

Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

(ADH, LIN, FEA, Papillom, Radiäre Narbe/komplexe
sklerosierende Läsion)

Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Versionen 2005–2022:**

Albert / Audretsch / Bauerfeind / Brunnert / Ditsch / Fallenberg / Fersis / Friedrich / Friedrichs / Gerber / Huober / Kreipe / Maass / Nitz / Rody / Schmidt / Schreer / Sinn / Thomssen

- **Version 2023:**

Kolberg-Liedtke / Reimer / Sinn

Pathologische Berichterstellung für minimalinvasive Biopsien

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**

* AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. (Hrsg.). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4, Juni 2021

B3-Läsionen

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

- Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalem 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 Phylloides tumor 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, Mamillenadenom, Mikrogländuläre Adenose, Mukozelenartige Läsion, Noduläre Fasziitis, Fibromatose vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsion

Management nach minimalinvasiver Biopsie

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <ul style="list-style-type: none"> ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ und Ausdehnung des Befundes nein: offene PE 	3a	C	++
Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)	5	D	+

- Interdisziplinäre Konferenz:
Pathologie und Bildgebung konkordant?**
 - ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ und Ausdehnung des Befundes
 - nein: offene PE
- Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

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 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

ADH in Stanz- / Vakuumbiopsie:

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

ADH im Resektionsrand nach offener Exzision:

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

* TDLU = terminale duktulo-lobuläre Einheit (unit)

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Offene Exzisionsbiopsie	3a	C	++
Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn sämtliche folgende Voraussetzungen erfüllt sind:	5	C	+/-
ADH im Resektionsrand nach offener Exzision:	3a	C	+

Lobular Intraepithelial Neoplasia (LIN)

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- Includes:
 - Atypical lobular hyperplasia
 - Classical lobular carcinoma in situ (LIN, classical variant)
 - Non-Classical lobular carcinoma in situ (LIN, classical variant)
- LIN 1–3 classification is not sufficiently validated prognostically
- Non-Classical LIN (pleomorphic LIN, florid LIN) are classified as lesions with elevated risk → potentially **B5a**
- Indicator / precursor lesion:
Ipsi- and contralaterally increased breast cancer risk:
7x after 10 years

Upgrade rates* for B3 lesions

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

* i.e., upgrade to malignant diagnosis when excised

Risk lesion	Upgrade rate to in situ or invasive Ca	References
Atypical lobular hyperplasia (ALH)	5%	[1]
Classical lobular neoplasia (C-LCIS)	4 - 16%	[1-3]
Non-classical lobular neoplasia (pleomorphic, florid LCIS, NC-LCIS)	33 - 39%	[3, 4]
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	23%	[1]
Flat epithelial atypia (FEA)	0 - 14%	[5, 6]
Papilloma	12%	[7]
- no atypia	6 - 10%	[7, 8]
- atypia	21 - 29%	[8, 9]
Radial scar or complex sclerosing lesion	7 - 11%	[10-12]
- no atypia	5%	[12]
- atypia	25%	[13]

Risk of malignant disease during follow-up*

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

* i.e. ipsilateral or contralateral disease irrespective of localization of prior lesion

Risk lesion	Upgrade rate to in situ or invasive Ca
LIN	7x / 10 yrs (ipsi-/contralateral)
Atypical ductal hyperplasia (ADH)	3-5x / 10 years (ipsi-/contralateral)
Papilloma	
<ul style="list-style-type: none"> no atypia 	4.6% (ipsilateral)
<ul style="list-style-type: none"> atypia 	13% (ipsilateral)

LIN with elevated risk

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Non-classical LCIS:**
 - **Pleomorphic LCIS: high-grade cellular atypia, common involvement of ducts with comedo necrosis and microcalcifications**
 - **Florid LCIS: involvement of multiple lobuli with a maximum extension until confluence and involvement of ductuli and neighboring TDLU**
- **Microinvasion in classical and non-classical LCIS*:**
 - **classical LCIS: n = 11**
 - **florid LCIS: n = 4**
 - **pleomorphic LCIS: n = 1**

Microinvasion in 0.37% of all LCIS (n = 4310) and in 0.43% among all invasive lobular breast cancers (n = 3740)

Strategie nach Diagnose einer LIN

Oxford

LoE GR AGO

■ LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie

- Keine weitere Abklärung bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LIN (klassisches LCIS) mit Befall von ≤ 3 TDLU (terminale duktulolobuläre Einheit) in Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung.
- Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN (LIN3), LIN mit Komedytypnekrosen, 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

Strategie nach Diagnose einer FEA

Oxford

LoE GR AGO

■ FEA in Stanz- / Vakuumbiopsie:

- Offene Exzisionsbiopsie
- Auf offene Biopsie kann verzichtet werden unter folgenden Voraussetzungen:
 - a. Kleinherdiger Befund (≤ 2 TDLU* in Vakuumbiopsie) und
 - b. Entfernung oder weitgehend vollständige Entfernung der auffälligen Läsion in der Bildgebung ($\geq 90\%$)

2b B +

2b B +

■ FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

- Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

3b C ++

* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

Papilloma

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Includes:** Central and peripheral papilloma > 2 mm, atypical intraductal papilloma (B3)
- To be **distinguished from** peripheral micropapilloma arising in the TDLU, size ≤ 2 mm, may be multiple
- To be distinguished from papilloma with DCIS, from intraductal papillary carcinoma, and from encapsulated papillary carcinoma
- **Precursor lesion:**
May be associated with in-situ or invasive cancer (up to 6% without atypia if concordant imaging, up to 30% with atypia), increased ipsilateral risk for cancer (up to 4.6% and up to 13% in case of atypical papilloma).

Vorgehen nach Diagnose eines Papilloms



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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none">▪ Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz- / Vakuumbiopsie<ul style="list-style-type: none">▪ Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm²) und keine Diskordanz zur Bildgebung	2b	C	+
<ul style="list-style-type: none">▪ Multiple Papillome (> 2 mm)<ul style="list-style-type: none">▪ Offene Biopsie	3a	C	++
<ul style="list-style-type: none">▪ Atypisches Papillom in Stanz- / Vakuumbiopsie<ul style="list-style-type: none">▪ Offene Biopsie	3a	C	++
<ul style="list-style-type: none">▪ Papillom am Rand von Resektaten<ul style="list-style-type: none">▪ Keine verfügbaren Daten			

Radially Sclerosing Lesion

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

- **Benign pseudoinfiltrative lesion with central fibroelastic core and radial configuration.**
- **Includes:**
 - radial scar (usually ≤ 1 cm)
 - complex sclerosing lesion (> 1 cm)
- **Additional risk factor in patients with benign epithelial hyperplasia (proliferating breast disease)**
- **Risk for upgrade in open biopsy after diagnosis of a radial sclerosing lesion, depending on the size of the needle (CNB) or method (VAB) and additional atypia: 1–18%**

Vorgehen bei radiärer Narbe, komplexer sklerosierender Läsion (CSL)

Oxford

LoE GR AGO

- **Radiäre Narbe / CSL in Stanz- oder Vakuumbiopsie:**

- **Offene Biopsie**

- ohne Atypien
 - mit Atypien

- **Verzicht auf offene Biopsie, wenn Läsion klein (≤ 5 mm) oder in der Vakuumbiopsie bereits (weitgehend) vollständig enthalten**

- **Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach offener Exzision:**

- **Keine Nachresektion**

3a	C	+
3a	C	+
3a	C	++
5	C	+
3b	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 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ FEA, Papillom ohne Atypien, Radiäre sklerosierende Läsion <ul style="list-style-type: none"> ■ Screening-Mammographie 	5	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ LIN <ul style="list-style-type: none"> ■ Kurative Mammographie (12 Monate) 	3a	C	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ ADH <ul style="list-style-type: none"> ■ Kurative Mammographie (12 Monate) ■ Frauen mit LIN und ADH sind über ihr persönlich erhöhtes Brustkrebsrisiko zu informieren 	3a	C	++

Medikamentöse Prävention bei B3 Läsionen mit erhöhtem Risiko eines DCIS oder invasiven Karzinoms

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

Guidelines Breast
Version 2023.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Tamoxifen 20 mg/d (5 Jahre) für Frauen \geq 35 Jahre	1a	A	+/-
■ Low-dose Tamoxifen 5 mg/d* (3 Jahre) unabh. vom Menopausenstatus	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.

* 5 mg Tabl. nicht verfügbar; alternativ 10 mg alle 2 Tage p.o.

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