

# Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome

## Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

(ADH, LIN, FEA, Papillom, Radiäre Narbe)

# Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

- **Versionen 2005–2017:**  
**Albert / Audretsch / Brunnert / Fersis / Friedrich /  
Friederichs / Gerber / Huober / Kreipe / Nitz / Rody / Schreer /  
Sinn / Thomssen**
- **Version 2018:**  
**Friedrich / Sinn**

# Pathologische Berichterstellung für minimalinvasive Biopsien

## B-Klassifikation\*

- B1 = nicht verwertbar oder ausschließlich normales Gewebe**
- B2 = benigne**
- B3 = benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial**
- B4 = verdächtig auf Malignität**
- B5 = maligne**
  - B5a = intraduktal
  - B5b = invasiv
  - B5c = unklar, ob invasiv oder in situ
  - B5d = nicht epithelial, metastatisch

# B3-Läsionen

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- 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, klassischer Typ (LN; ALH und LCIS)
  - 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, Mikroglanduläre Adenose, Mukozelenartige Läsion, Noduläre Fasziitis, Fibromatose vom Desmoidtyp, unklare Spindelzellläsion

# Haupttypen der B3-Läsionen und prospektiver prädiktiver Wert (PPV) für Malignität (DCIS/inv. Ca) im Resektat



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## B3-Läsionen:

~PPV

▪ Atypische duktale Hyperplasie (ADH)	20–30 %
▪ Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LN/LIN)	0–10 %
▪ Flache epitheliale Atypie (FEA)	0–10 %
▪ Radiäre Narbe / komplexe sklerosierende Läsion	0–10 %
▪ Papillome ohne Atypien	0–10 %
▪ Zellreiche fibroepitheliale Tumoren / Phylloides Tu.	0%

# Management nach minimalinvasiver Biopsie

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## Oxford

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

- **Interdisziplinäre Konferenz:  
Pathologie und Bildgebung konkordant?**

→ ja: Vorgehen gemäß histologischem Typ

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

→ nein: offene PE

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

Vakuumbiopsie (nach Stanzbiopsie)

5	D	+
---	---	---

# Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **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 ausgefüllte Gängen. Die Summe der Durchmesser aller betroffenen Lumina in einer duktulobulärer 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.
- Eine Einteilung in DIN 1 - 3 (duktales intraepitheliales Neoplasie Grad 1 - 3) ist nicht ausreichend validiert.

# 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 2018.1D

## 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	++



# Brustkrebsrisiko nach atypischer Hyperplasie (ADH, ALH)

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## Stratifizierung des Brustkrebsrisikos\*

<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Herde:</li> </ul>	1	RR = 2.65 (2.06-3.41)
	2	RR = 5.19 (3.59-7.52)
	≥ 3	RR = 8.94 (5.48-14.59)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mikrokalk (ADH/ALH)</li> </ul>	vorhanden	RR = 3,21
	nicht vorhanden	RR = 4,21
<ul style="list-style-type: none"> <li>Typ (ADH/ALH)</li> </ul>	duktal	RR = 3,83
	lobulär	RR = 3,67
	beides	RR = 7,10
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter (ADH/ALH)</li> </ul>	< 45	RR = 6,76
	45–55	RR = 5,10
	> 55	RR = 2,67

# Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

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

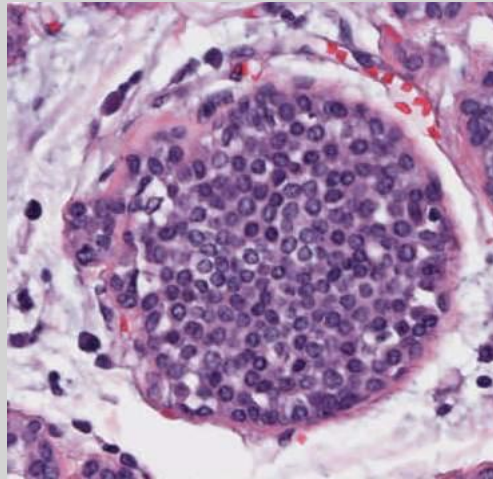
Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- Umfasst: Atypische lobuläre Hyperplasia (ALH), lobuläres Carcinoma in situ (LCIS/CLIS)
- Eine Einteilung in LIN 1 - 3 ist prognostisch nicht ausreichend validiert
- Pleomorphe LIN und LIN mit Komedotyp-Nekrose werden als prämaligne klassifiziert → **B5a**
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:  
Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:  
7-fach nach 10 Jahren

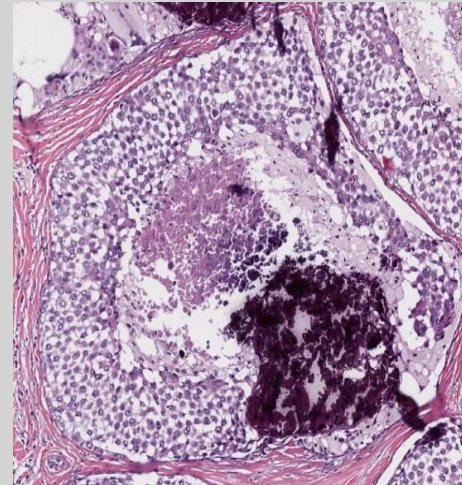
# Klassische LIN und Varianten der LIN mit hohem Risiko

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

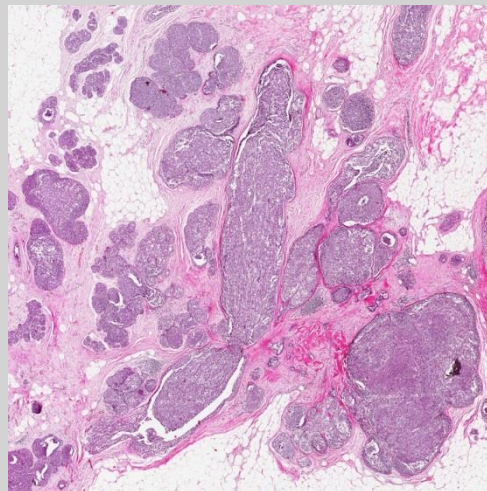
Guidelines Breast  
Version 2018.1D



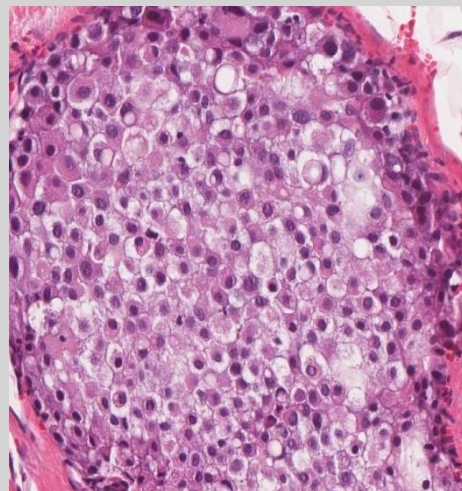
**Klass. LIN**



**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 2018.1D

- **Pleomorphes LCIS: höhergradige zelluläre Atypien, häufig Befall der Gänge mit Komedityp-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 2018.1D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine weitere Abklärung bei isoliertem oder inzidentellem Befund einer LIN (klassische Variante) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung</li> <li>▪ Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN, LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>LIN am Resektionsrand von BET</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Nachresektion</li> </ul> </li> </ul>			
<b><u>Ausnahmen</u></b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pleomorphe, floride oder LIN mit Nekrosen</li> <li>b) Bildgebende Veränderung wurde nicht entfernt</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Komplette Resektion</b></li> </ul>	5	D	++

# Flache epitheliale Atypie (FEA)

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **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. Die stufenartige Aufarbeitung und die Korrelation des pathologischen Befundes mit der Bildgebung sind obligatorisch.

# Strategie nach Diagnose einer FEA

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **FEA in der 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 ausgedehnten begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen Befund
- **FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:**
  - Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ Auf offene Biopsie kann verzichtet werden unter folgenden Voraussetzungen	3b	C	+
a. Kleinherdiger Befund ( $\leq 2$ TDLU* in Vakuumbiopsie) <u>und</u>			
b. Entfernung oder weitgehend vollständige Entfernung der auffälligen Läsion in der Bildgebung			
■ Repräsentative offene Biopsie nur bei radiologisch ausgedehnten begleitenden Verkalkungen oder bei Diskordanz zum radiologischen Befund	5	C	+
■ FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:			
■ Keine Nachresektion, außer bei verbliebenem mammographischem Korrelat	3b	C	++

\* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

# Papillom

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **Umfasst:** Zentrales und peripheres Milchgangspapillom > 2 mm, Papillom mit Atypien (B3)
- **Abzugrenzen** von peripheren Mikropapillomen, von den TDLUs ausgehend, ≤ 2 mm, gelegentlich multipel
- Abzugrenzen vom Papillom mit DCIS, vom intraduktalen papillären Karzinom und dem gekapselten papillären Karzinom
- **Indikator-Läsion:**  
Assoziation mit in situ- oder invasiven Karzinomen (bei atypischen Papillomen bis zu 20%), erhöhtes ipsilaterales Karzinomrisiko (4,6% bis zu 13% bei atypischen Papillomen)



# Vorgehen nach Diagnose eines zentralen Papilloms

- **Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz- /Vakuumbiopsie**
  - Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm<sup>2</sup>) und keine Diskordanz zur Bildgebung
- **Multiple Papillome**
  - Offene Biopsie
- **Atypisches Papillom in Stanz- / Vakuumbiopsie**
  - Offene Biopsie
- **Papillom am Rand von Resektaten**
  - Keine verfügbaren Daten

Oxford		
LoE	GR	AGO

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 2018.1D

- **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: 8,3% (79/948)\***

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



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

Oxford		
LoE	GR	AGO

- **Radiäre Narbe / CSL in der 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	++
----	---	----

# 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 2018.1D

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

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



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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

- **Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre – Risikoreduktion von DCIS und invasivem Karzinom**
- **Aromataseinhibitor (Exemestan, Anastrozol) für postmenopausale Frauen**
- **Raloxifen für postmenopausale Frauen – Reduktion nur von invasivem Karzinom**

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
	1a	A	+
	1b	A	+/-
	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)

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Tamoxifen)

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

	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 erhöhtem Brustkrebsrisiko (Gail  $\geq 1,66\%$ ):**

- mit LIN , mit ADH
- mit genetischer Belastung

**Sollte Frauen nicht angeboten werden:**

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

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Tamoxifen) - NW

**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)**

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

## 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.

# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Raloxifen)

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## NSABP-P2 Study, STAR trial 2006

	Tamoxifen: Rate / 1000 WE	Raloxifen Rate / 1000 WE	RR	95% CI
Alle Frauen	4.30	4.41	1.02	0.82-1.28
Mit/ohne LIN	3.76	3.89	1.03	0.81-1.33
mit LIN	9.83	9.61	0.98	0.58-1.63
Mit/ohne ADH	4.06	4.03	0.99	0.76-1.28
mit ADH	5.21	5.81	1.12	0.72-1.74

**Angebote nur für Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko:**

- ≥ 35 J. Gail 1,66% oder postmenopausal

**Sollte Frauen nicht angeboten werden:**

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



# Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Aromatasehemmer)

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

Guidelines Breast  
Version 2018.1D

## Einschlusskriterien:

### ■ IBIS.2:

- Zuvor ADH, ALH, or LCIS  
Anastrozol: 154 (8,0%);  
Placebo: 190 (9,7%)

### ■ MAP.3:

- Zuvor ADH, ALH, or LCIS:  
Exemestan: 185 (8,1%);  
Placebo: 188 (8,3%)

## Results for prior ALH, ADH, LCIS (HR AI vs Plac):

- Ja (7J-MaCa-Risiko 12,1%):  
HR 0,31 (0,12–0,84)
- No (7J-MCa-Risiko 4,9%):  
HR 0,52 (0,31–0,78)

- Yes: HR=0,61 (0,20–1,82)
- No: HR=0,26 (0,11–0,64)