

Risikoläsionen: Entdeckung und Behandlung

Claudia Braschler

Aufgrund des Mammografie-Screenings werden immer häufiger klinisch okkulte und abklärungsbedürftige Brustläsionen nachgewiesen. Mit einer perkutanen Nadelbiopsie können diese Läsionen einfach histologisch abgeklärt werden. Dadurch werden häufig Veränderungen mit z.T. fraglichem bzw. unsicherem Malignitätspotential diagnostiziert. Deren Management ist aber aufgrund der kleinen Fallzahlen und der kurzen Beobachtungszeit nicht immer konklusiv. Gemäss neuesten Studien, die aber vorwiegend retrospektiv sind, zeigt sich ein Trend zu offenen Exzisionen, auch bei Risikoläsionen. Vielleicht können uns in Zukunft zusätzliche Marker (immunhistochemische und genetische) mehr Informationen liefern, so dass eine Uebertherapie verhindert werden kann.

Präkanzerosen und Risikoläsionen

Diese Läsionen werden immer häufiger gestellt. Aufgrund einer präzisen Diagnostik mittels Bildgebung und Histologie kann eine Prognose gestellt werden und somit eine Therapieempfehlung erfolgen, die an einer interdisziplinären Diagnostikkonferenz diskutiert werden sollte. Zu den Präkanzerosen zählen das duktale Carcinoma in situ (DCIS), die atypische duktale Hyperplasie (ADH) und die papilläre Läsionen mit Atypien. Das Management ist bzw. war bis anhin nach Diagnosestellung mittels perkutaner Biopsie (Stanze-/Vakuumbiopsie) im Sinne einer Nachresektion klar indiziert, insbesondere auch wegen der hohen Rate an histologischer Unterschätzung (d.h. in der definitiven Histologie findet sich ein DCIS oder ein invasives Karzinom).

Die Unterschätzung wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst:

1. die Gewebeproben sind zu gering für eine exakte Diagnose;
2. nur die Hochrisikoläsion wurde bildgebend manifest, die fortgeschrittene Läsion liegt in unmittelbarer Nachbarschaft und wurde histologisch nicht erfasst;
3. die Läsion wurde nur teilweise entfernt.

Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Bei einer Unterschätzungsrate von 4 – 23 % (abhängig von der Art der Biopsie und Anzahl der Gewebeproben) ist eine offene Resektion immer indiziert mit Forderung nach R0 von mindestens 2mm.

Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

Diese Läsion ist definiert durch den Befall eines Dukts und einer Ausdehnung von < 2 mm. Sonst weist die ADH alle Merkmale eines DCIS auf. Sie gilt als Verläufer eines DCIS und invasiven Karzinoms. In 22 % liegt gleichzeitig ein DCIS und/oder invasives Karzinom vor. Das relative Risiko für ein Karzinom ist um das 4-5 fache erhöht und gilt für beide Mammae. Mammografisch ist Kalk nachweisbar. Die histologische Unterschätzungsrate wird in der Literatur mit bis zu 50% angegeben (1), da die Differentialdiagnose zu DCIS schwierig ist (z.B. nur ein Dukt mit der Biopsie entfernt!). Aufgrund dieser hohen Rate war eine Nachresektion bis anhin fast immer indiziert, insbesondere auch bei zusätzlichen Risikofaktoren wie St. n. Mammakarzinom, unvollständige Exzision des Kalkes, familiäre Belastung, bildgebend Nachweis einer Verdichtung. Eine neue Studie von Nguyen et al (2) zeigt verschiedene Kriterien auf, die eine Nachresektion notwendig machen, wie signifikante zytologische Atypien und / oder Nekrose, die kalkhaltige Läsion wurde zu weniger als 95% entfernt und weitere mammografische Befunde. Nach diesen Kriterien hatte er 140 Frauen evaluiert, mit einer Unterschätzungsrate von 13 %. Ohne diesen Risikofaktoren ist ein mammografisches Follow up aufgrund eines minimalen Karzinomrisiko von < 3 % rechtfertigen. Die mittlere follow up Zeit betrug 62 Monate (29 – 132).

Kontrovers wird die Therapie nach R1-Resektionen diskutiert. Arora(3) fand bei Nachresektionen in 20 % ein DCIS oder ein invasives Karzinom bei jedoch kleiner Fallzahl von 44.

Zu den Risikoläsionen zählen die Lobulären Neoplasien (LN), die flache epitheliale Atypie (FEA), benigne Papillome und die radiäre Narbe.

Lobuläre Neoplasie

Bei der lobulären Neoplasie handelt es sich um eine Risikoläsion, ev aber doch um eine nicht obligate Präkanzerose. Diese Läsion wird gemäss Literatur in 0.5 – 3,8 % aller Biopsien nachgewiesen (ev als Zufallsbefund). Es handelt sich dabei um eine histologische Entität mit verschiedenen Subgruppen wie ALH (atypische lobuläre Hyperplasie), LCIS (lobuläres Carcinoma in situ) und pleomorphe LN (aggressive Form, z.T. mit Kalknachweis und Komedonekrosen, DD: DCIS) mit zum Teil histologisch schwieriger Differenzierung (häufig Hormonrezeptoren positiv, E-cadherin negativ), unterschiedlichem biologischem Verhalten und Assoziationen mit weiteren Risikoläsionen und Präkanzerosen (4). Es handelt sich um eine atypische epitheliale Proliferation in den terminalen dukto-lobulären Einheiten (TDLU). Häufig können diese Läsionen weder klinisch noch bildgebend nachgewiesen werden (bei pleomorphem LN häufig Kalknachweis und ev bessere Diagnostik mit MRI). In 50 % sind die Herde multifokal/multizentrisch und in 30 % bilateral. Das 10 Jahresrisiko für ein Karzinom beträgt 8 %. In grossen Studien war die Unterschätzungsrate nach Stanzbiopsien - 46 % und nach Vakuumbiopsien - 23 % (Brem et al, 5), wobei kein Unterschied zwischen LCIS und ALH bestand. Beim pleomorphen LCIS betrug die Unterschätzungsrate - 46 %. Auch in kleineren und neueren Studien wurde diese Rate bestätigt(6). Deshalb ist der Trend zur offenen Exzision eindeutig, insbesondere

bei der pleomorphen LN, St. n. Trucut / bzw vakuumassistierter Biopsie mit Herdbefund und zusätzlichen Risikoläsionen. „Wait and see“ ist nur in speziellen Situationen gerechtfertigt, wie z.B. kleinen Läsionen, fehlenden zusätzlichen Risikofaktoren, normales MRI nach Vakuumbiopsie. Wichtig ist dann aber eine engmaschige klinische und bildgebende Verlaufskontrolle. Ev kann in Zukunft mit neuen immunhistochemischen Markern die Prognose dieser Läsionen besser beurteilt werden und somit das weitere Management definiert werden.

Eine weitere Unklarheit ist das Vorgehen bei R1-Nachweis nach brusterhaltender Therapie wegen eines DCIS oder invasiven Karzinoms. Apple (7) konnte einen signifikanten residuellen Nachweis von invasivem Karzinom, DCIS, pleomorphem LCIS und LN nachweisen nach Reexzision. Eventuell könnte dies eine Erklärung für ein späteres Rezidiv sein.

Flache epitheliale Atypie (FEA)

Diese intraduktale proliferative Läsion mit Atypien wird zunehmend als Vorläufer oder Frühmanifestation eines DCIS (low grade, kribriform, mikropapillär) und invasiven Karzinoms (v.a. tubulär) aufgrund einer molekulargenetischen engen Beziehung betrachtet (8). Histologisch handelt es sich um Veränderungen in den terminalen dukto-lobulären Einheiten (TDLU) mit unterschiedlich dilatierten Azini, Ersatz des normalen Epithel durch duktale, flache Zellen mit low grade Atypien sowie Mikrokalzifikationen und Sekret in den Lumen (9). Sie ist signifikant assoziiert mit ADH, LH, DCIS und tubulärem Karzinom (8). Die Diagnose wird heute zunehmend gestellt, aufgrund häufiger Abklärung von Mikrokalk. Die Herde können fokal, multifokal oder auch extensiv auftreten. Die Signifikanz und somit das Management ist wegen der zum Teil unterschiedlicher histologischer Terminologie und schwieriger pathologischer Diagnose, kleinen Fallzahlen, kurzem Follow-up und vorwiegend retrospektiven Studien nicht konklusiv. Histologische Unterschätzung von bis zu 20 %, auch bei Vakuumassistierten Biopsien (10) und deshalb empfehlen die meisten Autoren eine offene Nachresektion, insbesondere bei unvollständiger Exzision nach Vakuumbiopsie bzw Nachweis einer Multifokalität/Multizentrität, Diskrepanz zwischen Histologie und Bildgebung, Läsion grösser als 10 mm, Vorliegen von Risikofaktoren bzw Risikoläsionen. Wait and see ist zu verantworten, bei vollständiger Exzision nach grossvolumigen Biopsie, kleinen Läsionen (< 10 mm), fehlenden Risikoläsionen, engmaschigen Verlaufskontrollen, welche auch die Studie von Piubello, jedoch mit nur 20 Fällen bestätigte (11).

Papilläre Läsionen

Diese Gruppe beinhaltet benigne Papillome, papilläre Tumore mit Atypien, intraduktale papilläre Karzinome (DCIS) und invasive papilläre Karzinome (2% aller Mammakarzinome). Bei benignen Papillomen handelt es sich um eine Risikoläsion. Das relative Risiko für ein Karzinom ist um das 2 fache (bei solitären) bzw. 3 fache (bei multiplen) erhöht. Die Inzidenz ist 0.73 – 4 % und die Papillome sind häufig bilateral. Stanzbiopsisch (14 g) diagnostizierte benigne Papillome weisen eine Unterschätzungsrate von bis zu 16,4 % auf (12), gemäss Rizzo sogar 25 %, wobei 14 % in der Nachresektion eine ADH aufwiesen und 10 % ein DCIS. (13). Somit ist eine Vakuumbiopsie indiziert, um mehr Gewebe zu erhalten. Wegen der Häufigkeit von Multizentrität, v. a. bei peripheren Papillomen und erhöhter Unterschätzungsrate (bis 40%) wird von einigen Autoren in diesen Situationen die offene Exzision empfohlen (?). Die gilt auch bei grossen Papillomen und /oder Vorliegen von Risikofaktoren. Bei atypischen Papillomen ist die offene Exzision immer indiziert aufgrund dem hohem Malignitätsnachweis von 68 – 75%.

Radiäre Narbe

Es handelt sich hier um eine benigne Läsion, die aber in variabler Häufigkeit mit atypischen Epithelproliferationen und Karzinomen assoziiert ist. Die neoplastische Transformation ist abhängig vom Alter der Patientin und von der Grösse der Läsion. Aufgrund dieser Merkmale ist die Exzision indiziert. Bildgebend ist die Differenzierung zwischen radiärer Narbe und einem Karzinom schwierig. Wait and see nach einer Vakuumbiopsie war bis anhin bei genügend Anzahl von Biopsiezylindern, Übereinstimmung zwischen Histologie und Bildgebung sowie fehlendem Nachweis von Atypien gerechtfertigt. Gemäss einer Studie von Linda et al wird die histologische Unterschätzungsrate von 8% angegeben (9% für 14 G Biopsien und 5% für 11 G Vakuumbiopsien). Es wird deshalb immer eine offene Nachresektion unabhängig vom Mammografie- und Mammasonografie-Befund empfohlen, bis weitere Zusatzkriterien vorliegen.

Discussion about underestimation in core biopsies IBUS february 25 th 2006, Zürich- modified Laax 3.02.2009 and IBUS january 31 st 2010

Discussion about underestimation in core biopsies
 IBUS february 25th 2006, Zürich - modified Laax
 3.2.2009 and IBUS january 31st 2010



	core	VB
FEA	wait and see (VB or OB of visible lesion can also be indicated)	wait and see is justified if representative portion of radiological lesion is removed
Radial scar	VB	wait and see is justified if no stellate lesion in M'gr.
Papillary lesion	Remove larger or symptomatic (and especially peripheral) Papillomas Small: wait and see can be justified	
LN	OB or VB (remove US-visible lesion)	OB*
ADH	OB	OB
DCIS and pleom. LN	OB (open biopsy)	OB

*wait and see in some situations - especially if MRI is negative

Referenzen:

1. Deshaies I et al: Factors associated with upgrading to **malignancy** at surgery of atypical ductal hyperplasia diagnosed on core biopsy. Breast, 2010, Jul.
2. Nguyen CV et al: Atypical Ductal Hyperplasia in Directional Vacuum-Assisted Biopsy of Breast Microcalcifications: Considerations for Surgical Excision. Ann Surg Oncol, 2010, Oct.
3. Arora S et al : ADH at margin of breast biopsy, is re-excision indicated ? Ann Surg Oncol, 2008, Mar ; 15(3) : 843 – 7.
4. O'Malley FP : Lobular neoplasia : morphology, biological potential and management in core biopsies. Mod Pathol, 2010, May ; 23 Suppl 2 : S14 – 25.
5. Brem RF et al : Lobular Neoplasia at Percutaneous Breast Biopsy : Variables Associated with Carcinoma at Surgical Excision. AJR, 2008 ; 190 : 637 – 41.
6. O'Neil M et al : Lobular carcinoma in situ/atypical lobular hyperplasia on breast needle biopsies : does it warrant surgical excisional biopsy? Ann Diagn Pathol, 2010, Aug ; 14(4) : 251 – 55.
7. Apple SK et al : Significance of lobular intraepithelial neoplasia at margins of breast conservation specimens. Diagn Pathol, 2010, Aug 20 ; 5 : 54.
8. Collins LC et al : Clinical and pathologic features of DCIS associated with the presence of FEA. Modern Pathology, 2007, Nov : 20(11) : 1149 -55.
9. Feeley L et al : Columnar cell lesions of the breast. Histopathology, 2008, Jan ; 52 (1) : 11-9.
10. Ingegnoli A et al: Flat Epithelial Atypia and Atypical Ductal Hyperplasia: Carcinoma Underestimation Rate. The Breast Journal, 2010, 16 (1) : 55 -9.
11. Piubello Q et al: Flat epithelial atypia on core needle biopsy: which is the right management ? Am J Surg Pathol, 2009, Jul ; 33(7) : 1078 - 84.
12. Jaffer S et al: Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. Cancer, 2009, Jul 1 ; 115 (13) ; 2837 – 43.
13. Rizzo M et al: Surgical Follow-Up and Clinical Presentation of 142 Breast Papillary Lesions Diagnosed by Ultrasound-Guided Core-Needle Biopsy. Ann Surg Oncol 2008, Apr ; 15(4) : 1040 -7.

Autor : Claudia Braschler, FMH Gynäkologie und Geburtshilfe, Brust-Zentrum, Seefeldstr. 214, 8008 Zürich, Telefonnummer: 41 44 380 76 60; Faxnummer 41 44 380 76 61; E-Mail-Adresse: c.braschler@brust-zentrum.ch