- oder Vakuumbiopsie:

- Auf offene Biopsie kann verzichtet werden, wenn Läsion klein ( $\leq 5$  mm) oder in der Vakuumbiopsie bereits vollständig oder weitgehend vollständig enthalten

5a

C

+

## ■ Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

- Keine Nachresektion

3b

C

++

# Management Radial Scar

- “When RS (radial scar) is associated to atypia (such as flat epithelial atypia (FEA), atypical ductal (ADH), or lobular neoplasia (classical LN)), management can be the same as recommended in cases of atypia alone.”

**Rageth CJ, O’Flynn EAM, Pinker K et al.: Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Review, Breast Cancer Res Treat, 2018, doi: 10.1007/s10549-018-05071-1**

# 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 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ <b>FEA, Papillom ohne Atypien, Radiäre sklerosierende Läsion, CSL</b>			
■ Screening-Mammographie	5	C	++
■ <b>LIN</b>			
■ Kurative Mammographie (12 Monate)	3a	C	++
■ <b>ADH</b>			
■ Kurative Mammographie (12 Monate)	3a	C	++
■ Frauen mit LIN und ADH sind über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko zu informieren	3a	C	++

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (insbes. LIN, ADH)

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen 20mg für Frauen > 35 Jahre	1a	A	+/-
■ Low-dose Tamoxifen 5mg (3 Jahre)	2b	B	+/-
■ Aromataseinhibitor (Exemestan, Anastrozol) für postmenopausale Frauen	1b	A	+/-
■ Raloxifen für postmenopausale Frauen – Reduktion nur von invasivem Karzinom	1b	A	+/-*

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.

\* Risiko entsprechend der Definition des NSABP P1-trial (1,66% in 5 years)

# Low-dose Tamoxifen als Prophylaxe

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

Guidelines Breast  
Version 2021.1D

- **500 Frauen ≤ 75 postoperativ mit intraepithelialer Neoplasie (ADH, LCIS, DCIS)**
- **Tamoxifen 5 mg/d für 3 Jahre vs. Placebo**
- **Brustkrebsereignisse: 14 vs. 28**
  - **invasiv: 11 vs. 19**
  - **HR 0,48; 95% CI 0,26-0,92; P = 0,02**
- **NNT 22**
- **PROM bis auf Hitzewallungen vergleichbar**

# Tamoxifen Chemoprevention— End of the Road?

	Placebo	Verum
<b>Studienteilnehmer</b>	<b>18.322</b>	<b>18.355</b>
<b>Invasives Mammakarzinom</b>	<b>805</b>	<b>537</b>
<b>ER-positiv</b>	<b>632</b>	<b>350</b>
<b>ER-negativ</b>	<b>144</b>	<b>173</b>
<b>Todesfälle durch Mammakarzinom</b>	<b>48</b>	<b>60</b>