

Herausforderungen in der Mammopathologie

Nicht-invasive epitheliale Läsionen

Mit zunehmender Sensitivität und Häufigkeit von bildgebenden Verfahren in der Mammadiagnostik nahm die Anzahl an Diagnosen von nicht-invasiven epithelialen Läsionen zu. Die Klassifikation dieser Läsionen ist zum einen für Pathologen oft nicht einfach, zum anderen ist die klinische Bedeutung dieser Läsionen oft unklar und deren Management somit eine Herausforderung für Gynäkologen. Zu diesen nicht-invasiven Läsionen gehören die duktales Neoplasien, die lobulären Neoplasien und die flache epitheliale Atypie. Dieser Artikel soll einen Überblick über die aktuelle histopathologische Terminologie und Einteilung dieser Läsionen geben. Ebenfalls wird auf die klinische Relevanz dieser Diagnosen und aktuelle Empfehlungen zur Vorgehensweise eingegangen.

Le nombre de diagnostics pour des lésions pré-invasives de la glande mammaire est en constante augmentation. Ceci est la conséquence de l'affinement croissant des technologies en imagerie du sein avec possibilité de prélèvements histologiques immédiats. Cette évolution représente un challenge aussi bien pour le pathologue que pour le gynécologue traitant. Ainsi, la classification histo-pathologique de ces lésions n'est pas toujours simple, de même que la prise en charge clinique (opération ou non?). Nous comptons parmi ces lésions pré-invasives, les néoplasies canalaire in situ, les néoplasies lobulaires et l'atypie épithéliale plane. Le présent article décrit la terminologie et la classification histo-pathologique de ces lésions. Il relève la pertinence clinique de ces diagnostics et résume les recommandations thérapeutiques actuelles.

Nicht-invasive epitheliale Läsionen der Mamma bilden eine molekularbiologisch, klinisch und histopathologisch heterogene Gruppe. Bereits der weitgefaste Begriff „Läsion“ zeigt, dass es sich um Veränderungen handelt, die sich nicht einfach als gut- oder bösartig klassifizieren lassen. Für Pathologen stellt sich die Herausforderung, diese – manchmal sehr subtilen – Veränderungen zu erkennen und korrekt zu benennen. Gynäkologen sind gefordert, zusammen mit der Patientin ein optimales Vorgehen festzulegen. Radiologen wiederum müssen die histopathologischen Befunde mit der Bildgebung korrelieren. Die interdisziplinären Besprechungen der Befunde gewinnen dementsprechend an Bedeutung.

Aus histopathologischer Sicht kann man die nicht-invasiven Risikoläsionen vereinfacht in verschiedene Gruppen einteilen: 1.) Duktales Neoplasien mit atypischer duktales Hyperplasie (ADH) und duktales Carcinoma in situ (DCIS), 2.) lobuläre Neoplasien mit atypischer lobulärer Hyperplasie (ALH), klassischem lobuläres Carcinoma und in situ (cLCIS) und pleomorphes Carcinoma in situ (PLCIS)



PD Dr. med. Ellen Obermann
Basel

und 3.) flache epitheliale Atypie (FEA). Weitere nicht-invasive Risikoläsionen sind 4.) papilläre Läsionen und 5.) die radiären Narben/komplexe sklerosierende Läsionen, auf welche hier nicht näher eingegangen werden kann. Diese Läsionen werden – mit Ausnahme des DCIS und des PLCIS – bei der Diagnose an der Stanzbiopsie in aller Regel als „B3“-Läsionen klassifiziert. Das Risiko für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms ist bei diesen Läsionen sehr unterschiedlich und wird in der Literatur uneinheitlich bewertet.

Intraduktales Proliferationen – ADH und DCIS

Das DCIS ist eine sich in den Gängen der Brust ausbreitende epitheliale Neoplasie. Es fällt meist durch Verkalkungen in der Mammographie auf. Histologisch wird das DCIS laut WHO-Klassifikation in drei Malignitätsgrade eingeteilt. In der Praxis wird häufig eine Einteilung in „low grade“ und „high grade“ vorgenommen. Das „high grade“ DCIS ist aus der Sicht des Pathologen eine eher einfach zu diagnostizierende Läsion: Ausgeweitete Gangstrukturen, gefüllt mit hochgradig atypischen Zellen, Komedonekrosen und Verkalkungen sind auffällige Veränderungen (Abb. 1). Schwierigkeiten bereitet manchmal der Nachweis oder Ausschluss einer Mikroinvasion, wozu es oft immunhistochemischer Zusatzuntersuchungen oder Serienschnitte bedarf. Eine wichtige Differentialdiagnose ist das pleomorphe lobuläre Carci-

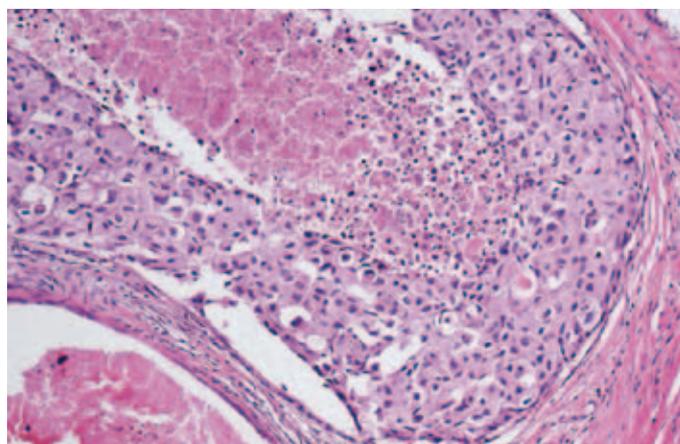


Abb. 1: Duktales Carcinoma in situ mit hohem Kernmalignitätsgrad. Der Ganganschnitt ist ausgefüllt von deutlich vergrößerten Zellen mit pleomorphen Zellkernen. Zentral zeigt sich eine Komedonekrose mit verdämmerten Zellschatten (H&E-Färbung)



Abb. 2: Duktales Carcinoma in situ mit niedrigem Kernmalignitätsgrad bzw. atypische duktales Hyperplasie. Dieser Bildausschnitt zeigt einen ausgeweiteten Ganganschnitt, welcher durch Zellen mit geringen Atypien gefüllt ist. Es zeigt sich ein typisches kribriertes Muster mit „ausgestanzten“ Hohlräumen. Eine Unterscheidung zwischen DCIS und ADH ist bei diesem Bildausschnitt nicht möglich (H&E-Färbung)

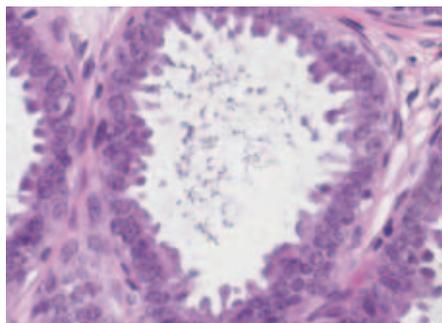


Abb. 3: Flache epitheliale Atypie. Diese Drüse wird durch maximal zweischichtiges Zylinderepithel mit apokriner Sekretion ausgekleidet. Die Zellen haben vergrößerte, rundliche Zellkerne mit auffallenden Nukleolen (H&E-Färbung)

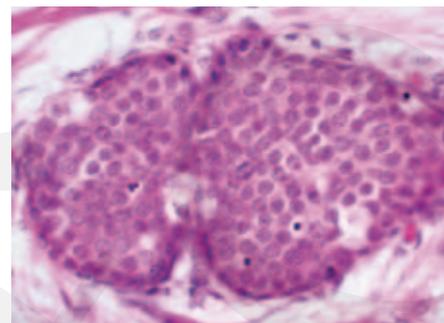


Abb. 4: Klassisches lobuläres Carcinoma in situ. Das dargestellte Läppchen wird durch monomorphe, gering atypische Zellen ausgeweitet. Sekundärstrukturen wie z.B. ein kribriertes Muster, zeigen sich nicht (H&E-Färbung)

Alle Abbildungen wurden aus Pathorama (<http://www.pathorama.ch>) mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. K. Glatz entnommen.

noma in situ (PCLIS), welches sich nur durch subtile Veränderungen vom DCIS unterscheidet. Das „low grade“ DCIS zeigt eine charakteristische intraduktale Proliferation von kleinen, wenig atypischen Zellen. Ein kribriertes Wachstumsmuster mit kreisrunden, „starr“ wirkenden Lumina ist ein typischer Befund. Verkalkungen können auftreten, Komedonekrosen sind untypisch (Abb. 2). Die Schwierigkeit bei der Abgrenzung des „low grade“ DCIS zur atypischen duktales Hyperplasie (ADH) ist in der Definition der beiden Entitäten begründet: Das DCIS befällt mindestens zwei Gangstrukturen und/oder misst mindestens 2 mm während die ADH diese Ausdehnung nicht erreicht. Damit ist es natürlich an Stanzbiopsien nicht möglich, bei dem Nachweis einer ADH das Vorliegen eines DCIS auszuschliessen. An der Stanzbiopsie wird das DCIS als B5a und die ADH als B3 klassifiziert. Das Risiko für die Entstehung eines invasiven Karzinoms auf dem Boden eines DCIS dürfte beträchtlich sein, das DCIS gilt als Präkanzerose. Das Karzinomrisiko ist bei der ADH um das vierfache erhöht.

Flache epitheliale Atypie

Zylinderzellläsion ist ein Überbegriff für Veränderungen, bei welchen Epithelien ein zylinderzelliges Aussehen annehmen. Zylinderzellveränderungen ohne Atypien sind häufig und vermutlich ohne Bedeutung. Anders sieht es bei den Zylinderzellveränderungen mit Atypien aus, für welche sich der Begriff flache epitheliale Atypie (FEA) durchgesetzt hat. Die Bezeichnung FEA ist relativ neu, die WHO-Klassifikation führte sie erstmals 2003 auf. Der Begriff „flach“ bedeutet, dass sich keine Sekundärstrukturen (z.B. ein kribriertes Muster) bilden. Die FEA weist oft eine sekretorische Aktivität mit konsekutiver Verkalkung des Sekrets auf, was zur radiologischen Detektion führt. Die Kerne der FEA sind rund, es treten prominente Nukleolen auf (Abb. 3). Oft tritt die FEA in Kombination mit einer ADH oder einer lobulären Neoplasie auf, daher sind Pathologen gefordert, nach diesen Veränderungen gründlich zu suchen. Die FEA wird an der Stanzbiopsie als B3 klassifiziert.

Lobuläre Läsionen – ALH und LCIS

Lobuläre Neoplasien werden in die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und das klassische LCIS (cLCIS = classical LCIS) auf der einen Seite und das pleomorphe LCIS (PLCIS) auf der anderen Seite eingeteilt. Als Überbegriff wird neben dem Begriff lobuläre Neoplasie (LN) auch lobuläre intraduktale Neoplasie (LIN) verwendet.

ALH und cLSIS sind radiologisch meist inapparent, da sie praktisch nie verkalken. ALH und cLCIS sind durch die Proliferation von kleinen, nicht-kohäsiven Zellen innerhalb der Gangstrukturen gekennzeichnet. Diese locker verstreuten Zellen fallen auf den ersten Blick kaum auf (Abb. 4). Bei der ALH kommt es zu einer Distorsion oder Extension von weniger als 50% der Azini in einem Läppchen, eine grössere Ausdehnung wird als cLCIS klassifiziert. Das cLCIS ist meist multizentrisch und in einem Drittel der Fälle bilateral vorhanden. Falls Schwierigkeiten bei der Detektion oder der Differentialdiagnose zum DCIS bestehen, kann eine immunhistochemische Untersuchung auf E-Cadherin hilfreich sein. E-Cadherin dient der Verbindung von Zellen untereinander; bei den lobulären Neoplasien geht es verloren, wodurch deren dissoziiertes Wachstumsmuster erklärbar ist. ALH und cLCIS werden an der Stanzbiopsie als B3 klassifiziert. Das Risiko für Entstehung eines invasiven Karzinoms ist bei der ALH um das vierfache und beim cLCIS um das zehnfache erhöht. Das cLCIS ist eine Indikatorläsion für die Entstehung eines invasiven Karzinoms und eine nicht-obligate Präkanzerose.

Anders als ALH und cLCIS verhält sich das PLCIS. Wie der Name nahelegt handelt es sich um eine hoch atypische Proliferation (Abb. 5). Durch häufig vorhandene Verkalkungen wird das PLCIS in der Bildgebung erfasst. Eine Ähnlichkeit mit dem cLCIS besteht auf der molekularen Ebene, insbesondere bezüglich des Verlusts des Adhäsionsfaktors E-Cadherin. Das PLCIS tritt selten isoliert auf, meistens kommt es in Kombination mit einem invasiven Karzinom vor. An der Stanzbiopsie werden ALH und cLCIS als B3 und das PLCIS als B5a klassifiziert.

Vorgehen bei nicht-invasiven Läsionen in der Stanzbiopsie

Die Diagnose einer ADH in der Stanzbiopsie zieht in der Regel eine Exzision nach sich, da das Vorliegen eines low grade DCIS nicht ausgeschlossen werden kann. Mit einem Upgrade am Resektat zum DCIS oder zum invasiven Karzinom muss in bis zu 50% der Fälle gerechnet werden. Ein DCIS, gleich ob low oder high grade, und das pleomorphe LCIS sollten exzidiert werden.

Schwieriger ist die Situation bei einer ALH und einem klassischen LCIS in der Stanzbiopsie. Neuere Studien sprechen von einem Upgrade zu einer höhergradigen Neoplasie am Resektat von bis zu

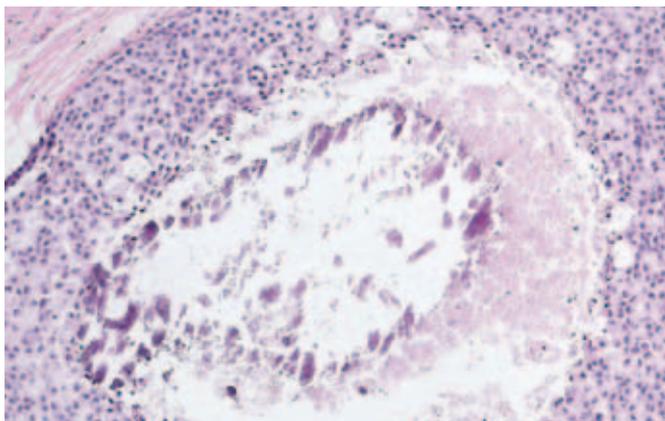


Abb. 5: Pleomorphes lobuläres Carcinoma in situ. Ein Gang wird deutlich dilatiert durch ein pleomorphes Zellinfiltrat. Zentral erkennt man eine Nekrose mit Verkalkungen. Die Tumorzellen zeigen teilweise exzentrisch gelagerte Zellkerne und zytoplasmatische Vakuolen. (H&E-Färbung)

20%, wogegen ältere Studien noch von 50% ausgingen. Auf eine Exzision kann somit unter bestimmten Bedingungen verzichtet werden, z.B. wenn eine lobuläre Neoplasie als „Zufallsbefund“ bei der Biopsie einer gutartigen Läsion – wie zum einem Fibroadenom – detektiert wird. Pathologie und Bildgebung müssen zwingend übereinstimmen. Engmaschige Kontrollen sind selbstverständlich.

Bisher war bzw. ist der Standard bei einem Nachweis einer FEA an der Stanzbiopsie eine Exzision des Befundes. Neue prospektive Studien zeigen, dass das Karzinomrisiko einer isoliert auftretenden FEA gering und ein konservatives Vorgehen gerechtfertigt ist. ▶

Vorgehen bei nicht-invasiven Läsionen am Resektat

Am Resektat ist bei DCIS und PLCIS stets eine Entfernung im Gesunden anzustreben. Die histopathologische Begutachtung erfordert den Ausschluss eines invasiven Karzinoms sowie die sorgfältige Untersuchung der Präparatränder, wobei der optimale Sicherheitsabstand zurzeit in Diskussion ist. Nach brusterhaltender Therapie ist eine Radiatio üblich und bei hormonrezeptorpositiven Fällen eine Chemoprophylaxe zu erwägen. FEA, ADH, ALH und klassisches LCIS können im Resektionsrand liegen, ohne dass eine Nachresektion erfolgen muss. Daher werden im histopathologischen Bericht bei diesen Entitäten üblicherweise keine Angaben zu den Abständen zum Resektionsrand gemacht.

Ausblick

Die Bewertung des Risikopotentials der nicht-invasiven epithelialen Läsionen der Brust ist einem Wandel unterworfen. Die interdisziplinäre Falldiskussion unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien und Literatur ist unerlässlich für das diagnostische und therapeutische Vorgehen.

PD Dr. med. Ellen Obermann

Leitende Ärztin Pathologie, Universitätsspital Basel, 4031 Basel
ellen.obermann@usb.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Abkürzungsverzeichnis:

- ADH: Atypische duktale Hyperplasie /hyperplasie canalaire atypique
- ALH: Atypische lobuläre Hyperplasie /hyperplasie lobulaire atypique
- cLCIS: klassisches lobuläres Carcinoma in situ /carcinome lobulaire in situ de type classique
- DCIS: Ductales Carcinoma in situ /carcinome canalaire in situ
- FEA: Flache epitheliale Atypie /atypies épithéliales planes (de type cylindrique)
- LN: Lobuläre Neoplasie /néoplasie lobulaire
- LIN: Lobuläre intraduktale Neoplasie /néoplasie lobulaire intracanaire
- PLCIS: Pleomorphes lobuläres Carcinoma in situ /carcinome lobulaire in situ de type pléomorphe

Take-Home Message

- ◆ Zu den nicht-invasiven epithelialen Läsionen der Mamma zählen das DCIS, die ADH, FEA und lobuläre Läsionen. Diese Läsionen sind mit einem unterschiedlichen Risiko für das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms verknüpft
- ◆ Die Abgrenzung einer ADH von einem low grade DCIS ist an der Stanzbiopsie nicht möglich, eine diagnostische Exzision ist daher in der Regel indiziert
- ◆ DCIS und pleomorphes LCIS sind Präneoplasien mit einem hohen Risikopotential für die Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms. Sie erfordern eine komplette Exzision, ggf. mit konsekutiver Radiatio und Chemoprophylaxe
- ◆ ADH und ALH haben ein vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines invasiven Mammakarzinoms. Das klassische LCIS hat ein zehnfach erhöhtes Risiko; auch die kontralaterale Mamma ist oft betroffen
- ◆ Eine an der Stanzbiopsie diagnostizierte ALH oder ein klassisches LCIS müssen nicht zwingend exzidiert werden. Die pathologisch-radiologische Korrelation ist hier essentiell
- ◆ Das Vorkommen einer FEA, ADH, ALH oder eines klassischen LCIS in der Resektionslinie eines Exzidats erfordert keine Nachexzision

Messages à retenir

- ◆ Nous comptons parmi les lésions mammaires pré-invasives le carcinome canalaire in situ, l'hyperplasie canalaire atypique, l'atypie épithéliale plane et les néoplasies lobulaires. Ces pathologies se distinguent dans leur potentiel de se transformer en cancer du sein invasif
- ◆ Le prélèvement par mamotome ne permet pas de différencier une hyperplasie canalaire atypique d'un carcinome canalaire in situ de bas grade (la distinction dépend des dimensions de l'échantillon). Ainsi, en règle générale, l'excision chirurgicale est de rigueur
- ◆ Le carcinome canalaire in situ tout comme le carcinome lobulaire in situ de type pléomorphe ont un grand risque de progresser en cancer du sein invasif. Ces lésions doivent être enlevées chirurgicalement et ceci en tissu sain, avec radiothérapie postopératoire et hormonothérapie adjuvante (chimio-prévention) selon les cas
- ◆ Les hyperplasies atypiques soit canalaire soit lobulaire ont un risque multiplié par 4 de développer un cancer invasif par rapport à la population normale. Pour le carcinome lobulaire in situ de type classique, ce risque est multiplié par 10. Cette pathologie est fréquemment de localisation bilatérale
- ◆ En cas d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ classique, diagnostiqués par mamotome, une excision chirurgicale n'est pas obligatoire. Dans ces cas, la confrontation des résultats patho-histologiques avec l'imagerie radiologique (petit foyer? foyer unique? masse palpable? etc) est essentielle
- ◆ Une tranche de section chirurgicale dans la tumeur ne nécessite pas de reprise en cas d'atypie épithéliale plane, d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire in situ classique

Literatur:

1. Bettendorf, U. et al. Die Rolle des Pathologen im Mammographie-Screening. *Pathologe* 30: 20-30 (2009)
2. Brennan, M.E. et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 260, 119-128 (2011)
3. Coopey, S.B. et al. The role of chemoprevention in modifying the risk of breast cancer in women with atypical breast lesions. *Breast Cancer Res. Treat.* 136, 627-633 (2012)
4. Cowell, C.F. et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Mol. Oncol.* 7, 859-869 (2013)
5. Hartmann, L. C. et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev. Res. (Phila.)* 7, 211-217 (2014)
6. Hussain, M. & Cunnick, G.H. Management of lobular carcinoma in-situ and atypical lobular hyperplasia of the breast—a review. *Eur. J. Surg. Oncol.* 37, 279-289 (2011)
7. Khoumais, N.A. et al. Incidence of breast cancer in patients with pure flat epithelial atypia diagnosed at core-needle biopsy of the breast. *Ann. Surg. Oncol.* 20, 133-138 (2013)
8. Khoury, T. et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology* 64, 981-993 (2014)
9. Lakhani, S., Ellis, I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H. & van de Vijver, M.J. (eds) WHO Classification of Tumours of the Breast 4th edn 77-89 (IARC Press, 2012)
10. Morrow, M. et al. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 12, 227-238 (2015)
11. Murray, M.P. et al. Classic lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia at percutaneous breast core biopsy: outcomes of prospective excision. *Cancer* 119, 1073-1079 (2013)
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines: Ductal Carcinoma in situ. Version 2.2013 [online], <http://www.nccn.org> (2013)
13. O'Malley, F.P. Lobular neoplasia: morphology, biological potential and management in core biopsies. *Mod. Pathol.* 23 Suppl 2: S14-25 (2010)
14. Said, S.M. et al. Risk of developing invasive breast cancer in patients with flat epithelial atypia (FEA) in benign breast biopsies. *Mod. Pathol.* 27, 79A (2014)
15. Uzoaru, I. et al. Flat epithelial atypia with and without atypical ductal hyperplasia: to re-excise or not. Results of a 5-year prospective study. *Virchows Arch.* 461, 419-423 (2012)