



Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer

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

Guidelines Breast
Version 2011.1D

Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3)

-FEA, LIN, ADH-



Läsionen mit unklarem biologischen Potenzial (B3)

- **Version 2005:**
Audretsch / Thomssen
- **Version 2006–2010:**
**Albert / Brunnert / Fersis / Friedrich /
Kreipe / Nitz / Schreer**
- **Version 2011:**
Kreipe / Gerber

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

Guidelines Breast
Version 2011.1D

Pathologische Berichtserstellung für minimal-invasive Biopsien

B – Klassifikation*

B1 = nicht verwertbar oder ausschließlich normales Gewebe

B2 = beginne

B3 = benigne, aber mit unsicherem biologischen Potenzial

B4 = verdächtig auf Malignität

B5 = maligne

B5a = intraduktal

B5b = invasive

B5c = unklar, ob invasiv oder in situ

B5d = nicht epithelial, metastatisch

* *National Coordinating Group for Breast Screening Pathology (NHBSP), E.C. Working Group on Breast Screening Pathology, S3-Leitlinien*

Malignes Potenzial und B3 Läsionen

B3 – Läsionen

PPV**

- | | |
|--|-----|
| • Flache epitheliale Atypie (FEA) | 21% |
| • Lobuläre intraepitheliale Neoplasia (LN/LIN) | 21% |
| • Atypische duktale Hyperplasie (ADH) | 40% |
| • Radiäre Narbe | 12% |
| • Komplexe sklerosierende Läsion | 9% |
| • Papilläre Läsion | 13% |
| • Fibroepitheliale Läsion | |
| • Adenomyoepitheliale Läsion | |

B 3: PPV 35% (95%CI 29.5-40.7)*

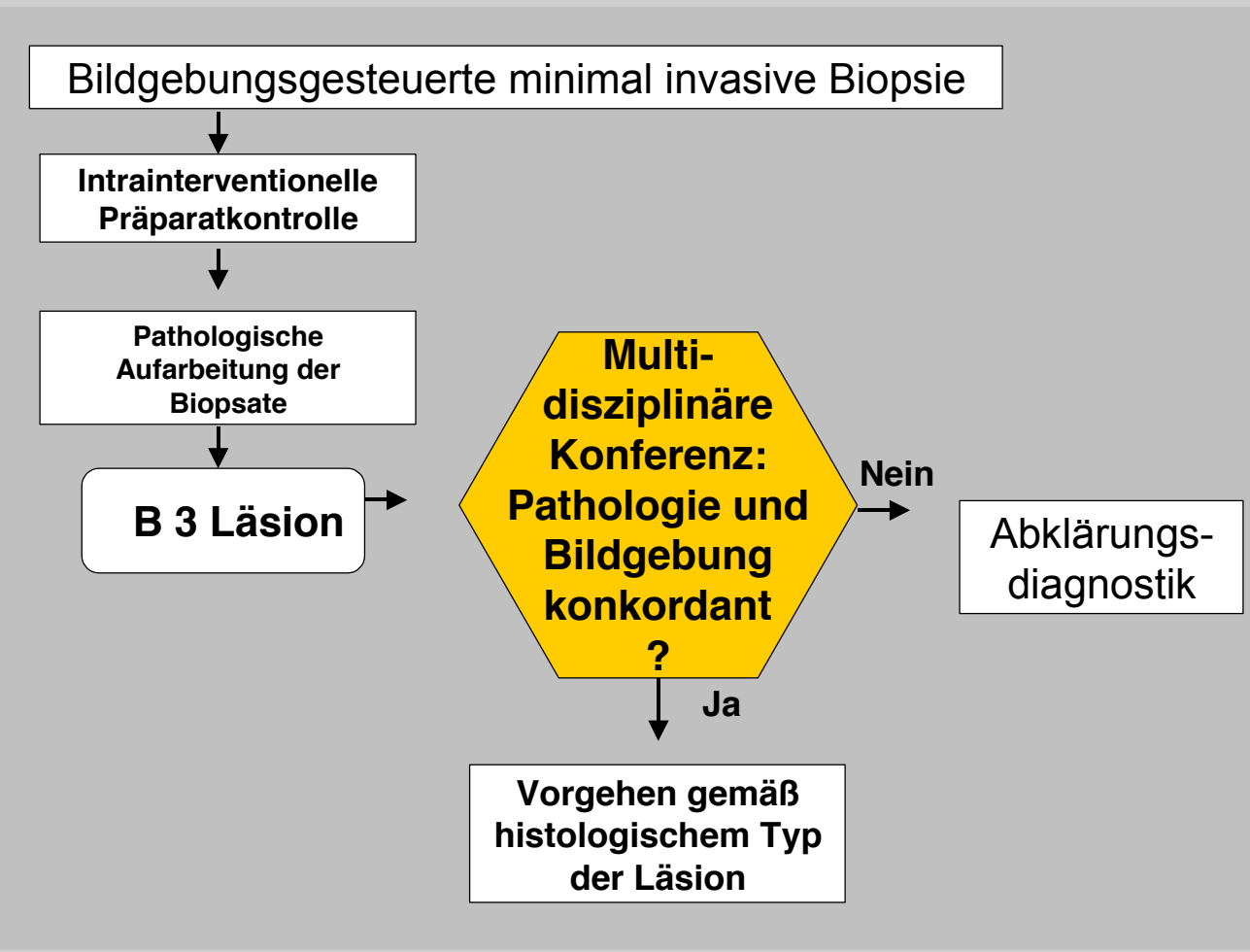
• *Houssami N et al BJC 2007;96:1253-1257

•**Rakha EA et al Int J Cancer 2010

Management nach minimal invasiver Biopsie

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

Guidelines Breast
Version 2011.1D



Flache Epitheliale Atypie (FEA)

- Synonym: Kolumnarzellhyperplasie mit Atypien, Kolumnarzellmetaplasie mit Atypien, duktal intraepitheliale Neoplasie Grad 1A (DIN 1A)
- Differentialdiagnose:
 - ADH unterscheidet sich durch in das Ganglumen hineinreichende oder ausfüllende Epithelproliferate mit kribriformer oder mikropapillärer Architektur → **B3**
 - 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 Korrelation des pathologischen Befundes mit der Bildgebung ist obligatorisch.

Strategie nach Diagnose einer FEA

Oxford / AGO
LoE / GR

- **FEA in der Stanz- / Vakuumbiopsie:** 3a C ++
 - Keine weitere offene Ezisionsbiopsie,
wenn der Mikrokalk komplett entfernt wurde
 - Ausnahme: Mikrokalk in der Stanzbiopsie nicht entfernt
→ Radiographisch gesteuerte Vakuumbiopsie

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

Lobuläre Intraepitheliale Neoplasia (LIN)

- Synonym: Atypische lobuläre Hyperplasia (ALH), lobuläres Carcinoma in situ (LCIS/CLIS). Eine Einteilung in LIN1-3 wird von der WHO nicht empfohlen.
- Differentialdiagnose:
 - Pleomorphe LIN and LIN mit Nekrose und extensiver Beteiligung und Konfluenz der Lobuli werden als maligne klassifiziert → **B5a**
- Indikator-/Vorläufer-Läsion:
Ipsi- and kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko:
7-fach nach 10 Jahren.

Strategie nach Diagnose einer LIN

➤ **LIN in Stanz- / Vakuumbiopsie:**
 → offene Ezisionsbiopsie, wenn nach Korrelation mit der Bildgebung diese nicht eindeutig ist.

LIN ist häufig assoziiert mit höhergradigen Veränderungen, die einen Bildgebungsbefund hervorrufen und durch die Stanz- oder Vakuumbiopsie nicht erfasst wurden.

Oxford / AGO
LoE / GR

2b C ++

➤ **LIN am Resektionsrand:**
 → Keine Nachresektion, außer bildgebungsrelevante Veränderung wurde nicht entfernt

3a C ++

➤ **LIN im Resektionsrand von BET bei intraduktalem oder invasivem Karzinom**
 → keine Nachrektion

2a C ++

➤ **Ausnahme:** Pleomorphe LIN and LIN mit Nekrose
 → komplette Resektion

5 D ++

LIN in Patientinnen mit Brustkrebs UICC-Stadium 0–II mit BET

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

Guidelines Breast
Version 2011.1D

Author	Years	Stage	Control #	LCIS #	Median follow-up (years)	% Local recurrence		P value
						LCIS+	LCIS–	
Sasson et al. ¹¹	79–95	I, II	1208	65	6.3	29	6/10y	0.0003
Moran et al. ¹⁰	prior 1992	0–II	1045	51	10.6	23	17/10y	NS
Abner et al. ⁷	68–86	I–II	1062	137	13.4	13	12/8y	NS
Jolly et al. ⁹	80–96	I–II	551	56	8.7	14	7/10y	0.04
Ben-David et al. ⁸	89–03	0–II	121	66	3.9	0	0.9/5y	NS
Current study	74–07	0–II	2607	290	5.2	6	6/10y	NS

LCIS, lobular carcinoma in situ; NS, not significant.

Ciocca RM, Li T, Freedman GM, Morrow M. Presence of lobular carcinoma in situ does not increase local recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Ann of Surg Oncol 2008;15:2263-2271

Atypische duktale Hyperplasie (ADH)

- Synonym: Atypische intraduktal Proliferation, Duktale intraepitheliale Neoplasie Grad 1B (DIN1B)
- Definition: Intraduktale Proliferation gleichmäßig verteilter, uniformer Zellen, die Mikropapillen und Bögen solider oder cribriformer Art ausbilden, die mindestens, aber auch nicht mehr als zwei ganz von atypischen Epitelproliferaten ausgefüllte Gänge ausweisen oder die Summe der Durchmesser aller betroffener Gänge nicht mehr als 2 mm beträgt.
 - Proliferationen größer 2 mm oder mehr als zwei komplett ausgefüllte Gänge werden als DCIS (low-grade) bezeichnet.
 - Erwägung einer Zweitbefundung
- Indikator-/Vorläuferläsion: Ipsi- and kontralateral erhöhtes Brustkrebsrisiko: unifokal 4-fach nach 10 Jahren, multifokal (mehr als drei Herde) 10-fach nach 10 Jahren.
Bei Diagnose vor dem 45. Lebensjahr: 6-fach nach 10 Jahren.

Brustkrebsrisiko nach ADH

Stratifizierung des Brustkrebsrisikos*

- 1 Herd: RR 3.88 (95%CI 3.00-4.94)
- 3 Herde: RR 10.35 (95% CI 6.13-16.4)
- Diagnose vor dem 45. Lebensjahr: RR 6.78 (95%CI 3.24-12.4)

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

Guidelines Breast
Version 2011.1D

Strategie nach Diagnose einer ADH

Oxford / AGO
LoE / GR

- **ADH in Stanz- / Vakuumbiopsie:**
 - ➔ offene Exzisionsbiopsie 3a C ++
 - ➔ offene Exzisionsbiopsie verzichtbar unter der Voraussetzung dass,
 - a) Atypien gering
 - b) Herd klein (≤ 2 TDLU* in Vakuumbiopsie)
 - c) pathologische Bildgebung komplett entfernt 5a C +

- **ADH im Resektionsrand:**
 - ➔ Keine Nachresektion, wenn die Veränderung ein intraduktales oder invasives Karzinom begleitet 3a C ++

*TDLU=terminale duktulo-lobuläre Einheit



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 2011.1D

**Oxford / AGO
 LoE / GR**

FEA

➤ **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 ++



Präventive Medikamentenbehandlung für Frauen mit erhöhten Brustkrebsrisiko (einschließlich Frauen nach LIN und ADH)

© AGO e.V.
 in der DGGG e.V.
 sowie
 in der DKG e.V.
 Guidelines Breast
 Version 2011.1D

	Oxford / AGO LoE / GR		
➤ Tamoxifen für Frauen > 35 Jahre - Reduktion von DCIS und invasivem Karzinom	1a	A	+*
➤ Raloxifen für postmenopausale Frauen - Reduktion nur von invasivem Karzinom	1b	A	+*
➤ Aromataseinhibitor für postmenopausale Frauen	5	D	+/-**

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)
 ** Studienteilnahme empfohlen

Outcome präventiver Medikamentenbehandlung (1)

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

Guidelines Breast
Version 2011.1D

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 erhöhten Brustkrebsrisiko:

- mit LIN
- mit ADH
- mit genetischer Belastung

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
5 Jahresrisiko <3%	2.03	2.83	1.40	0.87-2.28
5 Jahresrisiko > 5%	6.77	7.35	1.09	0.78-1.52
Eine Verwandte 1, Grades	4.99	5.18	1.04	0.69-1.55
Mehr als zwei Verwandte 1. Grades	5.16	5.00	0.97	0.60-1.56
Endometriumkarzinom	2.00	1.25	0.62	0.35-1.08
Thromboembolisms	3.71	2.61	0.70	0.54-0.91
Katarakt-Entwicklung	12.30	9.72	0.79	0.68-0.92

Sollte Frauen nicht angeboten werden:

- Mit moderatem Risiko nach dem 50. Lebensjahr
- Mit erhöhtem Thromboembolierisiko

Outcome präventiver Medikamentenbehandlung (2)

**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*:Absulutes 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.*