

Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

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



Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

- Versionen 2005–2016:
**Albert / Audretsch / Brunnert / Fersis /
Friedrich / Friederichs / Gerber / Kreipe /
Nitz / Rody / Schreer / Sinn / Thomssen**

- Version 2017:
Huober / Kreipe

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

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

➤ **Läsionen mit Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Ca:**

- **Atypische duktale Hyperplasie (ADH)**
- **Lobuläre Neoplasie (ALH und LCIS)**
- **Flache epitheliale Atypie (FEA)**

➤ **Inhomogene Läsionen mit Sampling-Risiko:**

- **Phylloides Tumor, zellreiches Fibroadenom**
- **Atypisches Papillom, wenn unvollständig entfernt**
- **Radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion**



Haupttypen der B3-Läsionen und prospektiver prädiktiver Wert (PPV) für Malignität (DCIS/invCa) im Resektat

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

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 Tumore / Phyllodes Tu.** **0%**

Management nach minimalinvasiver Biopsie

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ 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)

- 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 duktu-lobulärer 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- and kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko: 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 Nadelbiopsie

Oxford / AGO
LoE / GR

ADH in Stanz-/ Vakuumbiopsie:

- | | | | |
|--|----|---|-----|
| ➤ Offene Exzisionsbiopsie | 3a | C | ++ |
| ➤ Offene Exzisionsbiopsie verzichtbar, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind: | | | |
| a) Kein Herdbefund | | | |
| b) Fokale Läsion (≤ 2 TDLU* in Vakuumbiopsie) | | | |
| c) Suspekte Läsion in der Bildgebung komplett entfernt | 5a | C | +/- |

ADH im Resektionsrand:

- | | | | |
|---|----|---|----|
| ➤ Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet | 3a | C | ++ |
|---|----|---|----|

Brustkrebsrisiko nach ADH

Stratifizierung des Brustkrebsrisikos*

➤ Anzahl der Herde:	1	RR = 2,33
	2	RR = 5,26
	≥ 3	RR = 7,97
➤ Mikrokalk	vorhanden	RR = 3,21
	nicht vorh.	RR = 4,21
➤ Typ	duktal	RR = 3,83
	lobulär	RR = 3,67
	beides	RR = 7,10
➤ Alter	< 45	RR = 6,76
	45 – 55	RR = 5,10
	> 55	RR = 2,67

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

*AC Degnim et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2671-2677

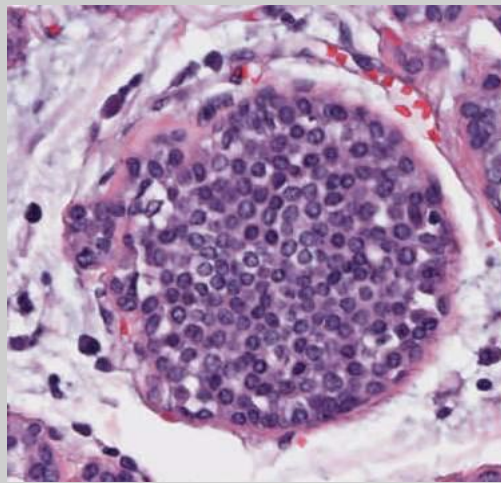
Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN)

- 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 maligne klassifiziert → **B5a**
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:
Ipsi- und kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:
7-fach nach 10 Jahren

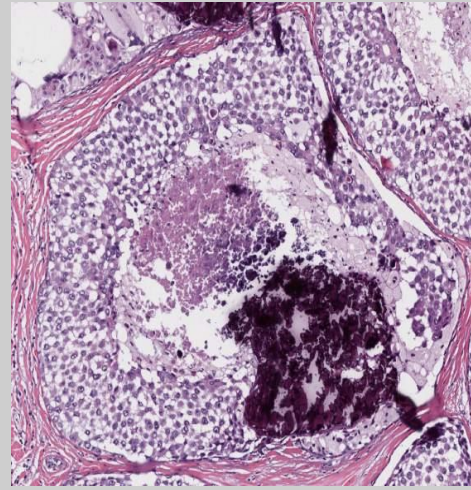
Formen des LCIS

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

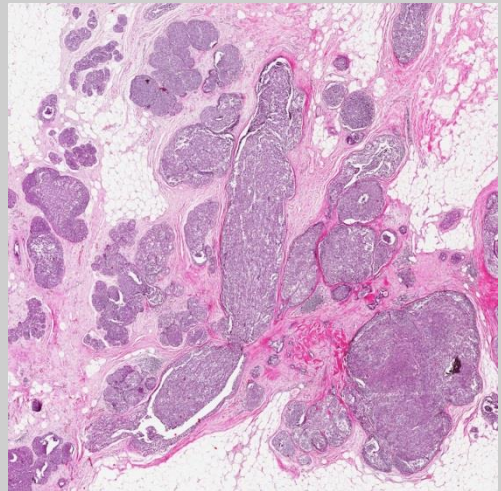
Guidelines Breast
Version 2017.1D



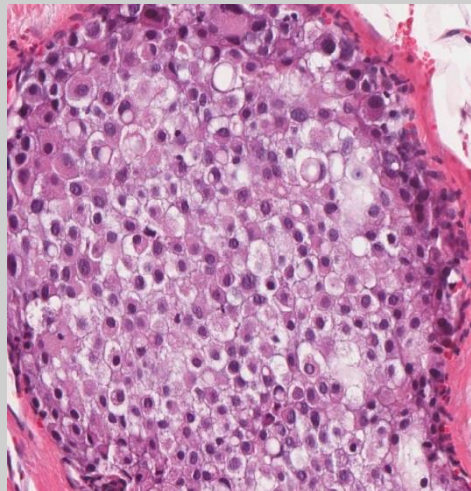
Klass. LIN



LIN mit Komedonekrose



Floride LIN



Pleomorphe LIN

LIN mit hohem Risiko

- 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

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie:**

→ Offene Exzisionsbiopsie bei pleomorpher LIN, florider LIN, LIN mit Komedotypnekrosen, oder wenn Befund nach Korrelation mit der Bildgebung diskordant ist.

2b C ++

➤ **LIN am Resektionsrand von BET:**

→ Keine Nachresektion

2a C ++

➤ **Ausnahmen:**

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

→ Komplette Resektion

5 D ++

Flache epitheliale Atypie (FEA)

- Synonym: 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 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 2017.1D

**Oxford / AGO
 LoE / GR**

- **FEA in der Stanz- / Vakuumbiopsie:**
 - Offene Biopsie 3b C +
 - Auf offene Biopsie kann verzichtet werden
 unter der Voraussetzung, dass:
 - a) Kleinherdiger Befund (≤ 2 TDLU* in Vakuumbiopsie)
 - und
 - b) Vollständige Entfernung der auffälligen
 Läsion in der Bildgebung 5 C +

- **FEA im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:** 3b C ++
 - Keine Nachresektion, außer
 bei verbliebenem mammographischem Korrelat

* TDLU = terminale duktulolobuläre Einheit

Papillom

- 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 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

Oxford / AGO
LoE / GR

➤ **Solitäres Papillom ohne Atypien in Stanz-/Vakuumbiopsie**

→ Keine weiteren Maßnahmen, wenn Biopsie ausreichend repräsentativ (100 mm²) und keine Diskordanz zur Bildgebung

3a C ++

➤ **Multiple Papillome**

→ Offene Biopsie

3a C ++

➤ **Atypisches Papillom in Stanz- / Vakuumbiopsie**

→ Offene Biopsie

3a C ++

➤ **Papillom am Rand von Resektaten**

→ Keine verfügbaren Daten

Radiäre sklerosierende Läsion

- 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)



Oxford / AGO
LoE / GR

➤ Radiäre Narbe / CSL in der Stanz- / Vakuumbiopsie:

→ Offene Biopsie

3b C +

→ Auf offene Biopsie kann verzichtet werden, wenn Läsion klein und in der Vakuumbiopsie bereits vollständig enthalten

5a C +

➤ Radiäre Narbe / CSL im Resektionsrand nach Exzisionsbiopsie:

→ Keine Nachresektion

3b C ++

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

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 2017.1D

**Oxford / AGO
LoE / GR**

FEA, Papillom ohne Atypien, RN, CSL

➤ **Screening-Mammographie** **5 C ++**

LIN

➤ **Kurative Mammographie (12 Monate)** **3a C ++**

ADH

➤ **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 biologischem Potenzial

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

 Guidelines Breast
 Version 2017.1D

**Oxford / AGO
 LoE / GR**

➤ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre – Reduktion von DCIS und invasivem Karzinom	1a	A	+
➤ 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.

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

Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Tamoxifen)

NSABP-P1 Study, update 2005

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

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)**

	RR	95% CI	AR je 1000*	NNT / NNH**
Brustkrebsinzidenz	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.

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

Guidelines Breast
Version 2017.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Prävention bei Läsionen mit unsicherem biologischem Potenzial (Raloxifen)

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)

Einschlusskriterien:

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

➤ IBIS.2:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zuvor ADH, ALH, or LCIS <li style="padding-left: 20px;">Anastrozol: 154 (8.0%); <li style="padding-left: 20px;">Placebo: 190 (9.7%) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 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) |
|---|--|

➤ MAP.3:

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Zuvor ADH, ALH, or LCIS: <li style="padding-left: 20px;">Exemestan: 185 (8.1%); <li style="padding-left: 20px;">Placebo: 188 (8.3%) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Yes: HR=0,61 (0,20–1,82) ➤ No HR=0,26 (0,11–0,64) |
|---|--|