

Pathologie 2023 · 44:5–16
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01180-3>
 Angenommen: 22. Dezember 2022
 Online publiziert: 12. Januar 2023
 © Der/die Autor(en) 2023

Redaktion
 Annette Lebeau, Hamburg



B3-Läsionen der Mamma: Histologische, klinische und epidemiologische Aspekte

Update

Zsuzsanna Varga¹ · Peter Sinn² · Annette Lebeau^{3,4}

¹ Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz

² Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

⁴ Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Lübeck, Deutschland

In diesem Beitrag

- Atypische duktale Hyperplasie
- Klassische lobuläre Neoplasie
- Flache Epithelatypie
- Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion
- Papilläre Läsionen
- Phylloides tumor (benigne und borderline Variante)
- Seltene weitere B3-Läsionen

Zusammenfassung

B3-Läsionen der Mamma stellen eine heterogene Gruppe von Läsionen mit unsicherem Malignitätspotenzial dar, welche histologisch klar definierte Diagnosen beinhalten und welche in diagnostischem und therapeutischem Kontext unterschiedlich gewichtet und behandelt werden. Vor allem die Entscheidung über die Schritte nach der Diagnose einer B3-Läsion an Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie können eine Herausforderung darstellen. B3-Läsionen werden oft wegen bildgebenden Kalzifikationen oder Herdbefunden entdeckt und biopsiert. Histologisch können die Veränderungen einer Reihe von häufigen Diagnosen (wie die atypische duktale Hyperplasie, die klassische lobuläre Neoplasie, flache Epithelatypien, intraduktales Papillome, radiäre Narben oder fibroepitheliale Tumoren vom Typ eines Phylloides tumors) oder seltenen Diagnosen (wie Mukozelen-ähnliche Läsion, atypische apokrine Läsionen und seltene stromale Proliferate) zugeordnet werden. Immunhistochemie ist hilfreich in der Differenzierung und einer korrekten nomenklatorischen Zuordnung dieser Läsionen (vor allem Östrogenrezeptoren, basale Zytokeratine, Myoepithelmarker oder stromale Markerpanel). Im klinischen Kontext bleibt die Korrelation der bildgebenden und histologischen Befunde der wichtigste Faktor in der Entscheidung der nächsten diagnostischen/therapeutischen Schritte.

Schlüsselwörter

Mamma · Vorläuferläsionen · Atypie · Unterschätzungsrate · Immunhistochemie

Innerhalb der B-Klassifikation, die 5 Kategorien zur Einordnung der histologischen Veränderungen in diagnostischen Nadelbiopsien umfasst, stellen die B3-Läsionen der Mamma eine heterogene Gruppe von histologisch definierten Erkrankungen dar [1, 16, 21, 40, 47]. Entweder handelt es sich um Läsionen mit Risiko eines assoziierten duktales Carcinoma in situ (DCIS) oder invasiven Karzinoms oder um Entitäten mit Risiko eines unvollständigen Samplings [1, 40, 46, 55].

Diese Entitäten zeigen zum Teil überlappende Eigenschaften sowohl morphologisch als auch radiologisch, was die nachfolgenden nächsten diagnostischen Schrit-

te erschweren kann [1, 16, 40, 46, 47, 55]. Den B3-Läsionen wird ein unsicheres biologisches Potenzial zugeordnet, weswegen eine interdisziplinäre Besprechung der jeweiligen Entitäten und eine regelmäßige Anpassung der klinischen Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen in Abhängigkeit der aktuellen Datenlage erforderlich sind [1, 40]. Eine besondere Herausforderung ist es, eine unnötige Übertherapie zu vermeiden [1, 40]. Dementsprechend haben sich die Handlungsempfehlungen während der letzten Jahre zum Teil zugunsten einer Deeskalation verändert [1, 40].



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Art der B3-Läsionen und klinische Konsequenzen. (Nach Batohi et al. [2], Bong et al. [3], Catanzariti et al. [4] und Chou et al. [5])

Art der Läsionen		Klinische Konsequenzen	
<i>1. Läsionen mit Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms</i>			
a)	Atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. atypische Epithelproliferation vom duktalem Typ (in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)	a)	Exzision
b)	Flache epitheliale Atypie (FEA)	b)	Exzision nur bei ausgedehnten Verkalkungen und bei Diskordanz zur Bildgebung
c)	Klassische lobuläre Neoplasie (LN; ALH und LCIS)	c)	Exzision bei Diskordanz zur Bildgebung
d)	Atypische apokrine Adenose	d)	Offene Exzision
<i>2. Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings</i>			
a)	Zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloides-tumor ohne Malignitätsverdacht	a)	Exzision
b)	Intraduktales Papillom ohne/mit Atypien, nicht sicher vollständig entfernt (bei Atypien in Abhängigkeit von der Ausdehnung ggf. B4)	b)	Exzision (evtl. auch mittels Vakuumbiopsie, wenn keine Atypien)
c)	Radiäre Narbe bzw. komplexe sklerosierende Läsion (Ausnahme: wenn radiäre Narbe nicht Ursache der radiologischen Veränderung, dann inzidentelle Läsion/B2)	c)	Exzision (evtl. auch mittels Vakuumbiopsie, wenn keine Atypien)
d)	Hämangiom	d)	Exzision
e)	Atypische vaskuläre Läsion	e)	Exzision
<i>3. Seltene Veränderungen</i>			
a)	Adenomyoepitheliom	a–f)	Exzision
b)	Mamillenadenom		
c)	Syringomatöser Tumor		
d)	Mikroglanduläre Adenose		
e)	Mukozelenartige Läsion		
f)	Noduläre Faszitiis		
g)	Fibromatose vom Desmoidtyp		
h)	Unklare Spindelzellläsion		
ALH atypische lobuläre Hyperplasie, DCIS duktales Carcinoma in situ, LCIS lobuläres Carcinoma in situ			

In dieser Zusammenstellung werden die häufigsten B3-Läsionen aus der histopathologischen Sicht angegangen und neben den morphologischen Merkmalen auch die aktuelle Datenlage der Unterschätzungsrate erläutert: atypische duktale Hyperplasie (ADH), klassische lobuläre Neoplasie (LN), flache Epithelatypien (FEA), radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion (RS), intraduktales Papillome ohne Atypien (PL) und Phylloides-tumoren (benigne und Borderline-Variante PT). Seltener B3-Läsionen wie mukozelenartige Läsionen, atypische apokrine Adenose und blande stromale myofibroblastäre Proliferationen werden nur kurz erläutert.

Detaillierte Entitäten sind in **Tab. 1** aufgelistet.

Atypische duktale Hyperplasie

Eine atypische duktale Hyperplasie (ADH; **Abb. 1**) ist definiert als eine klonale low-grade intraduktales Proliferation, die eine maximale Ausdehnung von 2 mm nicht überschreitet [16, 40, 47, 55]. Häufig, aber nicht immer sind assoziierte Verkalkungen dabei bildgebend zu identifizieren [40, 55]. Ergänzende immunhistochemische Färbungen sind hilfreich für die Diagnosebestätigung. Eine ADH exprimiert stark und diffus Östrogenrezeptoren in 100% der Zellkerne und zeigt dabei einen Verlust der basalen Zytokeratine (CK5/6 oder CK14) [16, 40, 41, 47]. Die internationale übliche Bezeichnung, die auch in der WHO-Klassifikation geführt wird, ist die

„ADH“ wobei in einigen europäischen Ländern auch der Begriff „AIDEP“ („atypical intraductal epithelial proliferation“) gebraucht wird. Als Grund wird angeführt, dass in der Regel an der Nadelbiopsie die endgültige Ausdehnung der atypischen intraduktalen Epithelproliferation nicht festgelegt werden kann und somit keine sichere Grenzziehung zwischen ADH und low-grade duktalem Carcinoma in situ (DCIS) möglich ist [4, 16, 47, 55]. Zahlreiche Studien haben versucht morphologische Kriterien an den präoperativen Biopsien zu identifizieren, die voraussagen können, welche ADH-Fälle im nachfolgenden chirurgischen Präparat höhergradige Läsionen (wie DCIS, invasives Karzinom) oder andere B3-Läsionen wie klassische lobuläre Neoplasie (LN) oder flache epitheliale Atypie (FEA) enthalten [34, 38, 41]. Diese Kriterien (unter anderem die Assoziation zu Verkalkungen, die Zahl der betroffenen Gangstrukturen oder der Nachweis von assoziierten intraläsionalen Nekrosen) können zwar in Einzelfällen prädiktiv sein, eine signifikante Assoziation zwischen diesen Faktoren an der Stanzbiopsie und den Diagnosen im Operationspräparat konnte aber bisher nicht etabliert werden [34, 38, 41]. Es gibt keine radiologischen Merkmale, die helfen, mit ADH assoziierte Verkalkungen von denen anderer Läsionen zu unterscheiden, wie z. B. Kolumnarzellläsionen oder low-grade DCIS [4].

In Zusammenschau der Literaturdaten der letzten Jahre ist das Unterschätzungsrisiko bei einer ADH immer noch hoch und je nach Studie liegt die Upgraderate bei 10–50% im nachfolgenden Exzizat [3, 11, 15, 17, 29, 35, 37, 41, 52]. Risikofaktoren sind dabei die fehlende Korrelation zwischen bildgebendem Befund und Pathologie, grössere/ausgedehntere bildgebende Befunde oder Herdbefunde und die Art der Biopsie (Diagnose der ADH an Stanz- oder Vakuumbiopsie) [4, 34, 38, 41].

Das kumulative Krebsrisiko eines Mammarkarzinoms (ipsilateral und kontralateral) liegt bei ungefähr 30% nach 25 Jahren [14].

Basierend auf der aktuellen Datenlage ist die offene Befundexzision nach einer bioptischen ADH-Diagnose zu empfehlen, wobei in Einzelfällen auch eine bildgeben-

Hier steht eine Anzeige.



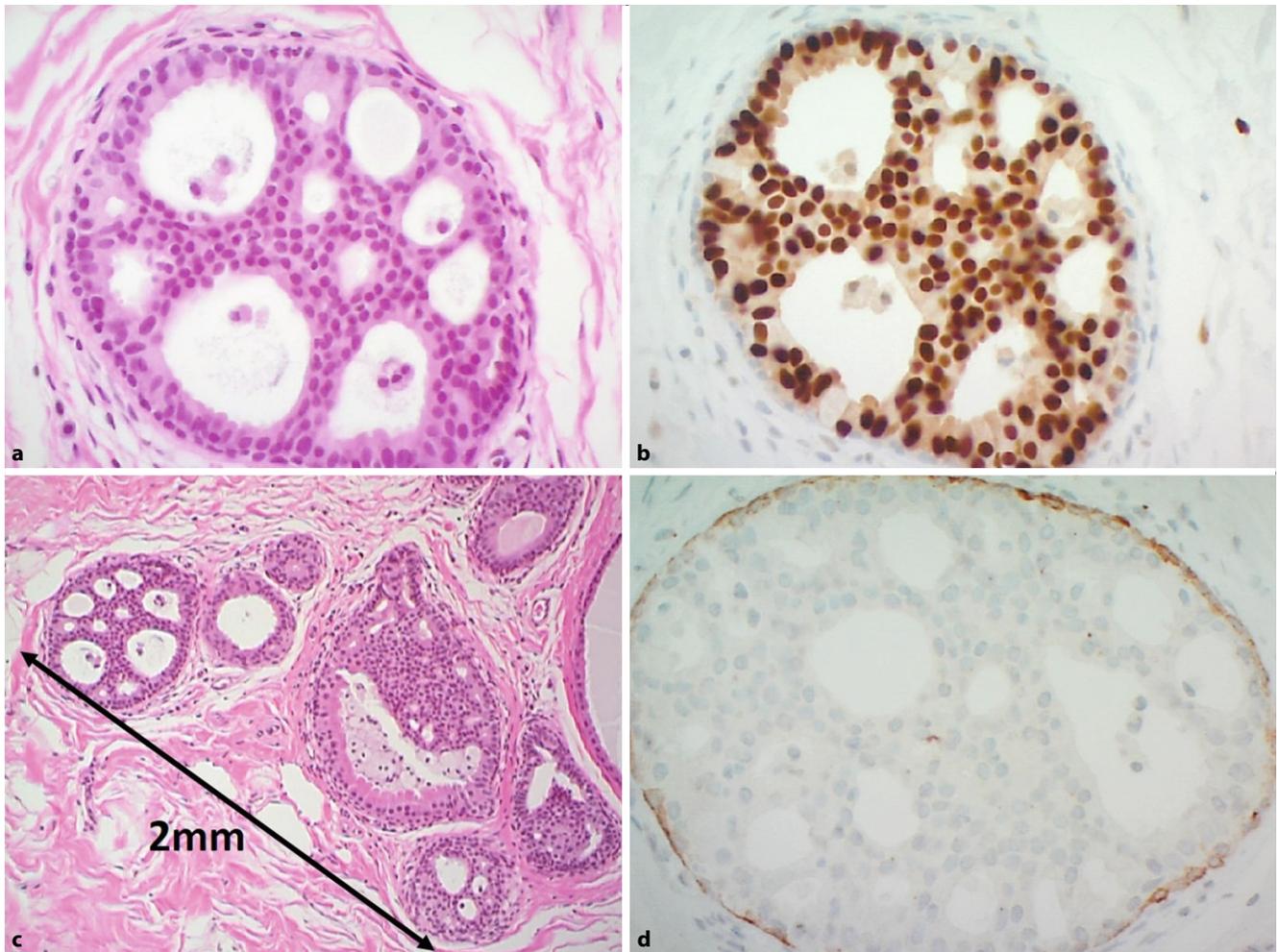


Abb. 1 ▲ Histologische Darstellung der atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH). **a** Monotone intraduktaale low-grade Epithelproliferation mit starrer sekundärer Architektur (Brückenbildung). HE-Färbung. **b** Starke und homogene Östrogenrezeptorexpression. ER-Immunhistochemie. **c** ADH-Ausdehnung auf maximal 2 mm begrenzt. HE-Färbung. **d** Ausfall basaler Zytokeratine. CK5/6-Immunhistochemie

de Kontrolle gerechtfertigt ist [1, 40, 46, 55].

Klassische lobuläre Neoplasie

Eine klassische lobuläre Neoplasie (▣ **Abb. 2**) ist definiert als eine diskohäsive, kleinzellige Epithelproliferation, die von den terminalen duktuolobulären Einheiten (TDLU) ausgeht [18, 25]. Sie wird gemäss der WHO-Klassifikation (2019) unterteilt in lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) und in atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) [18, 25, 55]. Biologisch gelten sowohl das klassische LCIS als auch die ALH als nichtobligate Vorläuferläsionen des invasiven Mammakarzinoms [18, 25, 55]. Die Unterscheidung zwischen klassischem LCIS und ALH hängt vor allem von

deren Ausdehnung (<50%>) innerhalb der TDLU-s ab, wobei auf molekularer Ebene LCIS und ALH keine signifikanten Unterschiede aufweisen und mit einer ungenügenden diagnostischen Reproduzierbarkeit einhergehen [31, 55]. Die Differenzierung zwischen ALH und LCIS ist an Nadelbiopsien oft nicht möglich, da die TDLU-s nicht in vollem Umfang erfasst sind. Die Verwendung des Begriffes lobuläre Neoplasie ist daher gerade an Nadelbiopsien weiterhin möglich. Die wichtigste molekulare Alteration ist der Verlust der Zelljunktionsproteine (E-Cadherin, β -Catenin, Catenin p120), der in bis zu 80% der LN-Fällen vorkommt und für die Diagnosesicherung immunhistochemisch verwendet werden kann [18, 25, 55]. Abzugrenzen von klassischem LCIS

und ALH (beide B3-Läsionen) sind die nicht-klassischen LCIS-Subtypen (floride oder pleomorph), welche analog zum DCIS als B5a klassifiziert werden [1, 40].

Die klassische LN präsentiert sich meist als inzidenteller Befund, eher selten mit assoziierten Verkalkungen einhergehend [23, 28]. In bis zu 5% der präoperativen Biopsien wird die klassische LN diagnostiziert [20, 23]. Dagegen gehen das floride und pleomorphe LCIS häufig mit Verkalkungen als Folge von Komedonekrosen einher und werden mammographisch entdeckt [55].

Die aktuelle Datenlage zeigt ein variables Unterschätzungsrisiko bei einer klassischen LN-Diagnose. Die Upgraderate am nachfolgendem Operationspräparat variiert in der Literatur in Abhängigkeit von Studie und Nomenklatur zwischen 0 und

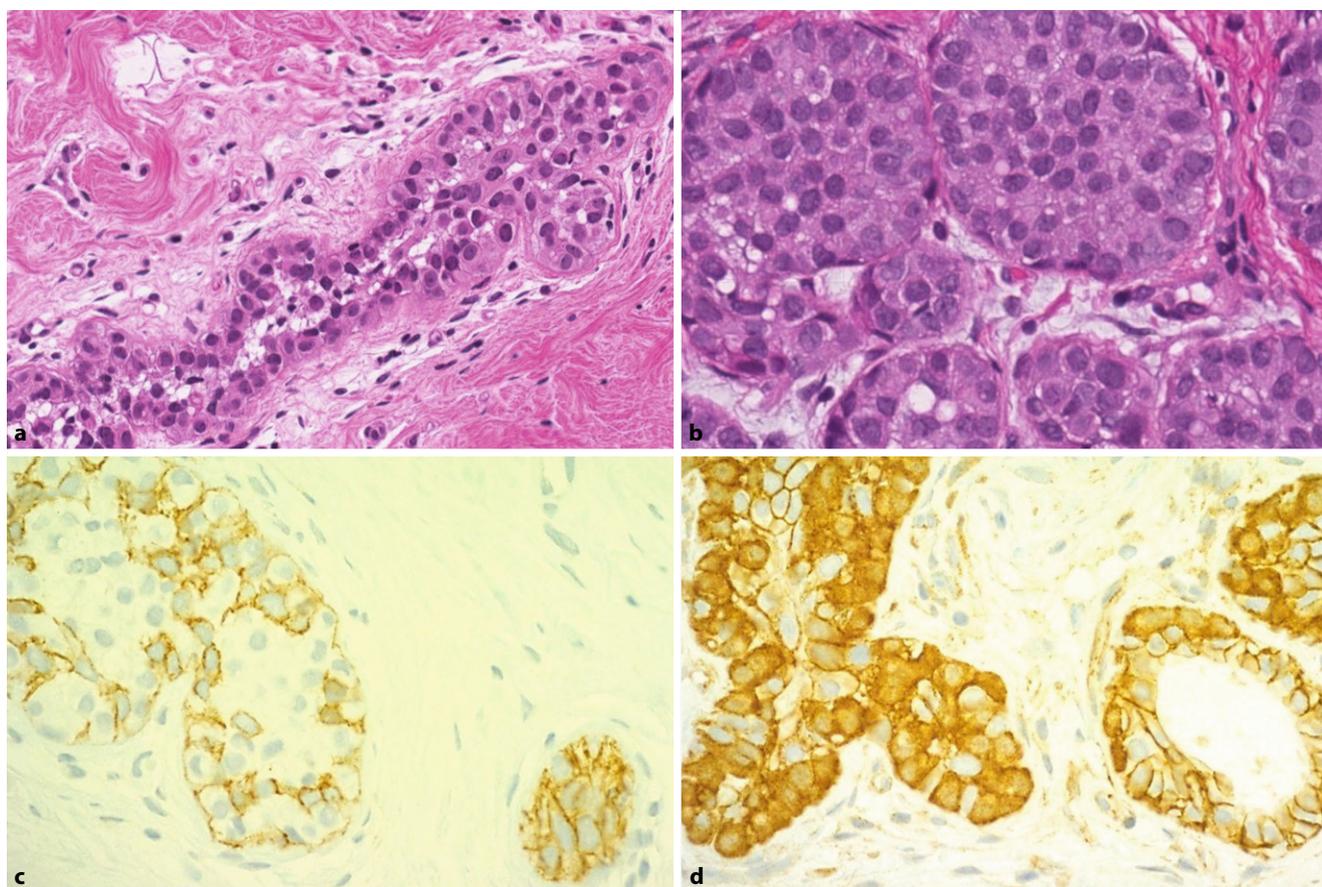


Abb. 2 ▲ Histologische Darstellung der klassischen lobulären Neoplasie im Bereiche eines terminalen Ganges (a) und in dilatierten azinären Strukturen (b). HE-Färbung. c Verlust von E-Cadherin. E-Cadherin-Immunhistochemie. d Zytoplasmatische Anfärbung von Catenin p120. Catenin-p120-Immunhistochemie. Rechts unten im Bild membranäre Anfärbung eines normalen, nicht-neoplastischen Duktulus

60% [9, 18, 25, 55]. Vor allem bei fehlender radiologisch-pathologischer Korrelation ist mit höheren Upgraderaten zu rechnen, weshalb die radiologisch-pathologische Diskordanz bis dato als wichtigster Risikofaktor für die Unterschätzung angesehen wird [9, 12, 23, 49, 55]. Das relative Risiko, später an Brustkrebs zu erkranken, ist bei Patientinnen mit klassischem LCIS 8- bis 10-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Das absolute Brustkrebsrisiko bei klassischer LN liegt bei 1–2% pro Jahr mit einer kumulativen Langzeiträte von >20% nach 20 Jahren und einem Lebenszeitrisko von 30–40% [18, 25, 49, 55]. Zusätzlich sind das jüngere Alter und assoziierte Verkalkungen als weitere Risikofaktoren anzusehen [18, 25, 55]. Basierend auf der aktuellen Datenlage hängen die Therapiemodalitäten von der Art der lobulären Neoplasie und der radiologisch-pathologischen Korrelation ab. Bei isoliertem oder inzidentellem Befund ei-

ner LN (klassische Variante) in der Stanz- oder Vakuumbiopsie und Konkordanz mit der Bildgebung kann auf eine weitere bi- optische Abklärung verzichtet werden. Bei LN mit erhöhtem Risiko (pleomorphe LN, floride LN oder LN mit Komedytypnekrosen) sollte eine Exzision der Veränderung durchgeführt werden, ebenso bei Diskordanz zum radiologischen Befund [18, 25, 55]. Diese LN mit erhöhtem Risiko gehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Mikroinvasion einher [45].

Flache Epithelatypie

Die flache Epithelatypie (FEA; ■ **Abb. 3**) gehört der Gruppe der Kolumnarzellläsionen an. Sie wird definiert als monotone low-grade intraduktale atypische Epithelproliferation, welche häufig kalkassoziiert ist und in der Regel nicht mehr als 3–4 Zellschichten hat [16, 47, 55]. Eine FEA ist von nicht-atypischen Kolumnarzelllä-

sionen abzugrenzen, welche als B2 klassifiziert werden [1, 40, 50, 55]. Besonderheit der FEA ist ihre Assoziation zu tubulären Karzinomen und zu anderen B3-Läsionen (wie ADH, klassische LN) oder zu low-grade DCIS, wonach vor allem in den präoperativen Biopsien zu suchen ist [1, 16, 40, 47, 55]. Eine FEA ist eine klonale Läsion mit identischem immunhistochemischem Expressionsprofil (homogen ER-positiv, keine Expression der basalen Zytokeratine) wie eine ADH, aber ohne Ausbildung komplexer Architekturmuster [16, 47, 55]. Radiologisch präsentiert sich die FEA häufig mit assoziierten Verkalkungen. Das relative Risiko für eine Brustkrebsentwicklung ist 1,5fach erhöht. Letztlich hängt das Risiko wie bei den papillären Läsionen aber in erster Linie von potenziell begleitenden anderen B3-Läsionen oder malignen/prämaligen Entitäten ab [55]. Die Upgraderate im nachfolgenden Operationspräparat bei reinen FEA-Fällen liegt deut-

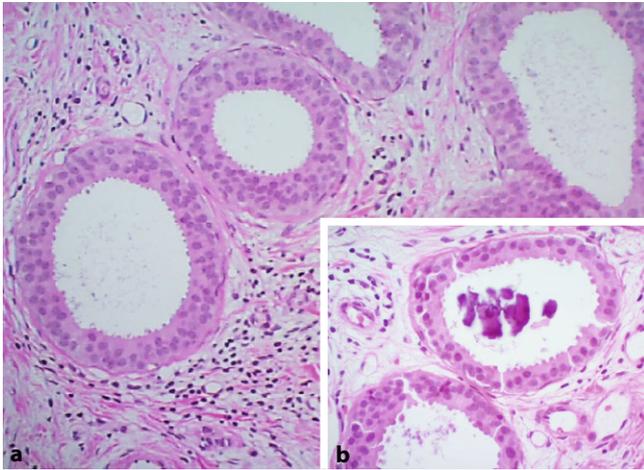


Abb. 3 ◀ Histologische Darstellung der flachen Epithelatypie (FEA). a Monotone intraduktale low-grade Epithelproliferation mit bis zu 3–4 Zellschichten. HE-Färbung. b Häufig ist die FEA mit Verkalkungen assoziiert. HE-Färbung

lich unter 10% [6, 10, 54]. Basierend auf der aktuellen Datenlage wird bei reiner FEA und bei kompletter radiologisch-pathologischer Korrelation zunehmend ein konservatives Vorgehen gewählt. Auf eine offene PE kann verzichtet werden, wenn suspekte Verkalkungen mittels Vakuumbiopsie bildgebend bereits vollständig oder weitestgehend vollständig entfernt wurden. Eine offene Exzision sollte bei FEA-Fällen mit Diskrepanz zur Bildgebung und bei sehr ausgedehnten Verkalkungen erfolgen [1, 2, 13, 24, 27, 30, 40].

Radiäre Narbe/komplexe sklerosierende Läsion

Ein radiäre Narbe („radial scar“, RS) oder in Abhängigkeit von der Ausdehnung (<1–1,5 cm>) eine komplexe sklerosierende Läsion (KSL) ist definiert als eine zentrale sternförmige Fibroelastose begleitet von peripheren Zysten, peripheren proliferativen Läsionen und Verkalkungen (▣ Abb. 4; [42, 55]). In einer kleinen Prozentzahl der RS/KSL können atypische Proliferate oder maligne bzw. prämaligne Läsionen (wie DCIS, invasives Karzinom) vorkommen [55]. Immunhistochemie ist äusserst hilfreich in der Differenzierung der RS/KSL von invasiven Karzinomen und der Einordnung der begleitenden intraduktalen Epithelproliferationen. Hier kommt vor allem die immunhistochemische Darstellung der Myoepithelien mit diversen Markern (u.a. p63, basale Zytokeratine) und die Abklärung der intraduktalen/intraaziniären Proliferate mit basalen Zytokeratinen und dem Östro-

genrezeptor zur Anwendung [42, 55]. Auch bildgebend kann eine RS/KSL ein invasives Mammakarzinom imitieren [39, 40, 48].

Gemäss aktueller Datenlage ist bei einer RS/KSL ohne Atypien im Allgemeinen mit niedrigem Unterschätzungsrisiko zu rechnen, welches sich bei zwischen 0 bis 10% bewegt [36, 39, 40, 48]. Hingegen gehen RS/KSL mit assoziierten atypischen Läsionen (wie ADH) mit einem höheren Unterschätzungsrisiko (5–30%) einher [5, 6].

Auch bei dieser Läsion ist die Diskordanz zwischen Pathologie und Radiologie der wichtigste Risikofaktor für Unterschätzung [39, 40, 48]. Die Behandlung von mammographisch festgestellten RS/KSL ist nach wie vor umstritten, sofern keine intraduktale Atypien vorliegen, wobei bei RS/KSL ohne Atypien eine vakuumbiopsische Befundentfernung ausreichend zu sein scheint [1, 36, 40]. Läsionen, bei denen nadelbiopsisch Atypien festgestellt wurden, sollten aufgrund des Karzinomrisikos entfernt werden [55].

Papilläre Läsionen

Papilläre Läsionen (PL) stellen ein breites Spektrum von histologischen Läsionen dar, welche das intraduktale Papillom, das Papillom mit Atypien (wie ADH, LN; ▣ Abb. 5), das Papillom mit DCIS, das gekapselte papilläre Karzinom und das papilläre DCIS sowie das solid-papilläre Karzinom beinhalten [16, 47, 51, 55]. Die B-Klassifikation variiert entsprechend. In Abhängigkeit von der Ausdehnung und von den histologischen Eigenschaften werden die nachge-

wiesene Veränderung als B2 (Mikropapillome, in einem Zylinder in vollem Umfang erfasst), B3 (Papillome mit/ohne Atypien) und B5a (Papillome mit DCIS, papilläres DCIS und enkapsuliertes papilläres Karzinom) eingeordnet [1]. Bei solid-papillären Karzinomen, die häufig neuroendokrine Marker exprimieren (Chromogranin A, Synaptophysin) kann eventuell eine B5c-Kategorie angezeigt sein, wenn eine Differenzierung zwischen einem In-situ-Karzinom und einem invasiven Karzinom an der Nadelbiopsie nicht möglich ist [55]. Im Gegensatz zur ADH ausserhalb einer papillären Läsion, für die als Obergrenze 2 mm definiert wurde, beträgt die maximale Ausdehnung einer ADH innerhalb eines Papilloms gemäss aktueller WHO-Klassifikation 3 mm [55]. Intraduktale Papillome sind klar definierte papilläre Proliferate, welche sich um filigrane fibrovaskuläre Stielelemente ordnen und eine baumähnliche verzweigte Struktur bilden [51, 55]. Innerhalb der Papillome sind definitionsgemäss gleich viel epitheliale wie myoepitheliale Zellen vorhanden, welche immunhistochemisch (myoepitheliale und luminal epitheliale Marker) überprüft werden können [1, 51]. Eine begleitende gewöhnliche intraduktale Proliferation (meist UDH, seltener ADH) lässt sich immunhistochemisch durch basale Zytokeratine, myoepitheliale Marker und Östrogenrezeptoren in der überwiegenden Zahl der Fälle zuverlässig abgrenzen [1, 16, 40, 46, 47, 51, 55]. Eine mosaikartige CK5/6- oder CK14-Expression und eine heterogene Östrogenrezeptorexpression untermauern eine UDH-Diagnose innerhalb der Papillome und grenzen sie von einer ADH ab [16, 47, 51, 55].

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass reine Papillome (ohne Atypien) eine niedrige Assoziation mit höhergradigen Läsionen haben. Das Unterschätzungsrisiko liegt unter 10% [1, 40, 51, 55]. Hingegen weisen Papillome mit Atypien (meist ADH) eine deutlich höhere Unterschätzungsrate (bis 30–40%) auf [40, 55]. Literaturdaten deuten darauf hin, dass periphere Papillome, die häufig multiple auftreten, im Vergleich zu zentralen, früh symptomatischen Papillomen mit einem höheren Brustkrebsrisiko einhergehen [19, 26, 32, 33, 40, 44]. Bei Papillomen ohne Atypien ist das relative Risiko für Brustkrebs nur gering erhöht (2fach) im Gegensatz zu Papillomen mit Atypien bei

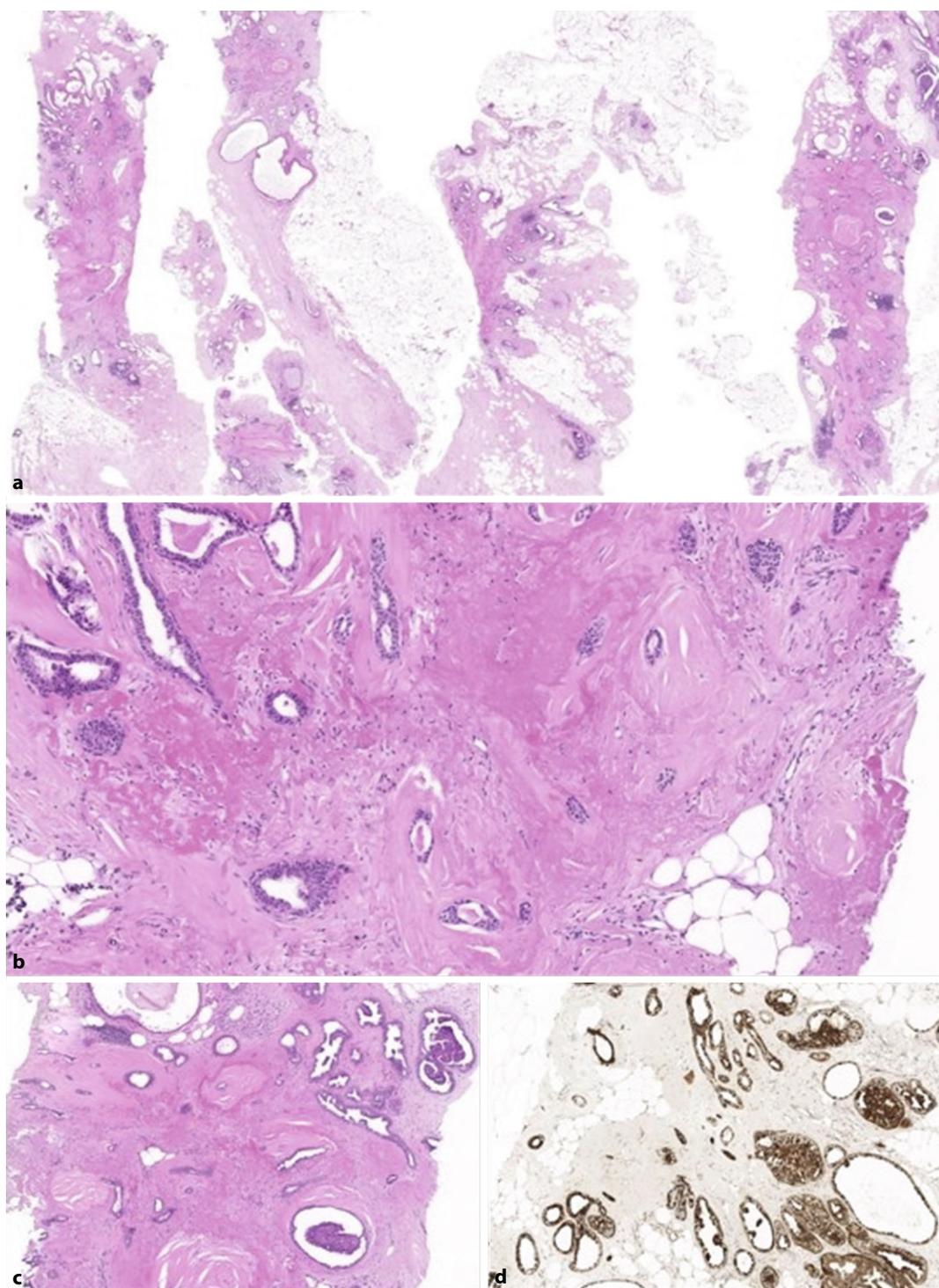


Abb. 4 ◀ Histologische Darstellung einer radiären Narbe bei Architekturstörung in der Mammographie. **a** Gewebezylinder herdförmig mit zonal gegliederter Läsion. HE-Färbung. **b** Zentrale narbenartige Fibroelastose. HE-Färbung. **c** Eingeschlossene tubuläre Epithelbildungen. In der Peripherie der Läsion erweiterte Gangstrukturen („Corona“) mit bunter intraduktaler Epithelproliferation und mikroskopischen intraduktalen Papillomen. HE-Färbung. **d** Intakte myoepitheliale Auskleidung und intraduktale mosaikartige Expression basaler Zytokeratine. CK5/14-Immunhistochemie

denen das Risiko deutlich höher ist (5- bis 7fach) [19, 22, 26, 32, 33, 44]. Die Therapie-modalitäten bei intraduktalen Papillomen richten sich in erster Linie nach dem Fehlen oder Vorhandensein begleitender Atypien. Bei reinen Papillomen ohne Atypie nach vollständiger Entfernung mittels Vakuum-biopsie ist zunehmend die Tendenz einer

konservativen Therapie mit bildgebender Kontrolle anzugehen [1, 40, 55].

Phylloides tumor (benigne und borderline Variante)

Histologisch wird ein Phylloides tumor (PT, **Abb. 6**) aus blattartigen Strukturen auf-

gebaut, die eine epitheliale und stromale Komponente enthalten [55]. Phylloides tumoren der Mamma werden gemäss der aktuellen WHO-Klassifikation als benigne, borderline und maligne eingeteilt [55]. Entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation [55] hängt die Zuordnung der Kategorie von Tumorbegrenzung, Stromazel-

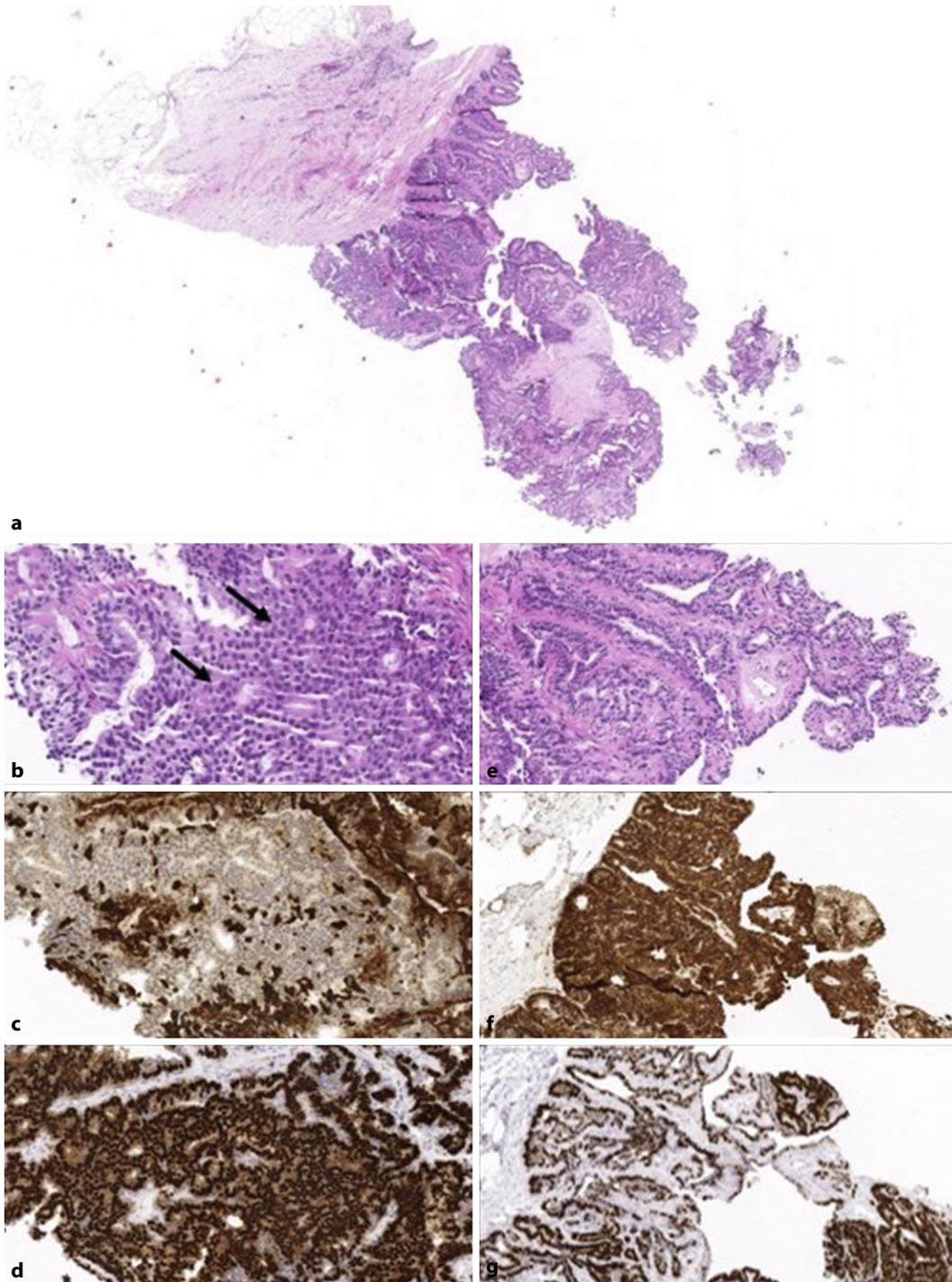


Abb. 5 ◀ Histologische Darstellung einer intraduktalen Papilloms mit atypischer duktaler Hyperplasie (ADH). **a** Übersicht der intraduktalen papillären Läsion mit angrenzender geschichteter Fibrose. **b–d** Fokale Epithelproliferation mit herdförmiger starrer, kribriiformer Architektur mit geringer monotoner Kernatypie (**b**; HE-Färbung; *Pfeile* markieren die kreisrunden Sekundärlumina im Bereich der ADH). Ausdehnung der atypischen dukteren Epithelproliferation < 3 mm mit fehlender Expression von CK5/14 (**c**; CK5/14-Immunhistochemie) und homogener Expression des ER (**d**; ER-Immunhistochemie). **e–g** Schmale fibrovaskuläre Septen mit teils zweischichtigem, teils mehrschichtigem Epithel ohne Atypien (**e**; HE-Färbung). Intaktes Myoepithel und mosaikartige Expression basaler Zytokeratine (**f**; CK5/14-Immunhistochemie) sowie bunte Expression des ERs (**g**; ER-Immunhistochemie)

lularität, Stromaatypien, mitotischer Aktivität der Stromazellen, dem sog. „stromal overgrowth“ und dem Nachweis maligner heterologer Elemente ab [16, 47, 55]. Eine eindeutige Zuordnung der Kategorie ist in der Regel erst am Operationspräparat möglich, da die Tumoren sehr heterogen aufgebaut sein können. Maligne Phylloides tumoren sind als B5d einzustufen, so-

fern diese in der Nadelbiopsie sicher als maligne eingeordnet werden können [1, 40, 46, 55]. Die übrigen PT sind als B3 zu klassifizieren [1, 40, 46, 55]. Eine Assoziation zu präexistierenden Fibroadenomen ist bekannt, wobei der PT auch de novo entstehen kann [55]. Molekulare Tests, um die entsprechenden Alterationen (*TERT*- oder *MED12*-Promotermutationen bei De-no-

vo-Formen) nachzuweisen, können in Einzelfällen hilfreich sein [55]. Die Stromazellen sind oft CD34-positiv und häufig mit Nachweis von β -Catenin nukleärer Anfärbung, wobei das Ausmass der CD34 Expression mit den PT Subtypen korrelieren kann (ist reduziert in benignen PT Formen) [53]. Die Anwendung stromaler Marker kann in Stanzbiopsien hilfreich sein, um

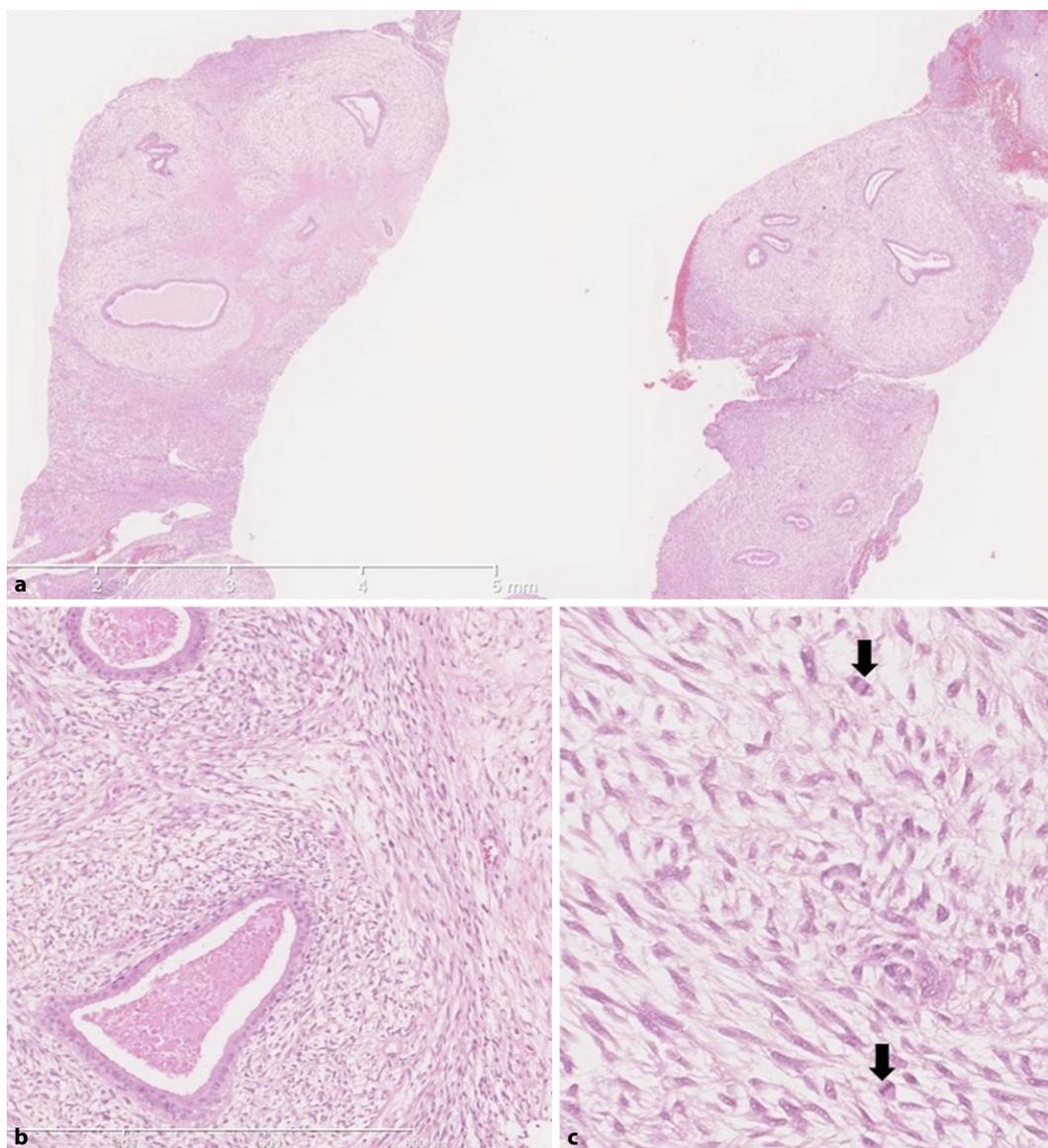


Abb. 6 ◀ Histologische Darstellung eines Phylloides Tumors. **a** Perikanalikuläre Architektur mit zellvermehrtem fibromyxoidem Stroma. HE-Färbung. **b** Spindelzellen mit gering bis mässiger Kernpleomorphie; englumige Gangstrukturen mit zweischichtigem Epithel ohne Atypien. HE-Färbung. **c** Vermehrte Mitosen der Stromazellen (Pfeile). HE-Färbung

den PT von anderen stromalen Entitäten (wie desmoidähnliche Fibromatose, PASH oder Myofibroblastom) zu unterscheiden [55]. Bei Diagnose eines Phylloides Tumors in der Stanz- oder Vakuumbiopsie ist eine vollständige Exzision angezeigt [55]. Mit Blick auf die Operationsplanung sei aufgrund aktueller Literatur darauf hingewiesen, dass beim benignen PT und beim Borderline-PT die Breite des Resektionsrandes offenbar nicht mit dem Lokalrezidivrisiko korreliert. Rosenberger et al. empfehlen bei Vorliegen eines negativen Resektionsrandes bei gutartigem PT keine Nachresektion mehr und vermuten, dass beim gutartigem PT möglicherweise auch ein positiver Rand keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko hat. Zunächst raten die Autoren aber, weitere

prospektive Daten abzuwarten, um diese Hypothese zu bestätigen [43]. Benigne Phylloides Tumoren und Fibroadenome (vor allem die zellulären Formen) können histologisch überlappende Eigenschaften zeigen, wodurch die Unterscheidung im Einzelfall schwierig sein kann und die definitive Diagnose in diesen Fällen erst im Operationspräparat möglich ist [40]. Diese Läsionen sind ebenfalls der B3-Kategorie zuzuordnen und sollten zum Ausschluss eines benignen PT exzidiert werden, insbesondere bei einer Grösse von > 3 cm.

Seltene weitere B3-Läsionen

Weitere seltene histologische Entitäten, welche als B3 klassifiziert werden, sind u. a.

die mukozeleähnliche Läsion (▣ **Abb. 7**), die atypische apokrine Adenose und ein breites Spektrum von stromalen oder myofibroblastären Proliferaten (wie die desmoidähnliche Fibromatose, noduläre Faszitiis), deren Differenzialdiagnose unter Umständen auch eine Herausforderung darstellen kann [1, 40, 55]. Bei mukozeleähnlichen Läsionen ist es relevant, atypische epitheliale Zellen in den Schleimseen resp. ein muzinöses Karzinom immunhistochemisch auszuschliessen [55]. Bei den blande aussehenden spindelzelligen, stromalen Proliferaten stellt die desmoidähnliche Fibromatose eine wichtige Differenzialdiagnose zu einem low-grade fibromatoseähnlichen, metaplastischen Mammakarzinom und

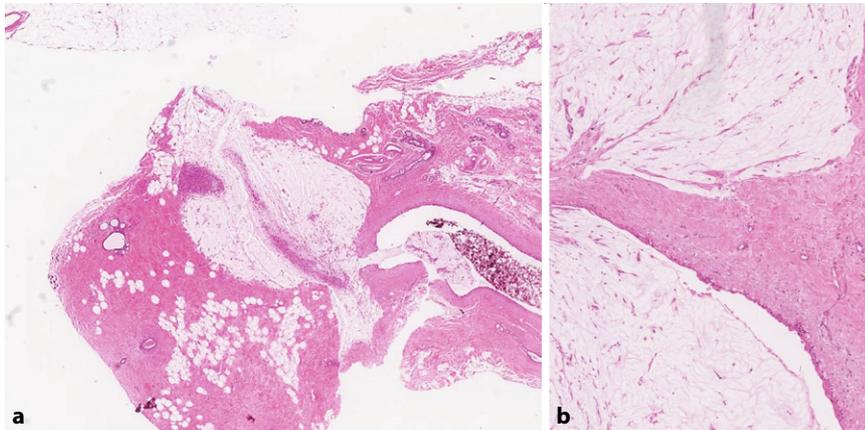


Abb. 7 ▲ Histologische Darstellung einer mukozelenähnlichen Läsion. **a** Ausgedehnte Schleimseen nebst eines rupturierten Ganges, im Gang selber reichlich Verkalkungen. HE-Färbung. **b** Azelluläre entzündliche Schleimmassen ohne Nachweis von epithelialen Strukturen

einem Phylloides tumor dar, bei dem nur die stromale Komponente erfasst wurde. Diese Abgrenzung kann mithilfe eines immunhistochemischen Panels (β -Catenin, Desmin, sm-Aktin, CD34, Panzytokeratin, p63, basale Zytokeratine) erreicht werden [55]. Aus heutiger Sicht wird bei der asymptomatischen Patientin ein primär abwartende, nichtoperative Therapiestrategie favorisiert und es wird eine spontane Regression der Fibromatose in einem Drittel der Fälle berichtet [7, 8]. Eine atypische apokrine Adenose oder Hyperplasie (B3) liegt im Spektrum apokriner Läsionen zwischen einem low-grade apokrinen DCIS (B5a-Kategorie) und einer apokrinen Adenose/Metaplasie (B2-Kategorie). Die endgültige diagnostische Abgrenzung zwischen einer atypischen apokrinen Adenose und einem apokrinen DCIS („non high-grade“) ist in den meisten Fällen erst am Operationspräparat möglich, da die Immunhistochemie (ER, CK5/6, CK14, AR) in diesem apokrinen Spektrum meist gleich ausfällt und nicht weiter hilfreich ist [55]. Ausnahme bildet der Nachweis einer starken HER2-Überexpression (Score 3+), der für ein apokrines high-grade DCIS spricht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Zsuzsanna Varga
Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstr. 12, 8091 Zürich, Schweiz
zsuzsanna.varga@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Z. Varga, P. Sinn und A. Lebeau geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ago German Commission Breast SOaG (2022) AGO German commission breast, state of art guidelines 2022. <https://www.ago-online.de/en/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>. Zugriffen: November 2022
2. Batohi B, Fang C, Michell MJ et al (2019) An audit of mammographic screen detected lesions

of uncertain malignant potential (B3) diagnosed on initial image guided needle biopsy: how has our practice changed over 10 years? *Clin Radiol* 74:e619–e653

3. Bong TSH, Tan JKT, Ho JTS et al (2022) Atypical ductal hyperplasia of the breast on core needle biopsy: risk of malignant upgrade on surgical excision. *J Breast Cancer* 25:37–48
4. Catanzariti F, Avendano D, Cicero G et al (2021) High-risk lesions of the breast: concurrent diagnostic tools and management recommendations. *Insights Imaging*. <https://doi.org/10.1186/s13244-021-01005-6>
5. Chou WYY, Veis DJ, Aft R (2018) Radial scar on image-guided breast biopsy: is surgical excision necessary? *Breast Cancer Res Treat* 170:313–320
6. Cullinane C, Byrne J, Kelly L et al (2022) The positive predictive value of vacuum assisted biopsy (VAB) in predicting final histological diagnosis for breast lesions of uncertain malignancy (B3 lesions): A systematic review & meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 48:1464–1474
7. Desmoid Tumor Working Group (2020) The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer* 127:96–107
8. Duazo-Cassin L, Le Guellec S, Lusque A et al (2019) Breast desmoid tumor management in France: toward a new strategy. *Breast Cancer Res Treat* 176:329–335
9. Elfgen C, Tausch C, Rodewald AK et al (2022) Factors indicating surgical excision in classical type of lobular neoplasia of the breast. *Breast Care (Basel)* 17:121–128
10. Ferre R, Kuzmiak CM (2022) Upgrade rate of percutaneously diagnosed pure flat epithelial atypia: Systematic review and meta-analysis of 1,924 lesions. *J Osteopath Med* 122:253–262
11. Gagnon N, Martel E, Cadrin-Chenevert A et al (2021) Upgrade rate of atypical ductal hyperplasia: ten years experience and predictive factors. *J Surg Res* 266:311–318
12. Girardi V, Guaragni M, Ruzzenenti N et al (2021) B3 lesions at vacuum-assisted breast biopsy under ultrasound or mammography guidance: A single-center experience on 3634 consecutive biopsies. *Cancers (Basel)* 13(21):5443
13. Grabenstetter A, Brennan S, Salagean ED, Morrow M, Brogi E (2020) Flat Epithelial Atypia in Breast Core Needle Biopsies with Radiologic-Pathologic Concordance: Is Excision Necessary? *Am J Surg Pathol* 44(2):182–190
14. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ et al (2015) Atypical Hyperplasia of the breast—Risk assessment and management options. *New Engl J Med* 372:78–89
15. Karwowski P, Lumley D, Stokes D et al (2021) Atypical ductal hyperplasia on core needle biopsy: Surgical outcomes of 200 consecutive cases from a high-volume breast program. *Breast J* 27:287–290
16. Katayama A, Toss MS, Parkin M et al (2022) Atypia in breast pathology: what pathologists need to know. *Pathology* 54:20–31
17. Kilgore LJ, Yi M, Bevers T et al (2021) Risk of breast cancer in selected women with atypical ductal hyperplasia who do not undergo surgical excision. *Ann Surg* 276(6):e932–e936
18. Kuba MG, Brogi E (2023) Update on lobular lesions of the breast. *Histopathology* 82:36–52
19. Kuehner G, Darbinian J, Habel L et al (2019) Benign papillary breast mass lesions: Favorable outcomes with surgical excision or imaging surveillance. *Ann Surg Oncol* 26:1695–1703

20. Kuhl CK (2018) Abbreviated breast MRI for screening women with dense breast: the EA1141 trial. *Br J Radiol* 91:20170441
21. Lee Ahs EI, Pinder S, Carder P, Howe M, Deb R, Jenkins J (2021) Royal College of Pathologists, Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/4b16f19c-f7bd-456c-b212f557f8040f66/G150-Non-op-reporting-breast-cancer-screening.pdf>. Zugegriffen: November 2022
22. Lee SJ, Wahab RA, Sobel LD et al (2021) Analysis of 612 benign papillomas diagnosed at core biopsy: Rate of upgrade to malignancy, factors associated with upgrade, and a proposal for selective surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 217:1299–1311
23. Lewin AA, Mercado CL (2020) Atypical ductal hyperplasia and lobular neoplasia: update and easing of guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 214:265–275
24. Lucioni M, Rossi C, Lomoro P et al (2021) Positive predictive value for malignancy of uncertain malignant potential (B3) breast lesions diagnosed on vacuum-assisted biopsy (VAB): Is surgical excision still recommended? *Eur Radiol* 31:920–927
25. Lunt L, Coogan A, Perez CB (2022) Lobular neoplasia. *Surg Clin North Am* 102:947–963
26. Maccoll C, Salehi A, Parpia S et al (2019) Benign breast papillary lesions diagnosed on core biopsy: upgrade rate and risk factors associated with malignancy on surgical excision. *Virchows Arch* 475:701–707
27. Mariscotti G, Durando M, Ruggirello I et al (2020) Lesions of uncertain malignant potential of the breast (B3) on vacuum-assisted biopsy for microcalcifications: Predictors of malignancy. *Eur J Radiol* 130:109194
28. Maxwell AJ, Clements K, Dodwell DJ et al (2016) The radiological features, diagnosis and management of screen-detected lobular neoplasia of the breast: Findings from the Sloane Project. *Breast* 27:109–115
29. McMahan MA, Haigh I, Chen Y et al (2020) Role of vacuum assisted excision in minimising overtreatment of ductal atypias. *Eur J Radiol* 131:109258
30. Mohrmann S, Maier-Bode A, Dietzel F et al (2022) Malignancy rate and malignancy risk assessment in different lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions): An analysis of 192 cases from a single institution. *Breast Care (Basel)* 17:159–165
31. Moskovszky L, Berger B, Fleischmann A et al (2020) Inter-observer reproducibility of classical lobular neoplasia (B3 lesions) in preoperative breast biopsies: a study of the Swiss Working Group of breast and gynecopathologists. *J Cancer Res Clin Oncol* 146:1473–1478
32. Nakhliis F, Baker GM, Pilewskie M et al (2021) The incidence of adjacent synchronous invasive carcinoma and/or ductal carcinoma in situ in patients with intraductal papilloma without atypia on core biopsy: Results from a prospective multi-institutional registry (TBCRC 034). *Ann Surg Oncol* 28:2573–2578
33. Ni Y, Tse GM (2022) Papillary lesions of the breast—Review and practical issues. *Semin Diagn Pathol* 39:344–354
34. Nicosia L, Latronico A, Addante F et al (2021) Atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted breast biopsy: Can we reduce the upgrade to breast cancer to an acceptable rate? *Diagnostics (Basel)* 11(6):1120

B3 lesions of the breast: histological, clinical, and epidemiological aspects. Update

B3 lesions of the breast are a heterogeneous group of lesions with uncertain malignant potential encompassing a broad spectrum of histologically distinct alterations that often pose challenging decisions if diagnosed on the preoperative core or vacuum biopsies. B3 lesions are mostly detected due to mammographic calcifications or mass lesions and, in most cases, encompass a spectrum of atypical lesions such as atypical ductal hyperplasia, classic lobular neoplasia, flat epithelial atypia, papillomas, fibroepithelial tumors, and rarely other lesions such as mucocele-like lesions, atypical apocrine lesions, and rare stromal proliferations. The use of immunohistochemical stains (estrogen receptors, basal cytokeratin, myoepithelial markers, and stromal marker panel) is useful in the differentiation of these lesions and allowing proper classification. Regarding clinical management of B3 lesions, the radiological–pathological correlation of the given entity plays the most important key element for the proper next diagnostic and therapeutic step.

Keywords

Breast · Premalignant lesions · Atypia · Underestimation rate · Immunohistochemistry

35. Park HL, Yang B, Shin JE et al (2022) Additional excision biopsy in patients with atypical ductal hyperplasia at ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Anticancer Res* 42:2159–2165
36. Patel M, Aripoli A, Chollet-Hinton L et al (2022) Rethinking routine surgical excision for all radial sclerosing lesions of the breast. *J Surg Res* 279:611–618
37. Pawloski KR, Christian N, Knezevic A et al (2020) Atypical ductal hyperplasia bordering on DCIS on core biopsy is associated with higher risk of upgrade than conventional atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* 184:873–880
38. Pena A, Shah SS, Fazzio RT et al (2017) Multivariate model to identify women at low risk of cancer upgrade after a core needle biopsy diagnosis of atypical ductal hyperplasia. *Breast Cancer Res Treat* 164:295–304
39. Pinder SE, Shaaban A, Deb R et al (2018) NHS breast screening multidisciplinary working group guidelines for the diagnosis and management of breast lesions of uncertain malignant potential on core biopsy (B3 lesions). *Clin Radiol* 73:682–692
40. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K et al (2019) Second international consensus conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 174:279–296
41. Rageth CJ, Rubenov R, Bronz C et al (2019) Atypical ductal hyperplasia and the risk of underestimation: tissue sampling method, multifocality, and associated calcification significantly influence the diagnostic upgrade rate based on subsequent surgical specimens. *Breast Cancer* 26:452–458
42. Rakha E, Beca F, D'Andrea M et al (2019) Outcome of radial scar/complex sclerosing lesion associated with epithelial proliferations with atypia diagnosed on breast core biopsy: results from a multicentric UK-based study. *J Clin Pathol* 72:800–804
43. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN et al (2021) Contemporary multi-institutional cohort of 550 cases of Phyllodes tumors (2007–2017) demonstrates a need for more individualized margin guidelines. *J Clin Oncol* 39:178–189
44. Ross DS, D'Alfonso TM (2022) Papillary neoplasms of the breast: Diagnostic features and molecular insights. *Surg Pathol Clin* 15:133–146
45. Ross DS, Hoda SA (2011) Microinvasive (T1mic) lobular carcinoma of the breast: Clinicopathologic profile of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 35:750–756
46. S3-Richtlinien (2021) Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Früh-erkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4. Mai 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0450L_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. Zugegriffen: November 2022
47. Sapino A, Marchio C, Kulka J (2021) "Borderline" epithelial lesions of the breast: what have we learned in the past three decades? *Pathologica* 113:354–359
48. Sharma N, Cornford E, Cheung S et al (2021) The impact of vacuum-assisted excision in the management of indeterminate B3 lesions in the NHS breast screening programme in England. *Clin Radiol* 76:470.e23–470.e29
49. Strachan C, Horgan K, Millican-Slater RA et al (2016) Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? *J Clin Pathol* 69:248–254
50. Strickland S, Turashvili G (2022) Are columnar cell lesions the earliest non-obligate precursor in the low-grade breast neoplasia pathway? *Curr Oncol* 29:5664–5681
51. Tierney SN (2022) Intraductal papillomas. *Surg Clin North Am* 102:965–972
52. Tozbikian G, George M, Zynger DL (2019) Diagnostic terminology used to describe atypia on breast core needle biopsy: correlation with excision and upgrade rates. *Diagn Pathol* 14:69
53. Vilela MH, De Almeida FM, De Paula GM et al (2014) Utility of Ki-67, CD10, CD34, p53, CD117, and mast cell content in the differential diagnosis of cellular fibroadenomas and in the classification of phyllodes tumors of the breast. *Int J Surg Pathol* 22:485–491
54. Wahab RA, Lee SJ, Mulligan ME et al (2021) Upgrade rate of pure flat epithelial Atypia diagnosed at

core needle biopsy: a systematic review and meta-analysis. Radiol Imaging Cancer 3:e200116

55. WHO (2019) Breast tumours WHO classification of tumours, 5. Aufl.



Ihr Fall in *Die Pathologie* - Reichen Sie Ihr Manuskript für „Der besondere Fall“ ein

Sie hatten einen ungewöhnlichen Fall in Ihrer Klinik? Einen ungewöhnlichen Krankheits- und Behandlungsverlauf? Instruktives Bildmaterial, an dem sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen darstellen lässt?

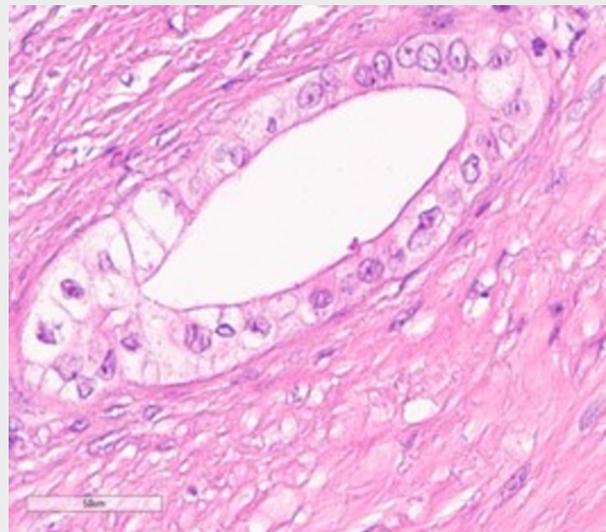
Bereiten Sie Ihr Fallbeispiel für die Rubrik „Der besondere Fall“ auf und lassen Sie die Leserinnen und Leser von *Die Pathologie* an Ihren Erfahrungen teilhaben!

Der Beitrag gliedert sich in zwei Hauptteile:

- Im ersten Teil wird der Fall kurz dargestellt, inklusive Anamnese, klinischem Befund und Diagnostik. Die Leser*innen sollen durch Fallbeschreibung und Bildmaterial alle nötigen Informationen erhalten, um selbst eine Diagnose zu stellen.
- Im zweiten Teil wird die Diagnose genannt. Therapie und Verlauf des vorgestellten Falls werden beschrieben; die Leser*innen erhalten weitere Hintergrundinformationen wie z.B. Pathogenese, Differentialdiagnose und weiterführende Diagnostik.

Die Manuskripte werden von zwei unabhängigen Gutachter*innen geprüft. Sie erhalten detaillierte Rückmeldungen und konstruktive Anmerkungen zur Verbesserung Ihres Beitrags.

Die Rubrik wird verantwortet von:
Prof. Dr. Wolfgang Saeger, Hamburg



Vasitis nodosa. Epitheliale Proliferate mit vergrößerten Kernen, chromatindichten Kernen und zugunsten des Zellkerns verschobener Kern-Plasma-Relation

Ein Musterleitfaden und eine Word-Vorlage können in der Redaktion angefordert werden:

Gabriele Staab
gabriele.staab@springer.com

www.springermedizin.de/schreiben