Praktische Probleme im Mammographie-Screening

Kolumnarzellläsionen einschließlich flache Epithelatypie und lobuläre Neoplasien

Die histopathologische Untersuchung von Stanz- und Vakuumbiopsien hat eine zentrale Bedeutung bei der Abklärung auffälliger Mammographie-Screening-Befunde. Etwa 10% der Biopsien entsprechen der B3-Kategorie, also „Läsionen unklaren malignen Potenzials“. Sie umfasst unterschiedliche Entitäten, die aus 2 Gründen besondere Herausforderungen an alle Fachdisziplinen im Mammographie-Screening stellen:

- Sie können heterogen zusammengesetzt sein,
- sie haben ein erhöhtes Risiko für assoziierte maligne Läsionen [1].

In dieser Übersicht werden 2 B3-Läsionen unter pathomorphologischen, molekularpathologischen, radiologischen und klinischen Aspekten diskutiert: die Kolumnarzellläsionen (CCL), speziell die flache Epithelatypie (FEA), und die lobulären Neoplasien (LN). Diese Entitäten mit ihren Varianten sind für die Pathologie aus mehreren Gründen problematisch:

- Sie sind zwar insgesamt selten, werden aber speziell in Stanz- und Vakuumbiopsien in zunehmender Zahl diagnostiziert.
- Es handelt sich häufig um morphologisch diskrete und nur fokale Befunde.
- Ihre histopathologischen Kriterien sind z. T. noch unscharf und uneinheitlich.
- Ihre Abgrenzung von benignen und malignen Läsionen kann in Einzelfällen schwierig sein.

- Es gibt für sie derzeit keine allgemein (national und international) akzeptierten Leitlinien zur Therapie.

Kolumnarzellläsionen und flache Epithelatypie

Terminologie und Definitionen im Wandel

Die FEA wurde in der Literatur erstmals 1904 beschrieben, dem folgten bis in jüngste Zeit weitere Beschreibungen, entsprechend zahlreich sind die Synonyme [2]. Manche der Bezeichnungen werden aber nicht einheitlich verwendet. Unter „Blunt Duct Adenose“ (BDA) verstanden Foote u. Steward [3] die FEA im heutigen Sinne, Azzopardi [3] dagegen die Kolumnarzellmetaplasie ohne Atypie (CCC) im Sinne der aktuellen WHO-Klassifikation [2] und der Europäischen Leitlinien [1]. Es war Azzopardi [3], der die heutige FEA 1979 mit der Bezeichnung „clinging carcinoma“ in den Rang einer malignen Läsion erhob und der in ihr den 5. Typ des duktales Carcinoma in situ (DCIS) sah. Histogenetisch unterschied er 2 Subtypen, den *monomorphen Subtyp*, nach aktueller WHO-Terminologie die FEA, und den *polymorphen Typ*, der auch nach Ansicht von Azzopardi einer Variante des Komedotyps des DCIS entspricht.

2003 wurde die FEA in die aktuelle WHO-Klassifikation aufgenommen. Sie findet sich im Kapitel „Precursor Lesions“ unter den „Intraductal Proliferative Lesions“. Neben der FEA, als atypischer

Variante der CCL, ist in der WHO-Klassifikation 2003 auch die Kolumnarzellmetaplasie (CCC) als Entität enthalten. Sie wird im Kapitel „Benign Epithelial Proliferations“ beschrieben und gleichgesetzt mit der „Blunt Duct Adenose“. Eine übergeordnete Systematik der CCL gibt es in der aktuellen WHO-Klassifikation 2003 noch nicht. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Kommission die Klassifikation von Schnitt [4] befürwortet, wir werden uns auch deshalb im Folgenden auf Schnitt beziehen [1, 4, 5].

Molekularpathologie

Vergleichende molekularpathologische Betrachtungen, allen voran von Moinfar et al. [6], unterstützen das Konzept, dass es sich bei der FEA um eine neoplastische Proliferation handelt. Dieser Gruppe um Tavassoli gelang der Nachweis chromosomaler Verluste, die in der FEA (in beiden Varianten nach Azzopardi) und in invasiven Karzinomen beobachtet wurden. Eine Progression dieser bei Moinfar präzise definierten *In-situ*-Läsion scheint damit möglich. In der Folge wurden die Untersuchungen von anderen Gruppen methodisch und auch inhaltlich um weitere CCL erweitert. Die Arbeiten wiesen teils in der FEA [7], teils auch in nichtatypischen Varianten der CCL genetische Veränderungen nach und zeigten ein mögliches Progressionsmodell mit einem Spektrum von 6 verschiedenen CLL auf [8].

Morphologie

Kardinales Kennzeichen aller CCL ist die Lokalisation in erweiterten terminalen duktulolobulären Einheiten (TDLUs). Diese speziell bei der FEA minizystisch erweiterten TDLUs fallen im direkten Vergleich zu den normalen TDLUs auf, die in der Screening-Population praktisch immer atroph sind (mit Ausnahme gelegentlicher laktationsähnlicher Veränderungen oder der Adenosen). Minizystische TDLUs müssen immer das Augenmerk auf zytologische Veränderungen der luminalen Epithelien („Kolumnarzellen“) lenken, die nur bei hoher Vergrößerung erkennbar sind. Die zytologischen Atypien sind subtil, die Kerne leicht vergrößert; sie entsprechen denen der niedriggradigen DCIS und tubulärer Karzinome und fallen als „klonale“, neoplastische Population auf.

Die WHO-Klassifikation 2003 definiert dies folgendermaßen: „...mildly atypical cells (...) often with apical snouts...“ Zur Architektur der Proliferation machen die WHO-Autoren folgende Angaben: „...intraductal proliferation characterized by replacement of the native epithelial cells by a single or 3–5 layers (...) with occasional mounding. Arcades and micropapillary formations are absent or very rare“ [2]. Diese Definition ist problematisch, denn sie ist nicht präzise: Was bedeutet „absent or very rare“?

Nach Schnitt [4] sind Proliferationen mit komplexen Architekturmustern (Arkaden, kribbriforme Muster und Mikropapillen) als atypische duktale Hyperplasie (ADH) bzw. DCIS des entsprechenden Typs zu klassifizieren – eine Interpretation, der sich auch andere Autoren anschließen [9]. Die FEA mit mikropapillärem Muster dagegen wird nach den Autoren der EU-Richtlinien – analog der möglichen Auslegung der WHO-Klassifikation 2003 – als FEA bezeichnet („columnar cell hyperplasia with atypia“), da dieses Muster nach den Kriterien von Page [24] nicht unter die ADH fällt [1]. Diese Interpretation kann der Autor nachvollziehen, er würde ihr aber nicht folgen, da andererseits nach WHO-Klassifikation 2003 (entsprechend Tavassoli und Norris) atypische Mikropapillen als Mustern einer ADH verstanden werden [2]. Bereits

Azzopardi beschreibt diese Überschneidungen von flachem und komplexem Muster („epithelial bud or embryo roman bridge“, [3]), die er aber als „clinging carcinoma“ (FEA) klassifiziert.

Schnitts Systematik unterscheidet 3 Subtypen von Kolumnarzellläsionen (CCL):

- „Columnar Cell Change“ (CCC),
- „Columnar Cell Hyperplasia“ (CCH) und
- FEA („Columnar Cell Change with Atypia“ bzw. „Columnar Cell Hyperplasia with Atypia“).

Schnitts Definitionen können aus Platzgründen nicht dargestellt werden, wir verweisen auf die auch ausführlich abgebildeten Publikationen [4, 5]. Schnitt ergänzt die BDA und FEA der WHO-Klassifikation 2003 um die Kolumnarzellhyperplasie ohne Atypie (CCH). Nimmt man seine Definitionen der CCL als diagnostische Grundlage, so ist die Reproduzierbarkeit der Diagnosen verschiedener Befunder nach einem Training gut bis sehr gut [5]. Es gibt aber auch unter den Experten selbst bei Verwendung einheitlicher Kriterien immer strittige Fälle [5] und auch unter erfahrenen Pathologen in der Routine kontroverse Interpretationen. Dies liegt sicher in erster Linie an den genannten Unterschieden und auch an der Unschärfe der Definitionen [1, 2]. Speziell ein Nebeneinander von ADH, DCIS und FEA kann Schwierigkeiten bezüglich der Abgrenzung bereiten. Dies hat aber bei den Diagnosen an Stanzbiopsien und auch an Operationspräparaten durchaus Konsequenzen, wenn man die Meinung vertritt, dass eine FEA nicht grundsätzlich (nach-)exzidiert werden muss (s. unten; [4, 10]).

B-Klassifikation der CCL

Die FEA ist, wie bereits ausgeführt, eine B3-Läsion. Die anderen beiden CCL ohne Atypien, die CCC und die CCH, sind B2-Läsionen [1].

Radiologie

Der radiologische Leitfund aller CCL ist Mikrokalk (MK); er liegt in 73–86% vor [11, 12, 13]. Eine mammographische Ver-

dichtung ohne Mikrokalk wird in 14% beschrieben [13]. Der Mikrokalkbefund als solcher ist nicht spezifisch, wird aber aufgrund radiologischer Kriterien als suspekt gewertet. Typisch sind Cluster von lamellärem, pleomorphem, sehr feinem MK mit indistinkter Abgrenzung der MK-Gruppe; verzweigte Formen liegen seltener vor (11%; [14]). CCL haben mitunter keinerlei Korrelat in der Bildgebung und sind damit bioptische Zufallsbefunde.

Inzidenz und Multifokalität

Die Inzidenz der FEA in Biospien beträgt 2,7–3,6% [12, 16]. Nach Untersuchungen an Segmentexzidaten wird Multifokalität der FEA in 61–75% beschrieben [12, 16].

Assoziation mit anderen atypischen Proliferationen und Prognose

Charakteristisch kann man die Assoziation der FEA mit LN nennen; sie wird in 53–87% gefunden [16]. Die Angaben zur Assoziation mit ADH schwanken zwischen 8,8–64% [14, 16, 17, 18]. Zur Frage einer Assoziation der FEA mit Karzinomen (invasiv und DCIS) liegen wenige Daten aus Studien mit unterschiedlichen Fragestellungen und Indikationen zur Exzision vor. In primären Tumorexzidaten ist eine synchrone Assoziation der FEA mit invasiven, gut differenzierten Karzinomen in einer Häufigkeit zwischen 54% und 100% beschrieben, abhängig vom Karzinomtyp [20]. Am höchsten ist sie bei tubulären Karzinomen [19].

Ist Mikrokalk die einzige Biopsieindikation, liegen die Zahlen anders. So wird in einer Studie mit 101 Fällen in 17% eine synchrone Assoziation der FEA mit höhergradigen Läsionen berichtet, in 12% ein DCIS (mit und ohne Mikroinvasion), in 5% invasive Karzinome [15]. Zur Assoziation der FEA mit metachronen Karzinomen liegen Angaben aus 2 größeren retrospektiven Studien bei 0% und 3,6% in einem Beobachtungszeitraum zwischen 1 und 10 Jahren [12, 15]. Zwei weitere Studien zu dieser Frage seien besonders hervorgehoben, darunter eine prospektive randomisierte EORTC-Studie, die nach Exzision mit oder ohne adjuvante Radiotherapie keine Rezidive berichtet. Eine weitere retrospektive Studie zeigt nach diagnosti-

scher Exzision nach median 19,2 Jahren keine invasiven Karzinome, nur in einem Fall ein „*In-Situ*-Rezidiv“ [4].

Die WHO-Klassifikation 2003 macht zur Prognose folgende Angaben: „Some cases of flat epithelial atypia may progress to invasive breast cancer but no quantitative epidemiological data are currently available for risk estimation“ [2].

Therapie

Es gibt aktuell keine nationale oder internationale Leitlinie zur Therapie der FEA. Die WHO-Klassifikation 2003 macht dazu keine Angaben, noch weniger die aktualisierten nationalen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) oder die S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG, dort wird die FEA nicht einmal erwähnt; [21, 22]). Es gibt zurzeit demnach „nur“ so genannte Expertenmeinungen und damit Empfehlungen mit niedrigem Evidenzgrad. Die Mehrzahl dieser Autoren empfiehlt eine Exzisionsbiopsie nach Diagnose einer FEA in der Stanzbiopsie. Dies wird begründet mit Raten von bis zu 30%, in denen höhergradige Läsionen in Exzisionsbiopsien berichtet werden [4, 25].

Lobuläre Neoplasien

Terminologie und Morphologie

Die WHO-Klassifikation 2003 schlägt die bevorzugte Verwendung des Begriffs lobuläre Neoplasie (LN) vor, er wurde bereits von Haagensen (1971) geprägt [2, 3]. Die Bezeichnungen atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) und lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) sind optional möglich. Der Terminologiewandel wird begründet mit den diskrepanten Daten zur Therapierelevanz der Unterscheidung von ALH und LCIS. Neu wird stattdessen eine 3-stufige Graduierung der LN vorgeschlagen. Die klinische Bedeutung dieser Graduierung ist derzeit aber noch nicht endgültig belegt [2, 17, 23]. Ein vorhersehbares Defizit der Unterscheidung in LN 1–3 dürfte aber in der Seltenheit der LN₃ liegen. Diese Graduierung gibt in der Mehrzahl der Fälle keine therapeutische Entscheidungshilfe – so empfiehlt die WHO-

Klassifikation 2003 derzeit die Exzision generell nur für die LN₃ [2].

Von besonderem Interesse ist eine Publikation von Page [24], die nun – im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten – berichtet, dass im Follow-up nach Diagnose einer LN metachrone invasive Karzinome doch bevorzugt ipsilateral auftreten (ipsilateral:kontralateral = >3:1).

Molekularpathologie und Immunhistochemie

Die WHO-Klassifikation 2003 definiert lobuläre Karzinome als E-Cadherin-(CDH1-)negative Proliferationen: „E-Cadherin, commonly identified in ductal lesions is generally absent from both LN and invasive lobular carcinoma“ [2]. Dies bezieht sich auf Mutationen des *CDH1*-Gens und eine aberrante Proteinexpression mit konsekutiv negativer immunhistochemischer Reaktion. Nach neueren Arbeiten sollte man diese Definition präzisieren und von Karzinomen mit „funktionellem E-Cadherin Verlust“ sprechen, da ein (kleinerer?) Anteil der LN und auch invasiv lobulärer Karzinome immunhistochemisch CDH1-positiv reagieren, obwohl ein Funktionsverlust von E-Cadherin vorliegt [25, 26]. Als aberrante CDH1-Reaktionen müssen dabei auch inhomogene Reaktionen angesehen werden oder eine zytoplasmatische statt einer membranären Reaktion. Die CDH1-Immunhistochemie (CDH1-IHC) erlaubt in morphologisch begründeten zweifelhaften Fällen also nicht immer eine Unterscheidung von duktalem und lobulärem Typ, wobei man sich der morphologischen Subtypen der invasiv lobulären Karzinome bewusst sein sollte [2].

Ergänzend kann unter Umständen Catenin (P120) immunhistochemisch untersucht werden, das in lobulären Karzinomen diffus zytoplasmatisch statt membranär erscheint. Daneben kann zusätzlich ein Antikörper gegen hochmolekulare Zytokeratine (CK β _{34E12}/Clone 903) zur Typisierung von *In-situ*-Läsionen verwendet werden. Zellen einer LN zeigen dabei ein punktförmiges zytoplasmatisches Muster (Golgi-Feld-artig), wie man es auch vom kleinzelligen Karzinom kennt [27]. Die typische Konstellation der LN ist CDH1⁻/CK903⁺. Allerdings werden auch aber-

rante Konstellationen gefunden, nämlich CDH1⁻/CK903⁻ oder CDH1⁺/CK903⁺. Sie erlauben keine sichere Unterscheidung und wurden in der WHO-Klassifikation 2003 als morphologisch und immunhistochemisch negative bzw. positive Hybridläsionen bezeichnet [2]. Nach den jüngsten Berichten ist es naheliegend zu vermuten, dass diese Fälle LN mit alternativem *CDH1*-Funktionsverlust sind. Der Autor wagt auch die Hypothese, dass diese Läsionen der „missing link“ zwischen den LN und der FEA sein könnten.

Radiologie

Die LN haben in der Regel kein radiologisches Korrelat, sie sind meist Zufallsbefunde, unter Umständen auch in Fällen, in denen der eigentliche radiologisch verdächtige Herdbefund nicht repräsentativ biopsiert wurde [28]. Eine Ausnahme davon bilden LN Grad 3, speziell die Variante LN mit massiver Azinuserweiterung. Sie kann, wie ein DCIS, Nekrosen ausbilden und ist in etwa 55% mit amorphem, polymorphem MK assoziiert [2, 17, 23]. Eine Assoziation mit MK kann auch vorliegen, wenn eine LN eine benigne Läsion kolonisiert, die ihrerseits mit MK assoziiert ist, darunter speziell die sklerosierende Adenose und seltener eine Kollagen Sphäruose (MK meist feinlamellär, auch polymorph).

Inzidenz

Die Inzidenz der LN in Biopsien beträgt 0,5–2,3% [18].

Assoziation mit höhergradigen Läsionen

Die Assoziation der LN mit anderen Präneoplasien/Risikoläsionen wurde bereits oben beschrieben. Bei der Frage der Assoziation der LN mit invasiven Karzinomen liegen, wie bei der FEA angemerkt, unterschiedliche Angaben vor, abhängig von der Art der Biopsie, den Fragestellungen und Indikationen zur Exzision. Man muss hier nach Indikatorbefunden der Mammographie unterscheiden (Asymmetrie, Verdichtung, Herdbefund, Mikrokalk usw.), wenn man die Zahlen betrachtet. In MK-Exzidaten wird die Zahl syn-

chroner invasiver Karzinome mit 3% angegeben [15]. In Studien, in denen anteilig auch Herdbefunde vorlagen, betrug sie zwischen 3–19%, in kleinen Studien bis zu 28%, wobei hier zu einem Teil eindeutig falsch-negative Stanzbiopsien vorlagen, sodass es sich nicht durchweg um mammographisch negative Karzinome handelte, sondern die LN von Anfang an ein Indikatorbefund einer höhergradigen Läsion waren [28].

B-Klassifikation der LN

Die LN 1 und 2 werden als B₃-Befund klassifiziert, LN 3 kann als B₃ oder B₅ klassifiziert werden. Atypische Proliferationen, bei denen die Unterscheidung zwischen LN und DCIS morphologisch und ggf. immunhistochemisch nicht eindeutig möglich ist, werden als B₄ (oder B₅) klassifiziert (EU-Leitlinien [1]).

Therapie

Nach den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) kann eine Exzisionsbiopsie durchgeführt werden, wenn in einer Stanzbiopsie die Diagnose einer LN 2 oder LN 3 vorliegt. Die Empfehlung hat einen Evidenzgrad („level of evidence“, LOE) von 4 bzw. einen „Oxford Grade of Recommendation“ (GR) C. Bei LN 1 ohne weitere mammographische Auffälligkeit wird keine Exzisionsempfehlung gegeben [21]. Die aktualisierte S3-Leitlinie empfiehlt dagegen bei Nachweis einer LN 1 oder LN 2 keine Exzision, soweit die radiologischen Befunde durch die Stanzbiopsie erklärt werden können [22].

Neue pathogenetische Konzepte: FEA und LN – eine Familie von Vorläuferläsionen?

Bereits Azzopardi [3] wies auf Gemeinsamkeiten des „clinging carcinoma“ und der LN hin. Beide Entitäten diskutierte er in dem Kapitel „Underdiagnosis of Malignancy“. Er wies auf folgende Gemeinsamkeiten hin:

- lobulärer Ursprung,
- Morphologie.

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:172–177 DOI 10.1007/s00292-008-1037-8
© Springer Medizin Verlag 2008

J. Nährig

Praktische Probleme im Mammographie-Screening. Kolumnarzellläsionen einschließlich flache Epithelatypie und lobuläre Neoplasien

Zusammenfassung

Kolumnarzellläsionen (CCL) und lobuläre Neoplasien (LN) werden in Mammographie-Screening-Biopsien immer häufiger diagnostiziert. Der mammographische Leitbefund der CCL ist Mikrokalk (MK), LN sind meist Zufallsbefunde. Beide Läsionen – und speziell die flache Epithelatypie (FEA) als atypische Variante der CCL – sind häufig miteinander und auch mit einer atypischen dukalen Hyperplasie (ADH) assoziiert. Molekularpathologische Befunde von CCL zeigen chromosomale Veränderungen, die auch im dukalen Carcinoma in situ (DCIS) und in invasiven gut differenzierten Karzinomen gefunden werden. Dies unterstützt die Hypothese, dass CCL neoplastische Proliferationen sind. Klinische Befunde deuten darauf hin, dass CCL Indikatorläsionen und nichtobligate Präkanzerosen sind. Es gibt derzeit keine international einheitliche Klassifikation der CCL. Kennzeichnendes Merkmal der LN sind Mutationen

im *CDH1*-(E-Cadherin-)Gen. Alternative genetische Veränderungen im *CDH1*-Pathway können in immunhistochemisch *CDH1*-positiven LN zu einem Funktionsverlust von *CDH1* führen. Wir stellen die Hypothese auf, dass ein Teil der morphologischen und immunhistochemischen Hybridläsionen (WHO 2003) den LN mit alternativen *CDH1*-Funktionsverlusten entsprechen könnten. Neue Verlaufsdaten weisen auf eine höhere Rate ipsilateraler Karzinome bei Patienten mit vorbekannter LN hin. Es ist eine offene Frage, ob die FEA und die LN eine gemeinsame Familie intralobulärer Neoplasien sind, die gemeinsame nichtobligate Vorläufer einer „low nuclear grade breast neoplasia family“ sind.

Schlüsselwörter

Kolumnarzellläsionen · Flache Epithelatypie · Lobuläre Neoplasien · Mammographie-Screening · Invasive Mammakarzinome

Practical problems in breast screening. Columnar cell lesions including flat epithelial atypia and lobular neoplasia

Abstract

Columnar cell lesions (CCL) and lobular neoplasia (LN) are encountered with increasing frequency in breast screening biopsies. CCLs are frequently associated with microcalcifications, whereas LN is an incidental finding in most cases. Flat epithelial atypia (FEA) the atypical variant of CCL, LN and atypical ductal hyperplasia (ADH) are frequently associated lesions. Molecular genetic studies of CCL, ductal carcinoma in situ (DCIS) and low grade invasive carcinomas revealed similar chromosomal alterations supporting the assumption that CCLs are neoplastic proliferations. The frequent association of FEA together with well differentiated invasive carcinomas provides further evidence of this concept. There is no internationally accepted classification of CCLs at present. *CDH1*-gene mutations are the cardinal feature of LN and invasive lobu-

lar carcinoma. In immunohistochemically *CDH1*-positive cases, alternative genetic alterations of the *CDH1* pathway can lead to functional loss of *CDH1*. In our opinion morphologically and immunohistochemically hybrid lesions may represent this group of lobular lesions. Recent follow-up data suggest a higher rate of ipsilateral carcinomas in patients with previously diagnosed LN. It is currently an open question whether FEA and LN are members of a common family of intralobular proliferations, which are non-obligatory precursors of a low nuclear grade breast neoplasia family.

Keywords

Columnar cell lesions · Flat epithelial atypia · Lobular neoplasia · Breast screening · Invasive breast carcinoma

Dem sind noch weitere Aspekte hinzuzufügen:

- Östrogenrezeptorpositivität,
- häufige Assoziation,
- gemeinsame Assoziation mit hoch differenzierten invasiven Karzinomen („Rosen-Trias“).

Beide Läsionen werden von manchen Autoren als Mitglieder einer „low nuclear grade breast neoplasia family“ diskutiert [29].

Pathologische Beurteilung von Stanzbiopsien im Screening

Folgende Punkte sollte man bei der Beurteilung von Stanzbiopsien, speziell von Vakuumbiopsien, besonders beachten:

- Mikroskopie in der Lupenübersicht und bei hoher Vergrößerung (40:1),
- stets Vergleich der auffälligen Zellpopulation mit normalen Drüsen- und Duktusepithelien zur Verifizierung von Atypien,
- Lokalisation/Textur einer Läsion bei der Typisierung beachten,
- bei Atypien immer weitere Serienschnitte anfertigen und sicherstellen, dass das größte Ausmaß der Läsion erfasst ist,
- die Blöcke nicht trimmen, Läsionen können winzig klein sein und verloren gehen, sie können aber auch die Spitze eines Eisbergs sein,
- ggf. Stufen für IHC asservieren,
- Übergänge und das Nebeneinander von atypischen Läsionen sind speziell bei LN und FEA charakteristisch – danach suchen,
- MK kann multipel und in verschiedenen Läsionen einer einzigen Entnahmelokalisation vorliegen,
- histologischen MK 1:1 mit dem Präparatradiogramm vergleichen, prüfen ob alle Kalkmuster enthalten sind, MK messen und sicherzustellen, dass er über der radiologischen Nachweisgrenze liegt,
- keinen per se mikroskopischen Befund unkritisch zum Korrelat eines Herdbefundes machen (z. B. PASH) – eine Biopsie kann auch falsch-negativ sein.

Interdisziplinäre Konferenzen – Korrelation von Klinik-Radiologie-Pathologie

Nach allen invasiven Abklärungsmaßnahmen sind Befunde immer interdisziplinär zu diskutieren. Nur interdisziplinär können kritische Befunde sinnvoll reevaluiert werden und ist ggf. auch die Frage nach der Repräsentativität zu klären. Die hier diskutierten FEA und LN sind als Indikatorläsionen zu werten und ein Alarmzeichen, aber kein „Autopilot“. Die Abwägung, ob eine weitere Diagnostik und ggf. Exzision erfolgen sollte, kann nur in Zusammenschau aller Befunde und auch unter Einbeziehung des individuellen Risikoprofils und des Sicherheitsbedürfnisses einer Klientin erfolgen. Radiologische Befunde, die vor Kenntnis der histopathologischen Diagnosen einen geringeren Verdachtsgrad hatten, können in Kenntnis des Nachweises einer Indikatorläsion einen höheren Verdachtsgrad erlangen.

Die Einschränkungen oder die Enthaltung bei Therapieempfehlungen durch die WHO-Klassifikation 2003 und auch in aktuellen Leitlinien reflektieren die vielen Fragen, die diese Läsionen hinsichtlich ihrer Biologie nach wie vor aufwerfen.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Nährig
Institut für Pathologie,
Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
joerg.naehrig@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der Autor erklärt, dass es keine persönlichen oder finanziellen Beziehungen zu Dritten gibt, deren Interessen vom Beitragsinhalt positiv oder negativ betroffen sind.

Literatur

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C et al. (eds) (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, 4th edn. Office for official publications of the European communities, Luxembourg
2. Tavassoli FA, Devilee P (eds) (2003) World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC, Lyon
3. Azzopardi JG (1979) Problems in breast pathology. WB Saunders, Philadelphia
4. Schnitt SJ (2003) Flat epithelial atypia – classification, pathologic features and clinical significance. Breast Cancer Res 5: 263–266

5. O'Malley FP, Mohsin SK, Badve S et al. (2006) Interobserver reproducibility in the diagnosis of flat epithelial atypia of the breast. Mod Pathol 19: 172–179
6. Moinfar F, Man YG, Brattbauer GL et al. (2000) Genetic abnormalities in mammary ductal intraepithelial neoplasia-flat type („clinging ductal carcinoma in situ“): a simulator of normal mammary epithelium. Cancer 88(9): 2072–2081
7. Dabbs DJ, Geisinger KR, Ruggiero F et al. (2006) Molecular alterations in columnar cell lesions of the breast. Mod Pathol 19: 344–349
8. Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS et al. (2005) Columnar cell lesions of the breast: The missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. Am J Surg Pathol 29: 734–746
9. Pinder SE, Provenzano E, Reis-Filho JS (2007) Lobular in situ neoplasia and columnar cell lesions: diagnosis in breast core biopsies and implications for management. Pathology 39: 208–216
10. Ghofrani M, Tapia B, Tavassoli FA (2006) Discrepancies in the diagnosis of intraductal proliferative lesions of the breast and its management implications: results of a multinational survey. Virchows Arch 449: 609–616
11. Fraser JL, Raza S, Chorny K et al. (1998) Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. Am J Surg Pathol 22: 1521–1527
12. Martel M, Barron-Rodriguez P, Tolgay O et al. (2007) Flat DIN 1 (flat epithelial atypia) on core needle biopsy: 63 cases identified retrospectively among 1,751 core biopsies performed over an 8-year period (1992–1999). Virchows Arch 451: 883–891
13. Kunju LP, Kleer CG (2007) Significance of flat epithelial atypia on mammotome core needle biopsy: Should it be excised? Hum Pathol 38: 35–41
14. Pandey S, Kornstein MJ, Shank W, de Paredes ES (2007) Columnar cell lesions of the breast: mammographic findings with histopathologic correlation. Radiographics 27 (Suppl 1): 79–89
15. de Mascarel I, MacGrogan G, Mathoulin-Pélissier S et al. (2007) Epithelial atypia in biopsies performed for microcalcifications. practical considerations about 2,833 serially sectioned surgical biopsies with a long follow-up. Virchows Arch 451: 1–10
16. Leibl S, Regitnig P, Moinfar F (2007) Flat epithelial atypia (DIN 1a, atypical columnar change): an underdiagnosed entity very frequently coexisting with lobular neoplasia. Histopathology 50: 859–865
17. Brattbauer GL, Tavassoli FA (2004) Assessment of lesions coexisting with various grades of ductal intraepithelial neoplasia of the breast. Virchows Arch 444: 340–344
18. Bauer VP, Dittkoff BA, Schnabel F et al. (2003) The management of lobular neoplasia identified on percutaneous core breast biopsy. Breast J 9: 4–9
19. Brandt SM, Young GQ, Hoda SA (2008) The „Rosen triad“: tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. Adv Anat Pathol 15: 140–146
20. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. (2007) High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. Am J Surg Pathol 31: 417–426

21. AGO-Kommission Mamma (2008) Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome. Empfehlungen 2008. <http://www.ago-online.de>
22. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2008) Koordination: Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Autor: Kreienberg R, 1. Aktualisierung. Zuckschwerdt, München
23. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I et al. (2006) Lobular intraepithelial neoplasia [lobular carcinoma in situ] with comedo-type necrosis: A clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 30: 1445–1453
24. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD et al. (2003) Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 361(9352): 125–129
25. Da Silva L, Parry S, Reid L et al. (2008) Aberrant expression of E-cadherin in lobular carcinomas of the breast. *Am J Surg Pathol* 32: 773–783
26. Dabbs DJ, Kaplai M, Chivukula M et al. (2007) The spectrum of morphomolecular abnormalities of the E-cadherin/catenin complex in pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15: 260–266
27. Bratthauer GL, Moirfar F, Stamatakis MD et al. (2002) Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum Pathol* 33: 620–627
28. Menon S, Porter GJR, Evans AJ et al. (2008) The significance of lobular neoplasia on needle core biopsy of the breast. *Virchows Arch* 452: 473–479
29. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z et al. (2008) Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol* 32: 513–523