

Herausgegeben von  
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# PATHOLOGIE

Begründet von W. Remmele  
3. Auflage

## Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen

Bandherausgeber

M. Dietel

G. Klöppel

M. Dietel, G. Klöppel (Hrsg.)

**Pathologie**

Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen

Für weitere Bände des Gesamtwerks besuchen Sie  
[www.springer.com/series/10789](http://www.springer.com/series/10789)

Herausgegeben von  
G. Klöppel · H. H. Kreipe · W. Remmele

# Pathologie

Begründet von W. Remmele  
Dritte, neubearbeitete Auflage

## Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen

Bandherausgeber  
M. Dietel · G. Klöppel

 Springer

## Werkherausgeber

### Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel

Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Konsultationszentrum für Pankreas- und  
endokrine Tumoren  
Institut für Pathologie  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
*guenter.kloepfel@alumni.uni-kiel.de*

### Prof. Dr. Hans Kreipe

Medizinische Hochschule Hannover (MHH)  
Zentrum Pathologie und Rechtsmedizin  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
*kreipe.hans@mh-hannover.de*

### Prof. Dr. Wolfgang Remmele

ehemal. Direktor des Instituts für Pathologie  
Kliniken der Landeshauptstadt  
Ludwig-Erhard-Str. 100  
65199 Wiesbaden  
*remmelewwi@aol.com*

## Bandherausgeber

### Prof. Dr. med. Manfred Dietel

Direktor, Institut für Pathologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charité-Platz 1  
10117 Berlin  
*manfred.dietel@charite.de*

### Prof. em. Dr. med. Günter Klöppel

Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
Konsultationszentrum für Pankreas- und  
endokrine Tumoren  
Institut für Pathologie  
Ismaninger Str. 22  
81675 München  
*guenter.kloepfel@alumni.uni-kiel.de*

ISBN 978-3-642-04563-9  
DOI 10.1007/978-3-642-04564-6

ISBN 978-3-642-04564-6 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1984, 1997, 2013

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

*Einbandgestaltung:* deblik, Berlin

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media ([www.springer.com](http://www.springer.com))

# Vorwort

Der vorliegende Band zur Pathologie der Mamma, der weiblichen Geschlechtsorgane, Schwangerschaft und Kindererkrankungen der dritten Auflage des Gesamtwertes „Pathologie“ basiert auf einer neuen Konzeption der Kapitel und der Neugestaltung ihrer Texte. Damit wurde dem aktuellen Stand auf den behandelten Gebieten Rechnung getragen. Es wurden neue Themenkreise hinzugenommen, vor allem aber die Kernthemen vertieft und erweitert. Dies betraf insbesondere die Berücksichtigung neuer Klassifikationsansätze, die Präzisierung immunhistologischer Befunde und die einsetzenden Entwicklungen zur Standardisierung der Diagnostik im Bereich einzelner Erkrankungen. Weiterhin spielte die Integration relevanter molekulargenetischer Daten eine Rolle, die insbesondere bei den neoplastischen und hereditären Erkrankungen zum pathogenetischen Verständnis und zur Präzisierung der diagnostischen Aussage inzwischen wesentlich beitragen. Dadurch hat der Band in allen Bereichen eine Di-

mension bekommen, die ihn als ein Standardwerk für die Diagnostik der Pathologie in den oben genannten Gebieten positioniert.

Unser Dank gilt den Autoren des vorliegenden Bandes, die zum Teil auch als Bandherausgeber tätig waren. Sie haben mit viel Mühe, Zeitaufwand, Sorgfalt und auch Geduld, da manches länger dauerte als gedacht, das Zustandekommen des Bandes ermöglicht. Danken möchten wir außerdem für ihre tatkräftige Hilfe bei der Begleitung und Drucklegung des Bandes Frau Martha Berg, Frau Ellen Blasig und Frau Gabriele Schröder als Mitarbeiterinnen des Springer Verlags, wobei vor allem Frau Martha Berg für ihr großes und umsichtiges Engagement besonders hervorgehoben werden soll.

Berlin  
München  
im Mai 2012

Manfred Dietel  
Günter Klöppel

# Vorwort zur zweiten Auflage

Seit Erscheinen der 1. Auflage der „Pathologie“ vor 13 Jahren hat sich unser Wissen über die Grundlagen und die Morphologie der Organerkrankungen des Menschen beträchtlich erweitert. Äußerlich spiegelt sich dieser Sachverhalt darin wider, daß aus dem ehemaligen Band 3 jetzt die Bände 4 und 5 entstanden sind. In einem Einzelband hätte sich der Wissensstoff nicht mehr unterbringen lassen, er wäre zu unhandlich geworden.

Parallel zu unserem Wissenszuwachs hat sich auch die diagnostische und therapeutische Basis der Klinik in vielen Bereichen erheblich verbreitert. Daraus sind neue Anforderungen an den Pathologen erwachsen, die morphologische Diagnose ist mehr denn je die Voraussetzung für eine effiziente und differenzierte Therapie. In der Alltagsdiagnostik bedeutet dies nicht nur eine Zunahme der Einsendungen insgesamt, sondern im Einzelfall auch einen Arbeitsaufwand, der denjenigen vor etwa 10 oder 20 Jahren bei weitem übertrifft. Die frühere Erkennung zweifelhafter und verdächtiger Befunde seitens der Klinik besichert dem Pathologen besonders in der Onkologie eine steigende Zahl schwieriger Präparate, an denen harmlose Befunde von Vor- und Frühstadien maligner Tumoren abgegrenzt und letztere präzise subklassifiziert werden müssen. Paradebeispiel für diese Entwicklung ist die Pathologie der Mamma, die in der Alltagsdiagnostik des Pathologen heute einen breiten Raum beansprucht. Zu Recht bildet sie daher auch ein wichtiges Kernstück dieses Bandes und des Gesamtwerkes. Ihre heutige Bedeutung läßt sich an dem mehr als verdoppelten Umfang des entsprechenden Kapitels ablesen.

Daneben werden in diesem Band drei weitere Schwerpunkte abgehandelt: die Pathologie des weiblichen Genitale, die Pathologie der Schwangerschaft, der Plazenta, des Neugeborenen und wichtiger Erkrankungen des Kindesalters sowie die Pathologie der endokrinen Organe. Auch in diesen Kapiteln dokumentieren sich der wissenschaftliche Fortschritt und seine Umsetzung in die Praxis der täglichen Diagnostik.

Wie in den übrigen Bänden, so sind auch in Band 4 einige neue Kollegen zu den bewährten Autoren der 1. Auflage gestoßen und haben ihre eigene Erfahrung eingebracht. Ich habe allen Autoren für ihre wertvolle Unterstützung herzlich zu danken. Den Mitarbeitern des Springer-Verlages und der Herstellerfirma PRO EDIT, Frau Dr. Heinz, Frau Gründler und Frau Montenbruck sowie Herrn Schwind, gilt auch heute wieder mein Dank dafür, daß sie die Gestaltung und Herstellung eines weiteren Bandes mit Rat und Tat gefördert haben. Herrn Kollegen Prof. Hermanek (Erlangen) danke ich wiederum für seine Beratung bei der ICD-Klassifikation der Tumoren.

Mit jedem Band, der den langen Weg von der Planung bis zur Auslieferung hinter sich gebracht hat, fällt dem Herausgeber eines mehrbändigen Werkes hörbar ein Stein vom Herzen. Ihm bleibt am Ende nur die Hoffnung, daß sich das Engagement aller Beteiligten gelohnt hat und das Buch seinen Zweck erfüllt: dem Ratsuchenden eine hilfreiche Stütze zu sein.

Wiesbaden, im April 1997

Wolfgang Remmele

# Inhalt

<b>I Mamma</b>			
1	Histologie, fibrozystische Mastopathie und seltene benigne Läsionen .....	3	
	<i>W. Böcker</i>		
2	Entzündungen .....	23	
	<i>W. Böcker</i>		
3	Benigne proliferative Erkrankungen ....	33	
	<i>W. Böcker und T. Decker</i>		
4	Karzinogenese der Mammakarzinome ..	73	
	<i>H. Bürger und W. Böcker</i>		
5	Klassifikation der Mammakarzinome ...	89	
	<i>W. Böcker</i>		
6	Intraepitheliale Neoplasien .....	93	
	<i>W. Böcker und T. Decker</i>		
7	Invasive Karzinome .....	125	
	<i>W. Böcker, F. Otterbach, H.-P. Sinn und T. Decker</i>		
8	Mammakarzinome mit Keimbahnmutationen .....	161	
	<i>W. Böcker</i>		
9	Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie Her2 .....	167	
	<i>J. Rüschoff und W. Böcker</i>		
10	Prognostische und prädiktive Faktoren	183	
	<i>T. Decker und W. Böcker</i>		
11	Tumorregression .....	203	
	<i>H.-P. Sinn und W. Böcker</i>		
12	Mesenchymale Tumoren und maligne Lymphome .....	211	
	<i>W. Böcker und M. Tiemann</i>		
13	Mammaerkrankungen beim Mann .....	227	
	<i>W. Böcker</i>		
14	Radiologische Diagnostik .....	231	
	<i>S. Weigel</i>		
15	Aufarbeitung und Beurteilung von Biopsien, Operationspräparaten und axillären Lymphknoten .....	239	
	<i>W. Böcker</i>		
<b>II Weibliches Genitale</b>			
16	Vulva .....	253	
	<i>L. Riethdorf und T. Lönig</i>		
17	Vagina .....	277	
	<i>L. Riethdorf und T. Lönig</i>		
18	Zervix .....	291	
	<i>L. Riethdorf und L. C. Horn</i>		
19	Erkrankungen des Endometriums .....	329	
	<i>S. Lax</i>		
20	Erkrankungen des Myometriums .....	405	
	<i>S. Lax</i>		

21	<b>Ovar</b> .....	429	25	<b>Pathologie der Plazenta: Spätschwangerschaft und fetoplazentare Einheit</b> .....	541
	<i>M. Dietel, C. Denkert und S. Darb-Esfahani</i>			<i>M. Vogel</i>	
22	<b>Tube</b> .....	495	26	<b>Gestationsbedingte Trophoblasttumoren</b> .....	633
	<i>M. Dietel, C. Denkert und S. Darb-Esfahani</i>			<i>L.-C. Horn</i>	
<b>III Schwangerschaft und Kindererkrankungen</b>					
23	<b>Orthologie der Plazenta</b> .....	505	27	<b>Pathologie der Fetalperiode</b> .....	659
	<i>B. Huppertz</i>			<i>C. Tennstedt-Schenk und M. Vogel</i>	
24	<b>Pathologie der Plazenta: Frühschwangerschaft und Abort</b> .....	519	28	<b>Pathologie der Kindertumoren</b> .....	727
	<i>M. Vogel</i>			<i>I. Leuschner, C. Vokuhl und D. Harms</i>	
				<b>Sachverzeichnis</b> .....	803

# Autorenverzeichnis

## **Prof. em. Dr. med. Werner Böcker**

Gerhard Domagk Institut für Pathologie der  
Universität Münster  
Referenz- und Konsultationszentrum  
für Gynäko- und Mammaphathologie  
Fangdieckstr. 75a  
22547 Hamburg  
[boecker@me.com](mailto:boecker@me.com)

## **Prof. Dr. med. Horst Bürger**

Husener Str. 46a  
33098 Paderborn

## **Dr. med. Silvia Darb-Esfahani**

Institut für Pathologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charité-Platz 1  
10117 Berlin  
[silvia.darb-esfahani@charite.de](mailto:silvia.darb-esfahani@charite.de)

## **Dr. Thomas Decker**

Institut für Pathologie  
Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum  
Salvador-Allende Str. 30  
17036 Neubrandenburg-Oststadt

## **Prof. Dr. med. Carsten Denkert**

Institut für Pathologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charité-Platz 1  
10117 Berlin  
[carsten.denkert@charite.de](mailto:carsten.denkert@charite.de)

## **Prof. Dr. med. Manfred Dietel**

Direktor, Institut für Pathologie  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Campus Charité Mitte  
Charité-Platz 1  
10117 Berlin  
[manfred.dietel@charite.de](mailto:manfred.dietel@charite.de)

## **Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Dieter Harms**

Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel  
[dharms@path.uni-kiel.de](mailto:dharms@path.uni-kiel.de)

## **Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn**

Abteilung für Mamma-, Urogenital- und  
Perinatalpathologie  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Liebigstr. 26  
04103 Leipzig  
[hornl@medizin.uni-leipzig.de](mailto:hornl@medizin.uni-leipzig.de)

## **Prof. Dr. rer. nat. Berthold Huppertz**

Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie  
Medizinische Universität Graz  
Harrachgasse 21  
A-8010 Graz  
[berthold.huppertz@medunigraz.at](mailto:berthold.huppertz@medunigraz.at)

## **Prof. Dr. med. Sigurd Lax**

Institut für Pathologie des LKH Graz West  
Lehrkrankenhaus der Medizinische Universität Graz  
Göstingerstr. 22  
A-8020 Graz  
[Sigurd.lax@lkh-grazwest.at](mailto:Sigurd.lax@lkh-grazwest.at)

## **Prof. Dr. med. Ivo Leuschner**

Kindertumorregister, Sektion Kinderpathologie  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel  
[ileuschner@path.uni-kiel.de](mailto:ileuschner@path.uni-kiel.de)

## **Prof. Dr. med. Thomas Löning**

Albertinen Pathologie Hamburg  
Fangdieckstr. 75a  
22547 Hamburg  
[loening@albertinenpathologie.de](mailto:loening@albertinenpathologie.de)

**Dr. med. Friedrich Otterbach**

Institut für Pathologie Soest  
Am Silberberg 3  
59494 Soest

**Priv.-Doz. Dr. med. Lutz Riethdorf**

Praxis für Pathologie  
Grandweg 64  
22529 Hamburg  
*riethdorf@pathologie-grandweg.de*

**Prof. Dr. med. Josef Rüschoff**

Med. Leiter Institut für Pathologie Nordhessen  
Germaniastr. 7  
34119 Kassel  
*rueschoff@patho-nordhessen.de*

**Prof. Dr. med. Hans-Peter Sinn**

Pathologisches Institut  
Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 220  
69120 Heidelberg

**Priv.-Doz. Dr. med. Cornelia Tennstedt-Schenk**

Gemeinschaftspraxis für Pathologie  
Pfafferode 102  
99974 Mühlhausen  
*c.tennstedt@t-online.de*

**Dr. Markus Tiemann**

Institut für Hämathopathologie  
Fangdieckstr. 75b  
22547 Hamburg  
*mtiemann@hp-hamburg.de*

**Prof. Dr. med. Martin Vogel**

Gänseblümchenweg 35  
04158 Leipzig  
*prof.m.vogel@t-online.de*

**Dr. med. Christian Vokuhl**

Kindertumorregister, Sektion Kinderpathologie  
Institut für Pathologie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Arnold-Heller-Str. 3  
24105 Kiel  
*cvokuhl@path.uni-kiel.de*

**Dr. Stephanie Weigel**

Institut für Klin. Radiologie und  
Röntgendiagnostik  
Albert-Schweitzer Str. 33  
48149 Münster

# Abkürzungsverzeichnis

AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie	GCDFP-15	gross cystic disease fluid protein-15
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon	GKKST	Gemischte Keimzell-Keimstrang-Stroma-Tumoren
AFP	Alpha-Fetoprotein	GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
AGCT	Adulter Granulosazelltumor		
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome		
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	HCG	Humanes Choriongonadotropin
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies	HCV	Hepatitis-C-Virus
		HER2	human epidermal growth factor receptor 2
BRCA	Breast Cancer Gen	HHV8	Humanes Herpes-Virus 8
BT	Borderline-Tumor	HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
		HMB45	Human melanoma black 45
CD	Cluster of differentiation	HLA	Histokompatibilitätsantigen
CEA	Karzinembryonales Antigen	HLA-DR	HLA-gene-locus related
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie	HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolorektal-Karzinom-Syndrom
CIS	Carcinoma in situ		
		HPL	humanes plazentares Laktogen
CMV	Zytomegalievirus (auch ZMV)	HPF	High power field
CK	Zytokeratin	HPV	Humanes Papilloma-Virus
CT	Computertomographie	HSV	Herpes-simplex-Virus
DCIS	Duktales Carcinoma in situ der Mamma	ICDO	International Classification of Diseases for Oncology
DES	Diäthylstilböstrol	IGF	Insulin-like growth factor
DNA	Desoxyribonukleinsäure	IHC	Immunhistologie
		IEN	Intraepitheliale Neoplasie
EBV	Epstein-Barr-Virus	IL	Interleukin
EM	Elektronenmikroskopie	iMBT	muzinöser Borderline-Tumor, intestinaler Subtyp
EMA	Epitheliales Membran-Antigen	IUD/IUP	Intrauterine device/Intrauterinpeppar
eMBT	muzinöser Borderline-Tumor, endozervikaler Subtyp		
ER	Östrogenrezeptor	JGCT	Juveniler Granulosazelltumor
ESS	endometriales Stromasarkom		
EUS-FNA	Endoskopische ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspiration	K	(Zyto)Keratin
		kD	Kilo-Dalton
FA	Fibroadenom	KZT	Keimzelltumoren
FACS	Fluorescence activated cell sorting		
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique	LCA	Leucocyte-common antigen
		LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ/lobuläre Neoplasie (der Mamma)
FNA	Feinnadelaspiration	LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon	LOH	Loss of heterozygosity
		LZT	Leydigzell-Tumor

MBT	Muzinöser Borderline-Tumor	PR	Progesteronrezeptor
MEN	Multiple endokrine Neoplasie	PTEN	Phosphatase and tensin homolog
MIB	minimal-invasive Biopsie	RIA	Radioimmunoassay
MMP-2	Matrix metalloproteinase-2	RMS	Rhabdomyosarkom
MRI	Magnetic resonance imaging (= MRT)	RNA	Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie	SBT	Seröser Borderline-Tumor
NEC	Neuroendokrines Karzinom – schlecht differenziert	SIL	Squamous intraepithelial lesion
NEN	Neuroendokrine Neoplasie	SLCT	Sertoli-Leydigzelltumoren
NOS	Not otherwise specified	SMA	Smooth muscle actin (glattmuskuläres Aktin)
NET	Neuroendokriner Tumor – gut differenziert	SP	Surface proliferation
NSE	Neuronspezifische Enolase	STIC	Serous tubal intraepithelial carcinoma
NST	No specific type	TDLE	Terminale duktkulo-lobuläre Einheit
OH	Ovulationshemmer	TTF-1	Thyroidaler Transkriptionsfaktor 1
PapF	Papanicolaou-Färbung	UICC	Union Internationale Contre le Cancer
PAS	Periodic-acid-Schiff-Färbung	VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
PI	peritoneale Implantationen	VEGF	Vasoendothelial growth factor
PID	Pelvic inflammatory disease	VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-kinase	VZV	Varizella-Zoster-Virus
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)	WHO	World Health Organization
PLAP	Plazentale alkalische Phosphatase	ZMV	Zytomegalie-Virus (= CMV)
PMP	Pseudomyxoma peritonei	ZN	Ziehl-Neelsen-Färbung
PNET	Primitiver neuroektodermaler Tumor		

# Mamma

1	Histologie, fibrozystische Mastopathie und seltene benigne Läsionen .....	3	9	Östrogen- und Progesteronrezeptoren sowie Her2 .....	167
	<i>W. Böcker</i>			<i>J. Rüschoff und W. Böcker</i>	
2	Entzündungen .....	23	10	Prognostische und prädiktive Faktoren ..	183
	<i>W. Böcker</i>			<i>T. Decker und W. Böcker</i>	
3	Benigne proliferative Erkrankungen .....	33	11	Tumorregression .....	203
	<i>W. Böcker und T. Decker</i>			<i>H.-P. Sinn und W. Böcker</i>	
4	Karzinogenese der Mammakarzinome ...	73	12	Mesenchymale Tumoren und maligne Lymphome .....	211
	<i>H. Bürger und W. Böcker</i>			<i>W. Böcker und M. Tiemann</i>	
5	Klassifikation der Mammakarzinome .....	89	13	Mammaerkrankungen beim Mann .....	227
	<i>W. Böcker</i>			<i>W. Böcker</i>	
6	Intraepitheliale Neoplasien .....	93	14	Radiologische Diagnostik .....	231
	<i>W. Böcker und T. Decker</i>			<i>S. Weigel</i>	
7	Invasive Karzinome .....	125	15	Aufarbeitung und Beurteilung von Biopsien, Operationspräparaten und axillären Lymphknoten .....	239
	<i>W. Böcker, F. Otterbach, H.-P. Sinn und T. Decker</i>			<i>W. Böcker</i>	
8	Mammakarzinome mit Keimbahnmutationen .....	161			
	<i>W. Böcker</i>				

Der folgende Beitrag zur Mammapathologie ist den 4 verstorbenen Mitgliedern der European Breast Screening Pathology Working Group gewidmet: Adel Gad, Falun, Schweden, John P. Sloane, Liverpool, Großbritannien, Hans Peterse, Amsterdam, Niederlande und Fritz Rank, Kopenhagen, Dänemark. Wir vermissen sie sehr.

# Histologie, fibrozystische Mastopathie und seltene benigne Läsionen

W. Böcker

## Inhalt

Histologie .....	4	<i>Klarzellmetaplasie</i> .....	15
Allgemeine Prinzipien .....	4	<i>Myoepitheliale Hyperplasie (Myoepitheliose)</i> .....	15
Progenitorzellen, Regeneration und funktionelle Organisation .....	4	<i>Kollagene Sphärulose</i> .....	16
Radiologie .....	5	<i>Mukozelenartige Läsionen</i> .....	16
Immunhistochemie .....	7	<i>Zystisch-sekretorische Hyperplasie</i> .....	16
Östrogenrezeptoren (ER) .....	9	<i>Hamartom</i> .....	17
Embryologie und Brustdrüsenentwicklung .....	9	<i>Gynäkomastieartige Läsionen</i> .....	17
Schwangerschaft und Laktation .....	9	Mesenchymale Läsionen .....	17
Postmenopausale Involution .....	9	<i>Stromariesenzellen</i> .....	17
Fibrozystische Mastopathie .....	10	<i>Reaktive Spindelzellknoten</i> .....	17
Seltene assoziierte Läsionen .....	15	<i>Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie</i> .....	18
Epitheliale Läsionen .....	15	<i>Amyloidose</i> .....	18
<i>Duktale Adenose („blunt duct adenosis“)</i> .....	15	<i>Interpretation der minimal-invasiven Biopsie (MIB)</i> .....	19
<i>Lobuläre Sekretion</i> .....	15	Literatur .....	19

## Histologie

### Allgemeine Prinzipien

Die weibliche Brustdrüse besteht aus Drüsengewebe und Stroma. Letzteres ist wiederum unterteilt in spezifisches Mantelstroma, das Gangsystem und Läppchen umhüllt, und dichtes interlobuläres fibröses Stroma sowie schließlich Fettgewebe (Abb. 1.1).

Das Brustdrüsenparenchym setzt sich zusammen aus 15–25 unterschiedlich großen, sich überlappenden Einzeldrüsen, die vereinfacht auch als Segmente bezeichnet werden [25] (s. Abb. 1.2). Jede Einzeldrüse besteht aus einem komplexen baumartigen Milchgangsystem und den sog. terminalen Gangsegmenten mit Läppchen („terminal duct lobular unit“, TDLE). Die Läppchen stellen die eigentlichen sekretorischen Einheiten des Mammaparenchyms dar. Die Nomenklatur des Gangsystems ist in der schematischen Abb. 1.2 dargestellt. Zwischen den Einzeldrüsen bestehen Anastomosen [76]. Sowohl submakroskopisch als auch histologisch zeigen die Läppchen der Mamma eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich Größe und Ausreifung [31, 69, 96]. Der mittlere Durchmesser eines Läppchens beträgt 0,5 mm; ein Läppchen enthält ca. 40–80 Duktuli oder Azini [12, 13, 92].

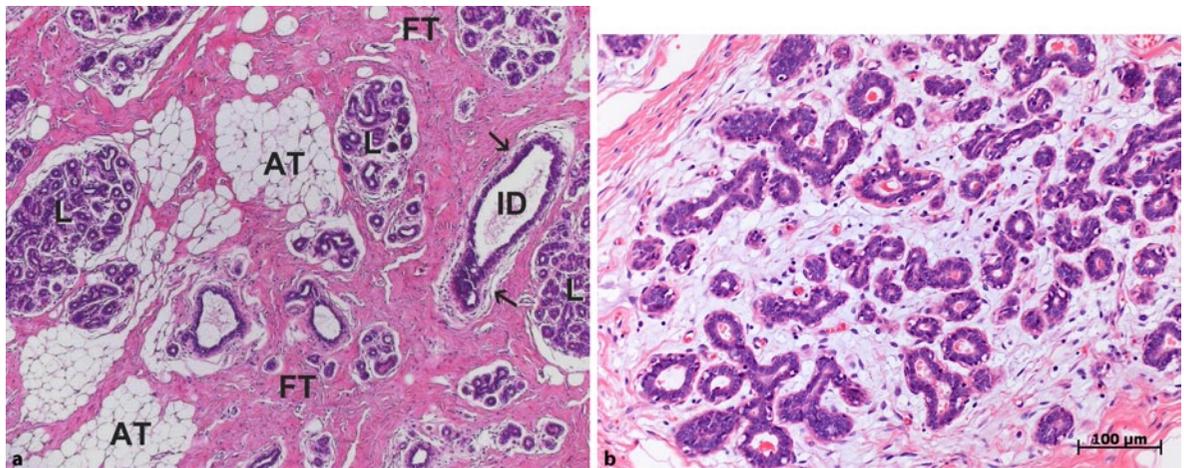
In der Mamille geht das oberflächliche Plattenepithel in das mehrschichtige Drüsenepithel der großen Ausführungsgänge über. Das Mamillenstroma besteht aus kollagenem Bindegewebe mit zirkulären und longitudinalen Bündeln glatter Muskulatur und gelegentlichen elastischen Fasern. Im oberflächlichen Mamillenstroma findet man Talgdrüsen und selten auch apokrine Drüsen. In Querschnitten der Mamille finden sich etwa

20 Ausführungsgänge; darüber hinaus lassen sich in etwa 15% aller Frauen in der Mamille Läppchen nachweisen [69].

Das gesamte luminale Drüsenepithel ist in den größeren Milchgängen zweireihig, in den kleineren Gängen und den Läppchen einreihig. Eine basale myoepitheliale Zellschicht umhüllt das gesamte glanduläre Parenchym und ist ihrerseits umgeben von einer Basalmembran. Das Drüsenepithel ist von einem spezifischen Mantelgewebe (lobulär bzw. periduktal) umhüllt. In das lobuläre Mantelgewebe sind zumeist einzelne Lymphozyten und Plasmazellen sowie auch Mastzellen eingestreut [65]; es enthält in einer Alzianblau-positivem Grundsubstanz feine Kollagen- und reichlich Retikulinfasern, ein dichtes Kapillarnetz sowie einzelne Fibrozyten und (Myo-)Fibroblasten. Das Stroma der Mamma verleiht zusammen mit den Cooper-Bändern dem Drüsenkörper Form und Konsistenz.

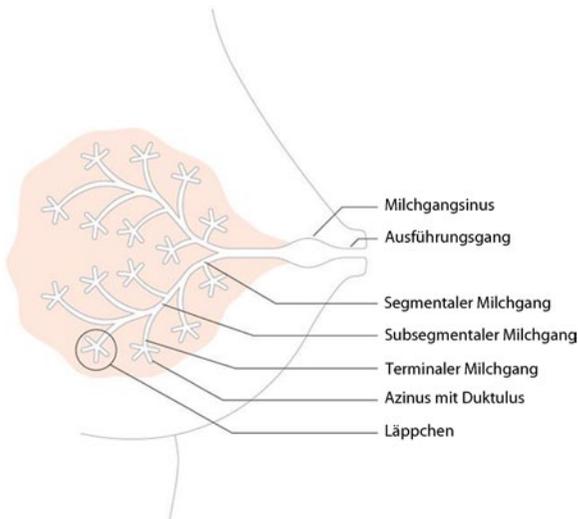
### Progenitorzellen, Regeneration und funktionelle Organisation

Experimentelle Daten haben gezeigt, dass das Brustdrüsenepithel ein sich selbst regenerierendes Epithel darstellt [26, 90], in dem K5/14-positive Subpopulationen die Kriterien von Stammzellen bzw. Progenitorzellen erfüllen [59, 60]. Diese können sich zu glandulären Zellen (K 8/18+) und myoepithelialen Zellen (SMA+) entwickeln (Abb. 1.3) [16, 17, 29]. Ein im Prinzip ähnliches Modell ist kürzlich auch für das Mammaepithel der Maus und Ratte nachgewiesen worden [15, 20]. Interessanterweise kommt es mit der glandulären, bzw. myoepithelialen Differenzierung zur sequentiellen Ex-



**Abb. 1.1a,b** Normales Mammagewebe. **a** Lupenansicht mit Läppchen, interlobulären Gängen (ID), Binde- (FT) und Fettgewebe (AT); **b** normales Läppchen. Die Duktuli bestehen aus einem in-

neren glandulären Epithel und einem außen liegenden Myoepithel. Im myxoiden Läppchenstroma liegen einzelne Lymphozyten und Plasmazellen



**Abb. 1.2** Schematische Darstellung einer Einzeldrüse (Lobus) mit der heute gebräuchlichen Nomenklatur des Drüsenbaumes. Die Brust besteht aus 15–20 ungleich großen Lobi

pression basaler und linienspezifischer Marker mit Verlust der basalen Keratine [16, 17].

Die glanduläre Zelllinie (Abb. 1a) weist eine bemerkenswerte proliferative Aktivität auf, während die Myoepithelzellen keine oder kaum Mitosen zeigen und damit eine relativ stabile Zelllinie darstellen. Interessant ist, dass das Drüsenepithel der Läppchen der ruhenden Mamma unterschiedliche Grade der Differenzierung aufweist. Verschiedene Studien haben darüberhinaus

gezeigt, dass ein Apoptosegipfel zu Beginn der Menstruationsperiode von einem Proliferationsgipfel in der Gelbkörperphase gefolgt wird [3–5, 40, 63, 78, 84].

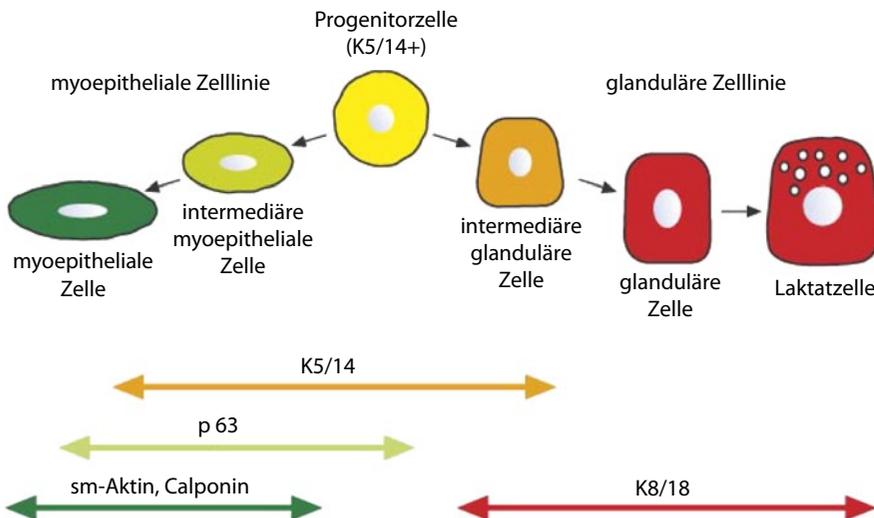
- Das Drüsenepithel lässt sich funktionell unterteilen in
- das unreife Drüsenepithel des Gangsystems (Abb. 1.4) und der terminalen Gangsegmente, dessen Funktion im Wesentlichen regenerativ ist, und
  - das Drüsenepithel der Läppchen, das eine regenerative Funktion in der ruhenden Mamma hat (Abb. 1.5) und eine terminale Differenzierung mit spezifisch sekretorischer Funktion während der Laktation (s. Abb. 1.5) erfährt [9].

## Radiologie

Die mammographische Dichte des Drüsenkörpers wird im Wesentlichen durch Bindegewebe und Parenchym beeinflusst, während Fettgewebe eine verstärkte Transparenz bewirkt. Subkutanes und präpektorales Fettgewebe sind mammographisch strahlentransparent. Epidermis und Korium sind im Regelfall um 0,5–2,0 mm dick.

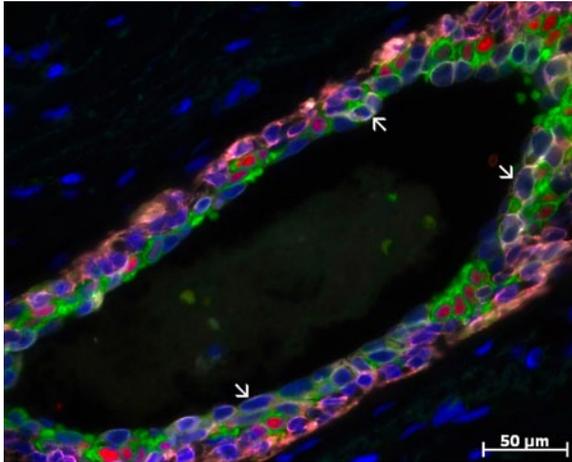
Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die Aussagekraft der Mammographie ganz überwiegend von der Dichte der Mammagewebes abhängt. Diese sollte daher vom Radiologen angegeben werden. Der Nachweis von Kalzifikationen ist davon weitgehend unabhängig. Nach der ACR unterscheidet man 4 Gewebsdichten, die in Tab. 1.1 aufgeführt sind (s. auch Abb. 1.6) [81].

Bei Frauen mit mammographisch dichtem Brustdrüsenengewebe ist das Erkennen von Läsionen deut-

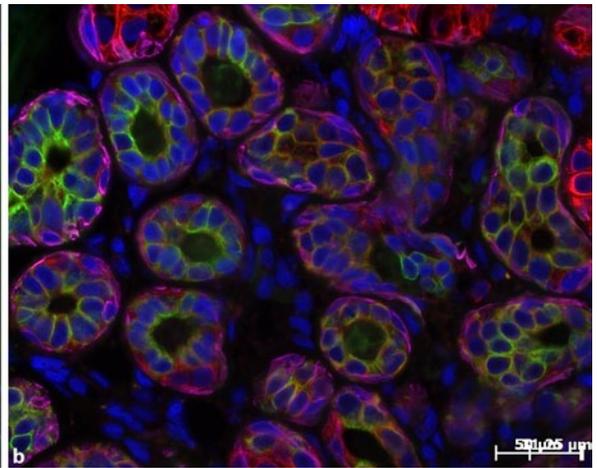
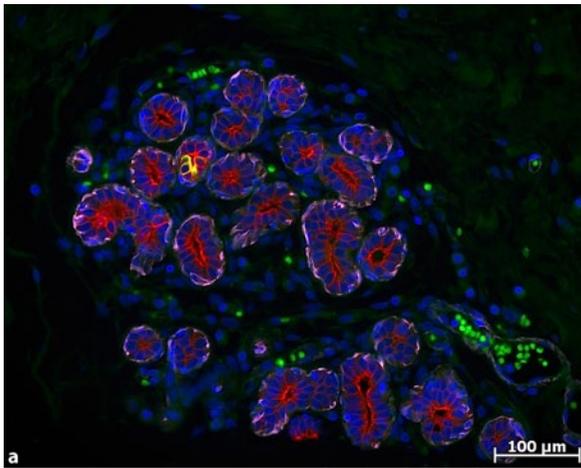


**Abb. 1.3** Schematische Darstellung des Progenitorzellkonzepts der Mamma. Das glanduläre und myoepitheliale Kompartiment entwickeln sich aus einer gemeinsamen K5/K14-positiven Progenitorzel-

le. In dem glandulären Kompartiment zeigt ein Teil der Zellen eine ER- und PR-Expression (modifiziert nach Boeckert [15])



**Abb. 1.4** Kleiner Ausführungsgang mit einer Trippel-Fluoreszenzfärbung für K14 (rosa), K8/18 (grün) und ER (rot). Das luminale Epithel enthält wenige K5/6-positive Zellen (rosa, Pfeile) und einzelne Gruppen von differenzierten glandulären Zellen (grün). Der überwiegende Teil der Zellen koexprimiert K5/14 und K8/18. ER wird nur in einem Teil der K8/18 positiven Zellen exprimiert



**Abb. 1.5a,b** Normales Läppchen. **a** Trippel-Immunfluoreszenz für K5 (grün), K8/18 (rot) und SMA (violett). Ein intralobulärer Duktulus in der linken Bildhälfte enthält einzelne intermediäre glanduläre Zellen, die K5 und K8/18 koexprimieren (Hybridfarbe). Die übrigen

Duktuli zeigen eine glanduläre Differenzierung (rot). Das außen liegende Myoepithel exprimiert SMA. **b** Im Gegensatz zu **a** enthalten diese Duktuli überwiegend intermediäre glanduläre Zellen (Hybridfarben)

**Tabelle 1.1** Unterscheidung von Gewebsdichten gemäß ACR

ACR	Dichte	Diagnostische Sicherheit
I	Überwiegend lipomatös	Sehr hoch (über 95%)
II	Fibroglandulär	Hoch (etwa 90%)
III	Inhomogen dicht	Reduziert (etwa 80%)
IV	Extrem dicht	Stark reduziert (etwa 70%)

ACR = American College of Radiology

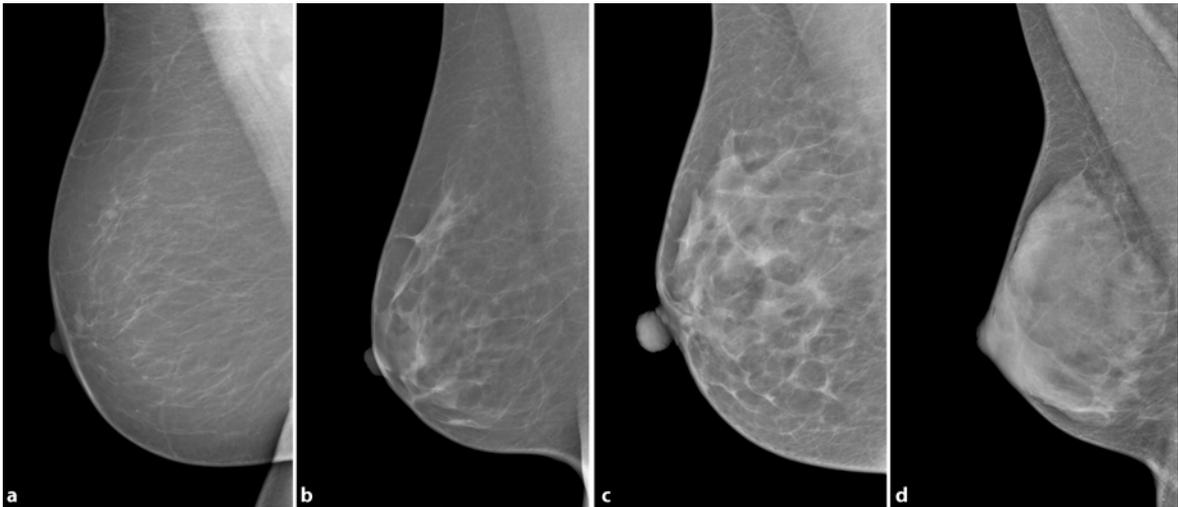


Abb. 1.6a–d Mammographische Bilder mit zunehmendem ACR-Grad (siehe auch Tabelle 1.1)

lich schwieriger als bei Frauen mit mehr oder weniger transparentem Gewebe. Die Dichte wird außer durch die gewebliche Zusammensetzung auch vom Zyklus bestimmt. Da die Dichte am stärksten in der Lutealphase ist, sollten Mammographien möglichst in der 1. Hälfte des Zyklus durchgeführt werden [8].

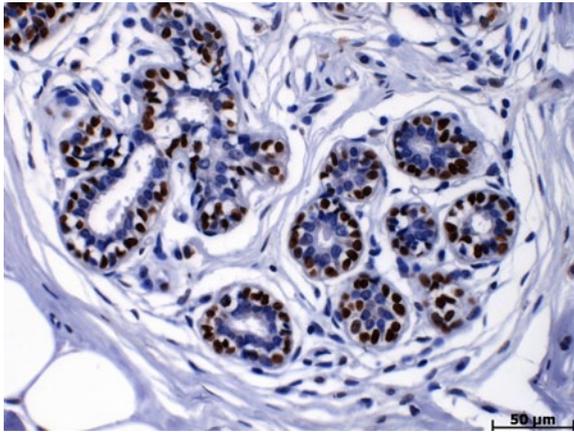
Die zweite wichtige radiologische Untersuchungsmethode stellt die Sonographie dar. Das normale Mammgewebe ist durch einen inhomogenen Aufbau aus hyperreflektivem Stützgewebe mit darin eingeschlossenen, hyporeflektiven Fettgewebsinseln und iso- bis hyporeflektiven Lobuli gekennzeichnet. Im Bereich der Kutis findet sich ein schallkopfnahes, hyperreflektives Band. Die Milchgänge, insbesondere die retromamillären, stellen sich als echoarme Bänder von bis zu 3 mm Durchmesser dar. Das oberflächliche Blatt der Fascia superficialis, die sog. Cooper-Ligamente, das tiefe Blatt der Fascia superficialis als hintere Begrenzung des Drüsenkörperparenchyms und auch die Pektoralismuskulatur inklusive der Pektoralisfaszie und das präpektorale Fettgewebe lassen sich sonographisch darstellen. Im Gegensatz zur Mammographie ist die Sensitivität der Mammasonographie mit der Dichte des Brustdrüsengewebes korreliert.

Die Sensitivität der MR-Mammographie wird weniger durch die Dichte des Drüsengewebes bestimmt. Die Kontrastmittelaufnahme der Brust schwankt in Abhängigkeit von der hormonellen Stimulation. Das Ausmaß der Signalanreicherungen scheint in der 2. Zyklushälfte am geringsten zu sein [72].

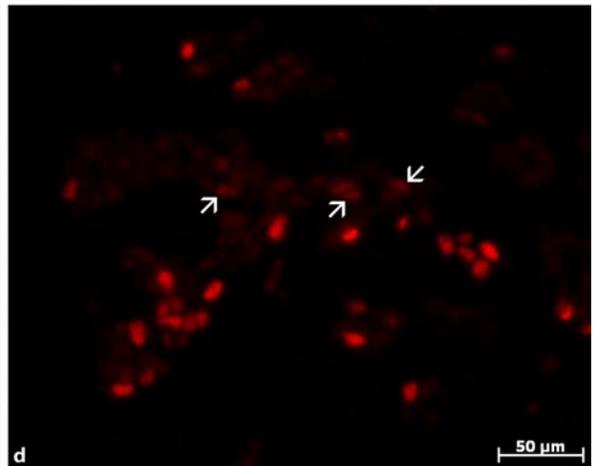
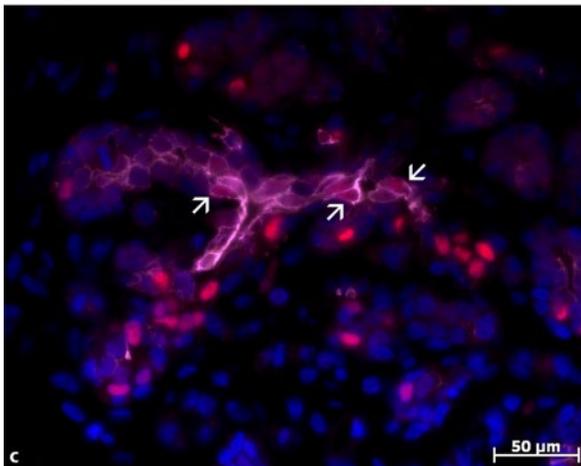
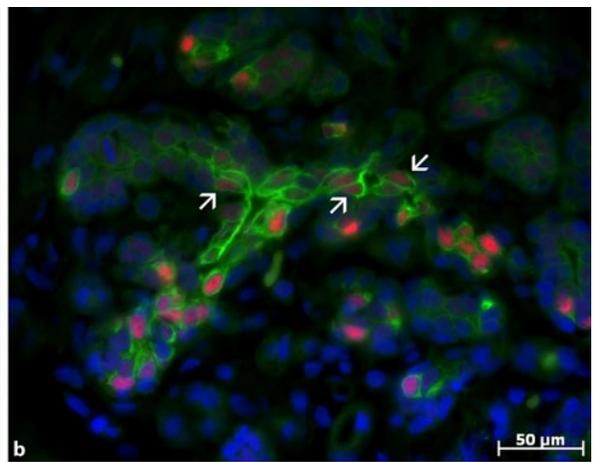
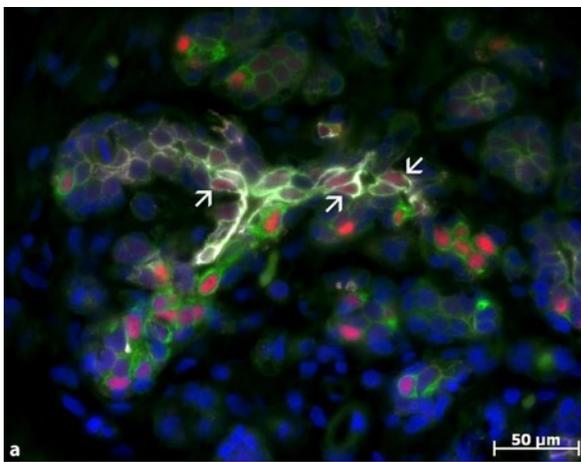
## Immunhistochemie

Eine Reihe von diagnostisch wichtigen Markern lässt sich im normalen Mammgewebe beobachten. Es handelt sich einerseits um die Keratine 7, 8 und 18, die in der Mamma als Marker der glandulären Differenzierung benutzt werden können. Sie finden sich ausschließlich im luminalen Epithel und werden auch als luminal Keratine bezeichnet. Dem stehen die basalen hochmolekularen K5, 14 und 17 gegenüber, die Marker von Progenitorzellen und Zellen der frühen glandulären und myoepithelialen Differenzierung darstellen. Die basalen Keratine lassen sich im Gegensatz zu anderen Drüsen (Prostata, Speicheldrüsen) somit im basalen als auch im luminalen Epithel nachweisen. So zeigt das unreife luminal Epithel der Milchgänge typischerweise eine starke K5/14-Expression (siehe Ausführungen oben und Abb. 1.8), zumeist mit Koexpression von K7/K8/K18. Ein gleiches Muster findet sich in den terminalen Gangsegmenten (sowohl extra- als intralobulär). Das Drüsenepithel der Läppchen der ruhenden Mamma („resting breast“) zeigt dagegen ein sehr stark wechselndes Bild – selbst innerhalb einer Einzeldrüse – mit starker Expression von basalen Keratinen (K5/14 mit Koexpression von K7/K8/K18) in unreifen Läppchen sowie ausschließlicher Expression von glandulären Keratinen 7/K8/K18 in reifen Läppchen (Abb. 1.5).

Diagnostisch wichtige myoepitheliale Marker sind CD10, SMA, SMMHC und Calponin. Die myoepithelialen Zellen koexprimieren p63 (Abb. 1.7) und K5/14. Eine Basalmembran mit Positivität für Kollagen IV und Laminin stellt die Verbindung zum angrenzenden Stroma her. Diese Struktur unterliegt wahrscheinlich einer konstanten Umbildung durch myoepitheliale Zellen als auch durch Stromazellen [28, 54, 69, 70].



**Abb. 1.7** Normales Läppchen: p63-Immunhistochemie mit Darstellung der myoepithelialen Zellen. Beachte, dass p63 nicht in glandulär differenzierten Zellen exprimiert wird



**Abb. 1.8a-d** ER-Expression in normalen Läppchen. Trippel-Immunfluoreszenz für K5 (violett), K8/18 (grün) und ER (rot). Eine schwache ER-Expression ist bereits in einigen intermediären glandulären Zellen zu beobachten (*Pfeile*), eine starke Expression im überwiegenden Teil der differenzierten glandulären Zellen (s. auch Abb. 1.4)

## Östrogenrezeptoren (ER)

ER werden im Laufe der glandulären Differenzierung exprimiert (Abb. 1.8) [15]. Die meisten Effekte des Östrogens werden durch Kernproteine vermittelt [74]. Derzeit werden zwei ER unterschieden: ER-alpha [42] und ER-beta [57].

Im Mammagewebe konnten beide Rezeptortypen in den Drüsenepithelien der Läppchen und der Gänge sowie auch in Stromazellen nachgewiesen werden [77].

Zwei Reaktionen auf Östrogen lassen sich unterscheiden:

- eine direkte Wirkung auf ER-alpha-exprimierende Zellen, die in einer Induktion des PR und in einer Differenzierung des Epithels bestehen;
- eine indirekte mitogene Wirkung über die Bildung von parakrin aktiven Wachstumsfaktoren [99].

Proliferierende Epithelzellen enthalten gewöhnlich weder ER-alpha noch ER-beta [22, 85]. So nimmt man heute an, dass im normalen Brustdrüsengewebe ER-positive Zellen Sensoren zirkulierender Östrogene darstellen, während proliferierende Zellen die Effektorzellen einer östrogenvermittelten parakrinen Wachstumsstimulation sind [44]. Zur Expression und Wirkung der ER siehe auch folgende Literatur [22, 62, 83, 87, 89].

## Embryologie und Brustdrüsenentwicklung

In der Embryonalphase lassen sich zwei wichtige Stadien herausheben.

1. Das hügel- und knospenförmige Stadium (bei 13–22 mm Scheitel/Steiß-Länge) mit einer Kondensation des subepithelialen Mesenchyms sowie Infiltration und Proliferation durch solide Epithelstränge in das Mesenchym.
2. Die Ausbildung von Einzelanlagen mit einer symmetrischen und asymmetrischen Ramifikation und Proliferation der epithelialen als auch der mesenchymalen Strukturen und Ausbildung von primitiven Drüsen. Hierzu gehört auch eine zunehmende Kanalisierung der trabekulären Knospen und Ausdifferenzierung eines Drüsenepithels und eines Myoepithels mit angrenzender Basalmembran.

Die eigentliche Entwicklung der weiblichen Mamma erfolgt zum Zeitpunkt der Menarche und Pubertät durch

- gesteigertes Längenwachstum der Gänge,
- vermehrte Bildung von adventitiellen Sprossungen am Gangsystem,

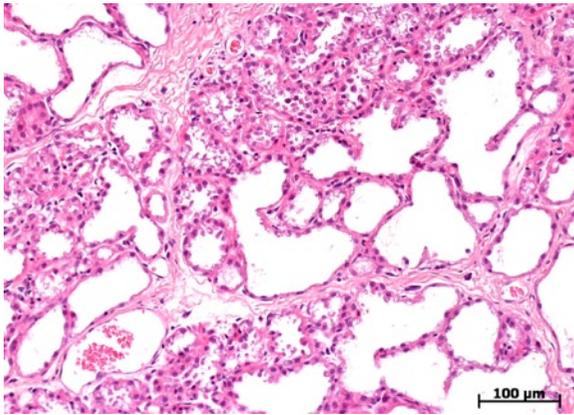
- Ausbildung multipler Knospen und knollenförmiger Entsprössen an den terminalen Gangsegmenten als Anlage der späteren Drüsenläppchen,
- Wachstum des gesamten Drüsenkörpers unter Ausbildung des Mantelgewebes sowie des fibrösen interlobulären Bindegewebes.

## Schwangerschaft und Laktation

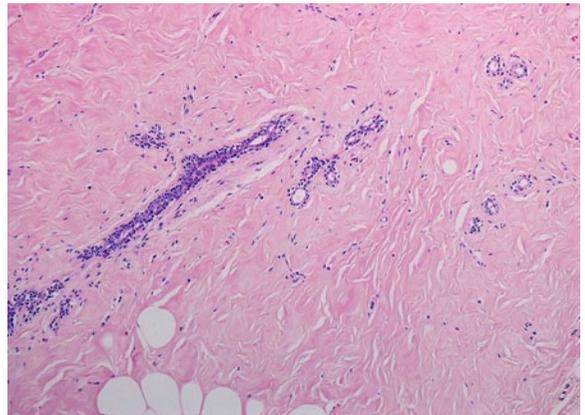
In Schwangerschaft und Laktation unterliegt die Drüse einer Reihe von hormonellen Einflüssen mit einer starken Zunahme der Drüsenläppchen. Die Drüsenzellen werden dabei terminal zu sekretorischen Zellen differenziert. Diese kennzeichnet eine zunehmende zytoplasmatische Vakuolisierung und prominente Nukleolen [9], während die Myoepithelien abflachen (Abb. 1.9). Der Prozess wird vor allem von Östrogen, Progesteron, Plazentahormonen, HCS, Prolaktin und Glukokortikoide gesteuert [7, 24, 27, 55]. Die Proliferationsaktivität ist am ausgeprägtesten in den ersten 20 Schwangerschaftswochen, während die funktionelle Differenzierung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft stattfindet [14]. Interessanterweise nimmt mit der Differenzierung die Zahl der K5/14-positiven zugunsten K8/18-positiver Zellen ab [16, 17]. Nach dem Abstillen kommt es mit Abfall der Hormone zu einer Involution. Die Drüsenepithelien gehen zugrunde und werden durch ein unreifes Brustdrüsenepithel ersetzt. Wir glauben, dass bei diesem Prozess möglicherweise Zellen der terminalen Gangsegmente eine Rolle spielen [15].

## Postmenopausale Involution

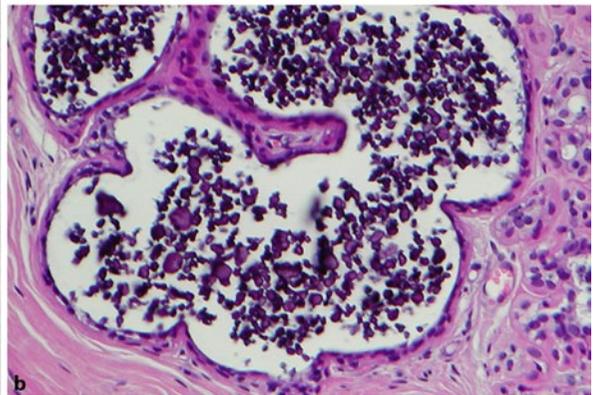
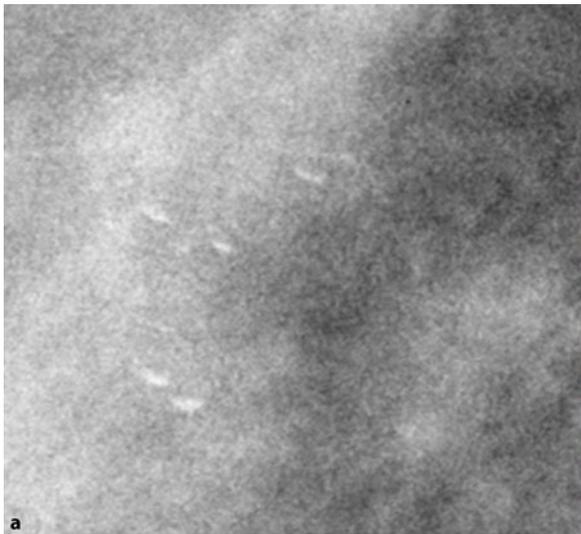
Nach der Menopause kommt es zu einer Involution des Parenchyms und des Bindegewebes [50, 80]. Die postmenopausale Atrophie erfolgt unregelmäßig mit Persistenz von normalen oder sogar hyperplastischen Drüsen. Die entscheidende Veränderung ist die Reduktion des lobulären Parenchyms (Abb. 1.10). Die Zahl der Läppchen wird reduziert auf ein Drittel der Zahl im reproduktiven Alter [46], während das Gangsystem überwiegend erhalten bleibt. Die Läppchen können schließlich durch Bindegewebe ersetzt werden [16, 50, 99]. Hierbei kommt es sehr häufig auch zu einer massiven Verbreiterung der Basalmembranen, die die ursprünglichen duktilären Strukturen umgeben und somit die Drüsenumrisse noch erkennen lassen (s. Abb. 1.10). Auch das Bindegewebe nimmt erheblich zu und wird durch Fettgewebe ersetzt.



**Abb. 1.9** Laktierende Mamma mit vergrößerten Läppchen, die durch ein sezernierendes Drüsenepithel ausgekleidet sind



**Abb. 1.10** Involution des Parenchyms im Alter mit zunehmender Hyalinose



**Abb. 1.11a,b** Sogenannte Mikroverkalkungen vom Teetassentyp. **a** Die zahlreichen kleinen Kalkpartikel sind mammographisch nicht einzeln darstellbar. **b** Histologisch findet sich der Kalk als Sediment in den Zysten

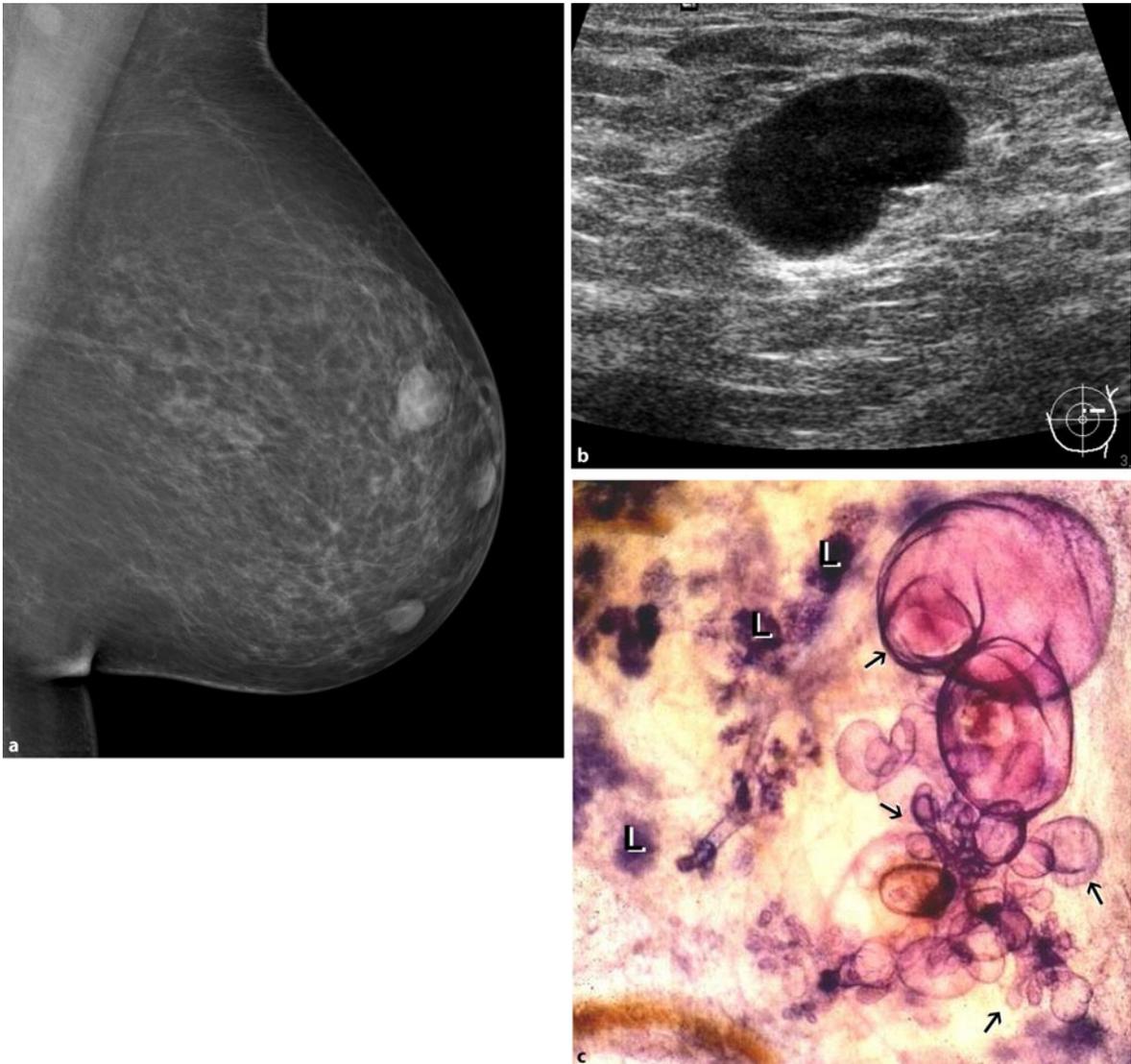
## Fibrozystische Mastopathie

*Synonyme:* Zystische oder fibrozystische Erkrankung, chronische zystische Mastitis, Mazoplasie, fibröse Mastopathie, Fibroadenosis cystica, Reclus-Erkrankung sowie „mammary dysplasia“, „fibrocystic change“ in der angloamerikanischen Literatur

**Definition.** Die fibrozystische Mastopathie ist gekennzeichnet durch zystische Transformationen der terminalen duktulolobulären Einheiten. Sie stellt für sich kein wesentliches Krebsrisiko dar [64].

**Epidemiologie und Klinik.** Die fibrozystische Mastopathie ist mit etwa 50% bei Frauen jenseits des 30. Lebensjahres ein häufiger Befund [10, 30, 33, 36, 51, 64, 88]. Die Patientinnen bemerken ein Anschwellen des Brustdrüsengewebes mit multiplen Knoten und palpable Zysten. Weiterhin können Schmerzen, insbesondere plötzliche Schmerzempfindlichkeit bei Zystenruptur, auftreten [37, 56, 112]. Mit Einsetzen der Menopause kann es zu einem Nachlassen der Symptome kommen.

**Radiologie.** Mammographisch manifestieren sich beidseitige fibrozystische Veränderungen als noduläre



**Abb. 1.12a–c** Solitäre Zysten in der Mammographie. **a** Mammographisch lassen sich Zysten nicht von tumorbedingten Herdbefunden unterscheiden. **b** Im Ultraschall stellt sich eine Zyste als gut begrenzt-

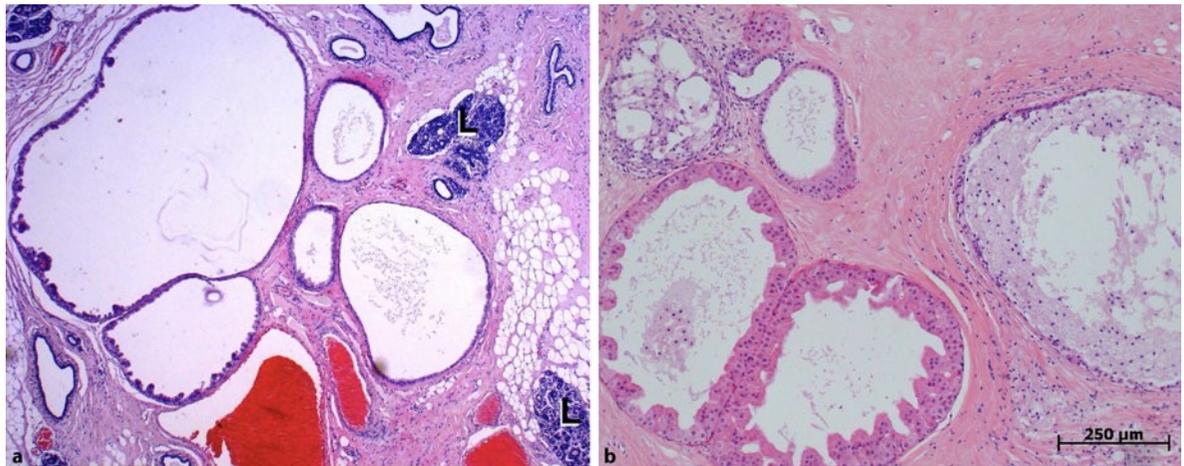
ter, echofreier Herd mit dorsaler Schallverstärkung dar. **c** Histologisch zeigen sich klusterartige zystische Aufreibungen von Duktuli und Läppchen im Vergleich zu normalen Läppchen (L)

Herdbefunde, die sich nicht von soliden Herdbefunden unterscheiden (s. Abb. 1.12a–d). Mikrokalzifikationen können punktförmig oder amorph, rund oder granulär sein oder das klassische Teetassenphänomen aufweisen (Abb. 1.11).

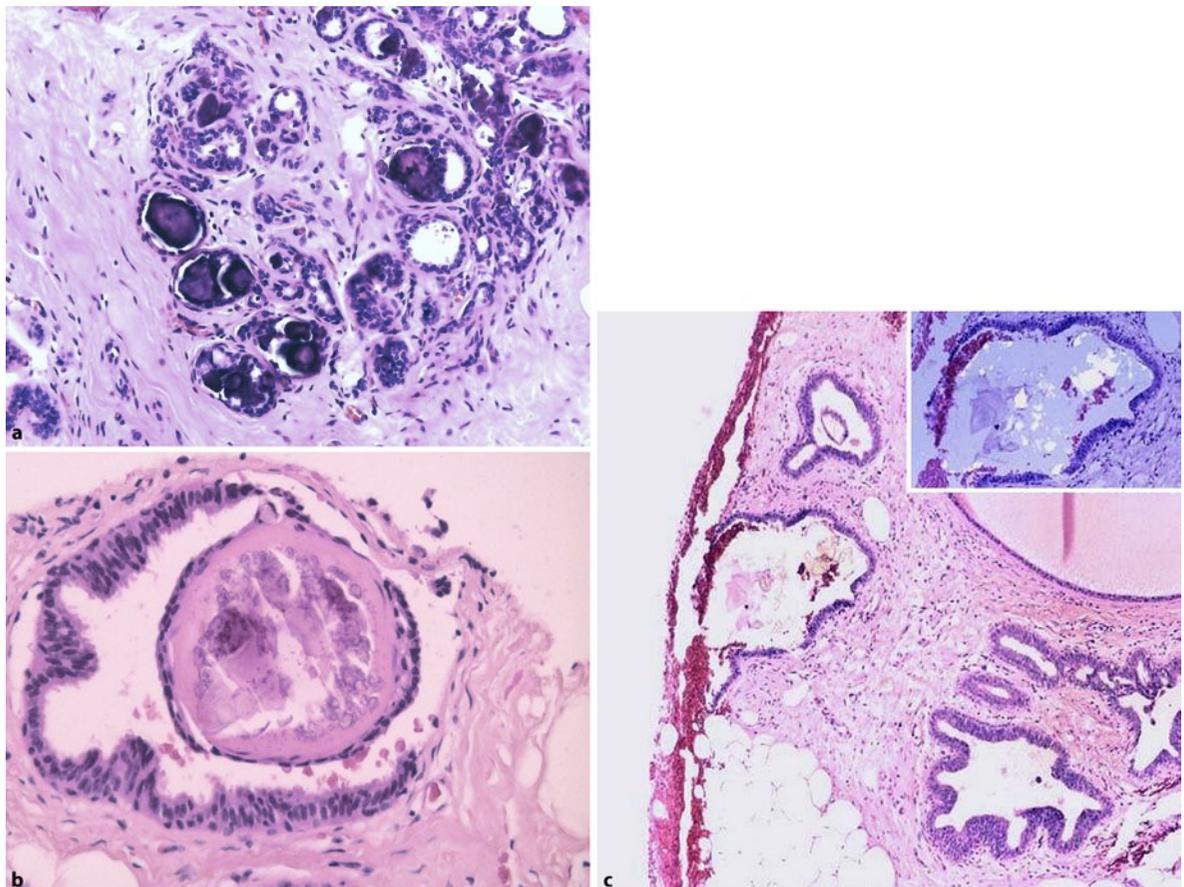
Im Ultraschall erscheinen Zysten als gut begrenzte, echofreie Herde mit dorsaler Schallverstärkung (Abb. 1.12). Blutungen, erhöhter Proteinanteil und Zelldebris in der Zystenflüssigkeit durch Entzündungen sowie intraluminale Proliferationen können ein Binnenecho verursachen. Aufgrund der sicheren Aussagekraft des Ultra-

schalls wird die Magnetresonanztomographie in der Diagnostik von Zysten nicht angewandt.

**Morphologie.** Makroskopisch ist die Schnittfläche der fibrozystischen Mastopathie charakterisiert durch fibröses Gewebe mit Zysten unterschiedlicher Größe, die teilweise mit einer gelblichen bis dunkelbraunen Flüssigkeit angefüllt sind. Mikroskopisch beobachtet man lobulär gegliederte Zysten („Mikrozysten“ bis zu 1–2 mm), gewöhnlich von einem kubischen oder typischen apokrinen Epithel mit außen liegendem My-



**Abb. 1.13a,b** Fibrozystische Veränderungen im histologischen Bild. **a** Zystisch erweiterte Duktuli; **b** Mikrozysten mit apokriner Metaplasie



**Abb. 1.14a-c** Psammomatöser Mikrokalk. **a** Vom Kalziumphosphattyp; **b** vom Typ des „ossifizierenden“ Kalziumphosphats, es handelt sich um globuläre subepitheliale Membranablagerungen

mit Kalziumphosphatkalk; **c** Kalziumoxalat (Weddelit) im HE-Bild. *Inset:* Polarisationsoptische Aufnahme

oepithel ausgekleidet (Abb. 1.13). Bei größeren Zysten sind Drüsenepithel und Myoepithel abgeflacht [1]. Tensionszysten sind große apokrine Zysten, deren Sekret unter Druck steht und oft mit Ruptur und sekundärer reaktiver Entzündung einhergeht [6]. Das Epithel ist hochgradig abgeflacht und atrophisch. Das entzündliche Infiltrat enthält segmentkernige Neutrophile oder aber Schaumzellen, Lymphozyten und Plasmazellen, gelegentlich mit Fremdkörperriesenzellen. Apokrine Zellen besitzen reichlich eosinophil-granuläres Zytoplasma und große Kerne mit prominenten Nukleolen. Häufig finden sich apikal apokrine Snouts. Diese Zellen können mikropapilläre oder sogar kribriiforme Proliferationen aufweisen.

Das ausgeprägte fibröse Stroma der fibrozystischen Mastopathie zeigt Hyalinisierungen von unterschiedlicher Intensität. Häufig lässt sich in den Drüsenlumina Mikrokalk beobachten. Dieser besteht entweder aus Kalziumphosphat (Abb. 1.14a,b) oder Kalziumoxalat (Weddelit) (Abb. 1.14c). Kalziumphosphat ist nicht dop-

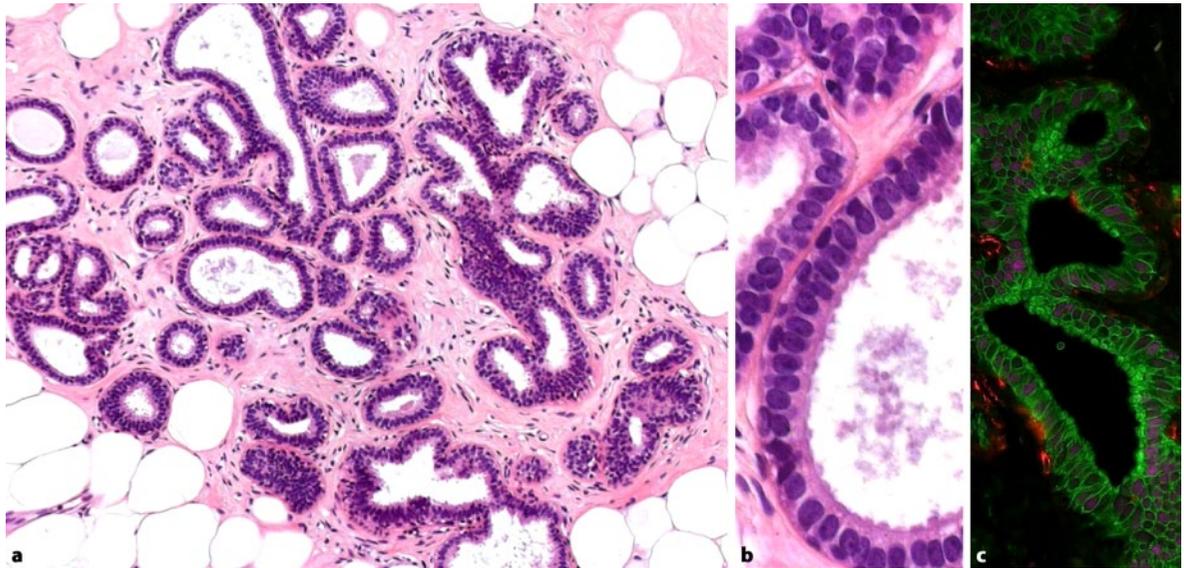
pelbrechend, stark hämatoxyphil und rund bis ovoid. Es lässt sich mammographisch ab Größen von etwa 100 µm auch als Einzelverkalkung nachweisen. Durch Überlagerung von Mikrokalkpartikeln können auch kleinere Einzelverkalkungen radiologisch detektierbar werden. Kalziumoxalat wird seltener beobachtet und bildet ein helles, unregelmäßiges Sekret, das in HE-Färbungen leicht übersehen wird. Diese Verkalkungen stellen angulierte, doppelbrechende Kristalle dar, die durch Polarisation gut nachweisbar sind (s. Abb. 1.14c) [41].

**Interpretation der MIB.** Biopsien, in denen die oben aufgeführten Läsionen enthalten sind, werden in aller Regel als B2 klassifiziert.

**Differentialdiagnose.** Die fibrozystische Mastopathie ist von der periduktalen Mastitis als Resultat einer chronischen Entzündung des Gangsystems, insbesondere der großen Ausführungsgänge, abzugrenzen. Die wichtigsten Kriterien sind in Tab. 1.2 zusammengefasst.

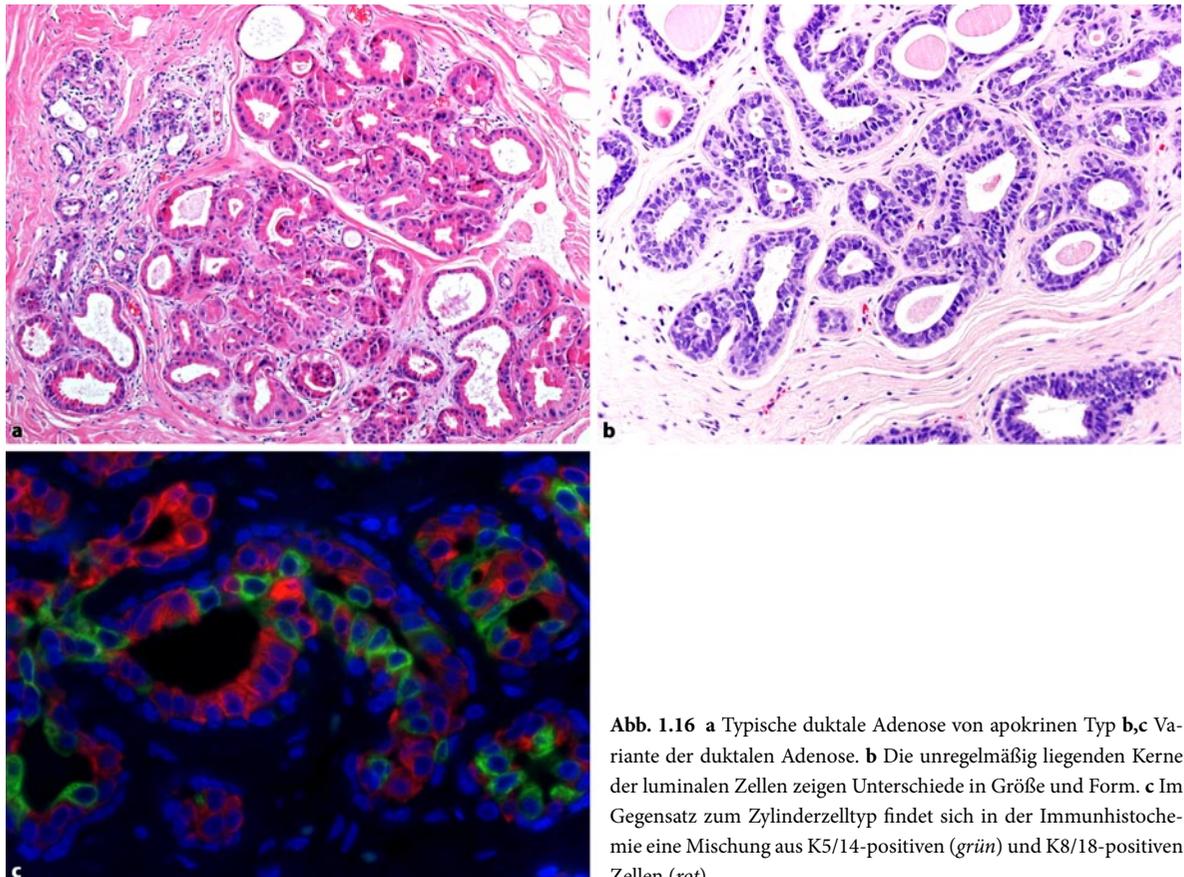
**Tabelle 1.2** Differentialdiagnose der fibrozystischen Mastopathie und der periduktalen Mastitis

	Fibrozystische Mastopathie	Periduktale Mastitis
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– TDLE mit lobulär angeordneten Mikrozysten,</li> <li>– später Ausbildung von größerer Zysten durch Konfluenz der kleinen Zysten,</li> <li>– reaktiv-entzündliche Reaktion nur bei Zystenruptur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Im Bereich der großen Ausführungsgänge Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen teilweise granulomatöse Reaktion mit Riesenzellen,</li> <li>– später zunehmende Fibrose und Hyalinose mit zystischer Dilatation der Gänge,</li> <li>– eventuell Obliteration des Ganglumens durch fibröses Gewebe,</li> <li>– Kalzifikation der Gangwände</li> </ul>
Epitheliale Zusammensetzung	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Typische apokrine Metaplasie mit abgeflachtem Epithel bei zunehmender Zystengröße,</li> <li>– an der Außenseite meist abgeflachtes Myoepithel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Normales Gangepithel oder</li> <li>– Zerstörung des Epithels durch den Entzündungsprozess,</li> <li>– keine apokrine Metaplasie</li> </ul>
Klinik und Radiologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Spannungsgefühl und teilweise auch Schmerzempfindlichkeit, kein Mamillenausfluss,</li> <li>– betrifft die Peripherie des Parenchyms,</li> <li>– nodulärer Umbau des Brustdrüsenorgans, gelegentlich auch lokalisierte Herdbefunde,</li> <li>– Zysten zeigen sich mammographisch als runde und ovale Herdbefunde,</li> <li>– typischer Ultraschall mit echofreiem Raum und dorsaler Schallverstärkung, Kalzifikationen (Teetassenphänomen!)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mamillenausfluss,</li> <li>– Entzündungsprozess betrifft eine oder mehrere Einzeldrüsen mit Bevorzugung zentraler Regionen,</li> <li>– bei zunehmender Fibrose Inversion der Mamille und Herdbildung, tubuläre retroareoläre Strukturen, -segmentale Anordnung stilettförmiger Verkalkungen, auf die Mamille zulaufend,</li> <li>– im Ultraschall: dilatierte subareoläre Gänge, echofreier Inhalt,</li> <li>– bei Zelldebris Binnenecho in den Ganglumina</li> </ul>



**Abb. 1.15a-c** Duktale Adenose vom Kolumnarzelltyp. **a** Die schwache Vergrößerung zeigt deutlich die Hyperplasie und Hypertrophie des betroffenen Läppchens. **b** In der stärkeren Vergrößerung fallen die gleichförmig ovalen-dunklen Kerne auf, die für

diese Form der DA charakteristisch sind. **c** Fehlende immunhistochemische Expression von K8/18 im luminalen Epithel (*grün*) und K14 im Myoepithel (*rot*)



**Abb. 1.16 a** Typische duktale Adenose von apokrinen Typ **b,c** Variante der duktalen Adenose. **b** Die unregelmäßig liegenden Kerne der luminalen Zellen zeigen Unterschiede in Größe und Form. **c** Im Gegensatz zum Zylinderzelltyp findet sich in der Immunhistochemie eine Mischung aus K5/14-positiven (*grün*) und K8/18-positiven Zellen (*rot*)

Darüber hinaus sind Läsionen wie die zystisch-sekretorische Hyperplasie und mukozelenartige Läsion zu bedenken (s. unten).

### Seltene assoziierte Läsionen

Hierzu gehören eine Reihe von epithelialen Läsionen und einige stromale Alterationen, die nach derzeitigem Kenntnisstand benigne sind und kein erhöhtes Krebsrisiko haben. Sie werden überwiegend als „Variationen der normalen Entwicklung und Involution des Brustdrüsengewebes“ („aberration of normal development and involution“, ANDI) [48] interpretiert.

### Epitheliale Läsionen

#### Duktale Adenose („blunt duct adenosis“)

Der Begriff „blunt duct adenosis“ (duktale Adenose) geht auf Foote u. Stewart [35] zurück und ist später ausführlich von Azzopardi beschrieben worden [6]. Es handelt sich um eine Hyperplasie und Hypertrophie von Läppchen, häufig assoziiert mit einer Kolumnarzellmetaplasie/hyperplasie oder apokrinen Metaplasie.

Die Makroskopie ist uncharakteristisch. Mikroskopisch sieht man eine Auskleidung der Duktuli durch monomorphe, überwiegend zylindrische Zellen ohne Atypien (Abb. 1.15a). Diese Veränderungen wurden auch als Kolumnarzellveränderungen ohne Atypien beschrieben [37, 38, 73]. Die Zellen sind zumeist zylindrisch, können aber auch kubisch sein und besitzen ovale, mit Hämatoxylin gut angefärbte, gleichförmige Kerne ohne Nukleoli (Abb. 1.15b). Apikal zeigen sie häufig apokrine Snouts. Die Kalzifikationen stellen Kalziumphosphat vom sekretorischen bzw. vom ossifizierenden Typ dar und werden entsprechend häufig in Screening-Stanzen nachgewiesen [49]. Immunhistochemisch zeigen diese Drüsenzellen eine K5/14-Negativität (Abb. 1.15c) und eine ER-Positivität. Das monotone Zellwachstum und erste molekulare Daten sprechen für einen klonalen Prozess. Die „European Working Group of Breast Screening Pathology“ hat empfohlen, diese Läsionen als Kategorie B2 einzuordnen. Die Veränderungen sind häufig multifokal entwickelt und können sich auf das duktal-lobuläre System ausdehnen. Obwohl Azzopardi [6] in seinem Buch ausdrücklich darauf hinwies, dass die BDA Unterschiede in ihrer epithelialen Auskleidung aufweisen kann, wird in den meisten Textbüchern hieraus nicht weiter eingegangen. Wir schließen unter der duktaalen Adenose ebenfalls die beiden folgenden Formen mit ein:

- duktale Adenose, apokriner Typ, bei der das Drüsenepithel eine apokrine Metaplasie aufweist. Wir beschränken die apokrine Blunt-duct-Adenose (Abb. 1.16a) auf solche Formen, bei denen eine streng organoide, lobuläre Vergrößerung vorliegt. Apokrine Metaplasien sind GCDF15- und Androgenrezeptorpositiv und K5/14-negativ.
- duktale Adenose mit K5/14-positiven luminalen Zellen (Abb. 1.16): In der Lupe sind die vergrößerten Läppchen leicht zu erkennen. Die Duktuli sind vergrößert und enthalten eine hypertrophe glandulär-myoeitheliale Zellschicht. Die luminalen Zellen zeigen geringe bis mäßige Unterschiede in Größe und Form (Abb. 1.16b). Die Kerne sind gewöhnlich oval und haben ein fein granuläres Chromatin. Nukleoli können vorhanden sein, sind aber in aller Regel unauffällig. Leichte Form der epithelialen Hyperplasie mit mikropapillären Wachstum sind gelegentlich nachweisbar. Die myoeitheliale Zellschicht kann prominent sein. Bei leichter zystischer Transformation der Duktuli wird auch der Begriff mikrozystische Adenose benutzt.

### Lobuläre Sekretion

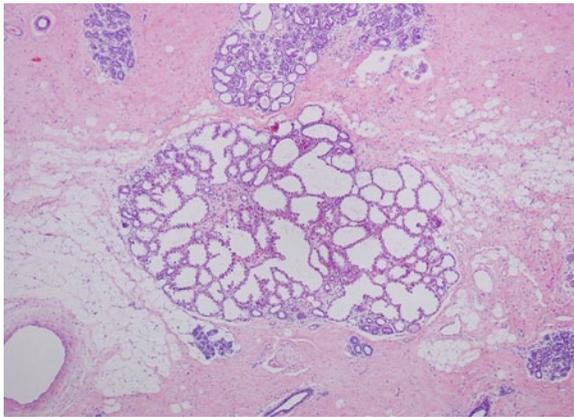
Unabhängig von Gravidität und Laktation kommen gelegentlich fokale auf ein oder einzelne Läppchen begrenzte sekretorische Transformationen vor, die mit einer Laktation vergleichbar sind (Abb. 1.17). Derartige Veränderungen können bei medikamentös induzierter Hyperprolaktinämie gelegentlich nachgewiesen werden. Histologisch sind die Läppchen leicht vergrößert und besitzen ein vakuolisierendes Epithel. Die Kerne können leichte Atypien aufweisen [68, 91].

### Klarzellmetaplasie

Hierunter versteht man relativ selten vorkommende, wasserhelle Transformationen des Drüsenepithels, die zumeist auf ein oder wenige Läppchen begrenzt sind. Das Zytoplasma der Zellen ist hell oder fein granulär [11]. Elektronenmikroskopisch handelt es sich hierbei um ein vakuolisierendes Zytoplasma, das kein Glykogen enthält.

### Myoeitheliale Hyperplasie (Myoeitheliose)

Myoeitheliale Hyperplasien können gelegentlich in einzelnen Läppchen eines sonst normalen Drüsengewebes



**Abb. 1.17** Lobuläre Sekretion. Mikrozystische Auftreibung der Duktuli mit Auskleidung durch sekretorische Zellen

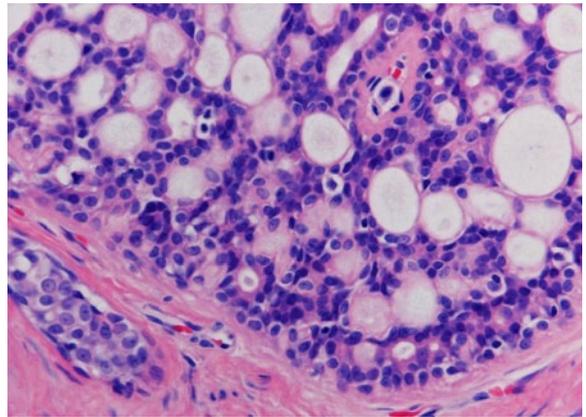
nachgewiesen werden. Die lobuläre Architektur ist erhalten mit einer Hyperplasie myoepithelialer Zellen, die normale oder duktiläre Strukturen umgeben.

### Kollagene Sphärulose

Sie ist selten und findet sich als mikroskopischer Befund in normalem Brustdrüsengewebe sowie häufig in Assoziation mit anderen benignen proliferativen Veränderungen wie z. B. der sklerosierenden Adenose, radiären Narben (Abb. 1.18) und duktilen Papillomen [16, 23, 43, 98]. Die ausgeweiteten Drüsenstrukturen zeigen eine Proliferation von basaloiden Zellen mit sekundären Pseudolumina, die angefüllt sind mit azellulären, eosinophilen, hyalinen und gelegentlich auch fibrillärem Material [23, 43, 66, 71, 82]. In Letzteren findet sich basalmembranähnliches Material, das Kollagen IV und Laminin enthält [98]. Die globulären Strukturen sind alzanophil und/oder PAS-positiv. Die sie umgebenden Zellen zeigen eine myoepitheliale Differenzierung (K5/14/17+ und SMA+) (Abb. 1.18b). Darüber hinaus lassen sich glanduläre Differenzierungen (K7/8/18+) nachweisen. Clement und Mitarbeiter [23] haben auf die Ähnlichkeit zu den adenoid-zystischen Karzinomen hingewiesen. Atypische epitheliale Proliferationen in kollagenen Sphärulosen sind selten [86].

### Mukozelenartige Läsionen

Mukozelenartige Läsionen sind multizystische Herdbefunde, die sich mammographisch als multinodulärer

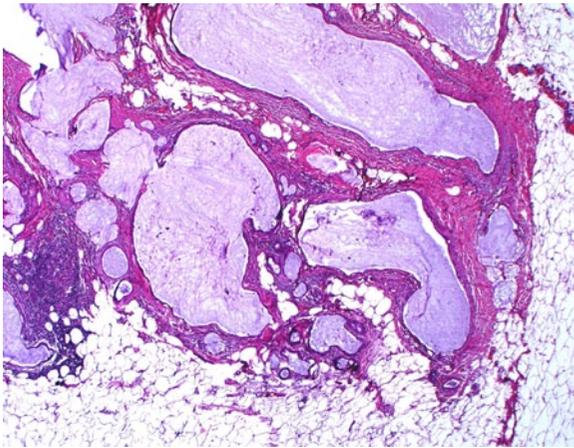


**Abb. 1.18** Kollagene Sphärulose. Proliferation von basaloiden Zellen mit zahlreichen sekundären Lumina, die ringförmiges oder globuläres basalmembranähnliches, eosinophiles Material enthalten

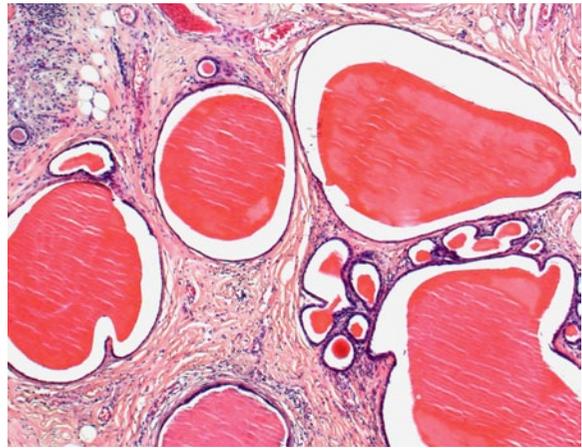
Herdbefund mit oder ohne Mikrokalzifikationen (teilweise mit Teetassen-Phänomen) manifestieren. Makroskopisch kann die Läsion ein muzinöses Karzinom imitieren. Mikroskopisch sieht man Zystenkonglomerate, die mit Muzin angefüllt und durch kollagenes Bindegewebe voneinander getrennt sind (Abb. 1.19). Die Zysten enthalten in aller Regel ein flaches bis kubisches Drüsenepithel und flaches Myoepithel. Häufig findet man bei diesen Läsionen eine Extrusion von Muzin in das angrenzende Gewebe [21] mit einer lymphoplasmazellulären oder histiozytären entzündlichen Reaktion. Da mukozelenartige Läsionen nicht selten atypische duktilale Hyperplasien zeigen und in etwa 25% mit einem invasiven Karzinom assoziiert sind, müssen diese Läsionen sorgfältig aufgearbeitet und untersucht werden [20]. Aus diesem Grund wird eine komplette Exzision empfohlen. Die Läsion ist in der MIB als B3 zu kategorisieren.

### Zystisch-sekretorische Hyperplasie

Diese Läsion imponiert mammographisch ebenfalls als multinoduläre zystische Architekturstörung oder Herdbefund. Makroskopisch findet man ein Konglomerat von Zysten, die angefüllt sind mit einem kolloidartigen Sekret, das eine auffallende Ähnlichkeit zum Kolloid der Schilddrüse aufweist (Abb. 1.20). Von Bedeutung ist, dass es in diesen Läsionen fokal zu einer neoplastischen Transformation mit Ausbildung eines atypischen Epithels kommen kann. Diese Läsionen sollten in der MIB als B3 kategorisiert und eine Exzision angestrebt werden.



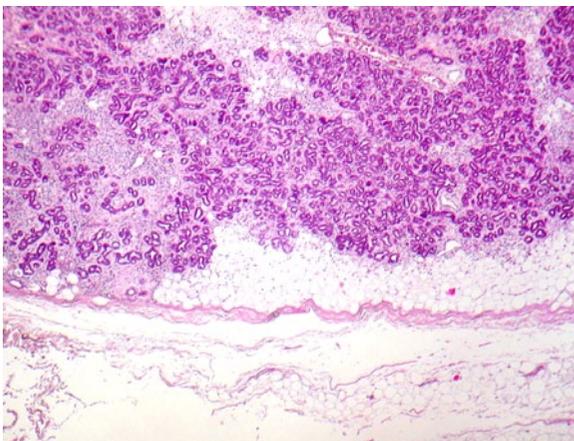
**Abb. 1.19** Mukozelenartige Läsion: Mit Muzin angefüllte Zysten, die durch kollagenes Bindegewebe voneinander getrennt sind; Extrusion von Muzin in anliegendes Stroma ist charakteristisch



**Abb. 1.20** Zystisch-sekretorische Hyperplasie. Konglomerat von Zysten, die angefüllt sind mit einem kolloidartigen Sekret

### Hamartom

Hamartome sind makroskopisch relativ gut umschriebene, nicht gekapselte Herdbefunde, die ein normales Parenchym und häufig ein fibrosiertes Stroma enthalten (Abb. 1.21) [34, 61]. Der organoide Aufbau des Parenchyms ist mikroskopisch leicht erkennbar. Das Stroma kann hyalinisiert sein und zu einer Distorsion des duktal-lobulären Parenchyms führen. Zystische und apokrine Veränderungen sowie duktale Hyperplasien werden beobachtet [34]. Die pseudoangiomatöse Hyperplasie kann bei Hamartomen ausgeprägt sein. Darüber hinaus können glatt-muskuläre und Knorpeldifferenzierungen vorkommen [75].



**Abb. 1.21** Hamartom. Das meist fibrosierte Parenchym zeigt typischerweise eine scharfe Grenze zum anliegenden Parenchym

### Gynäkomastieartige Läsionen

Diese Veränderungen sind in der weiblichen Brustdrüse selten. Sie entsprechen den gleichnamigen Veränderungen der männlichen Brust und manifestieren sich klinisch als palpable und mammographisch erkennbare Herdbefunde [53, 56, 93]. Das Alter der Patientinnen liegt zwischen 19 und 60 Jahren mit einem Durchschnitt von 40,7 Jahren.

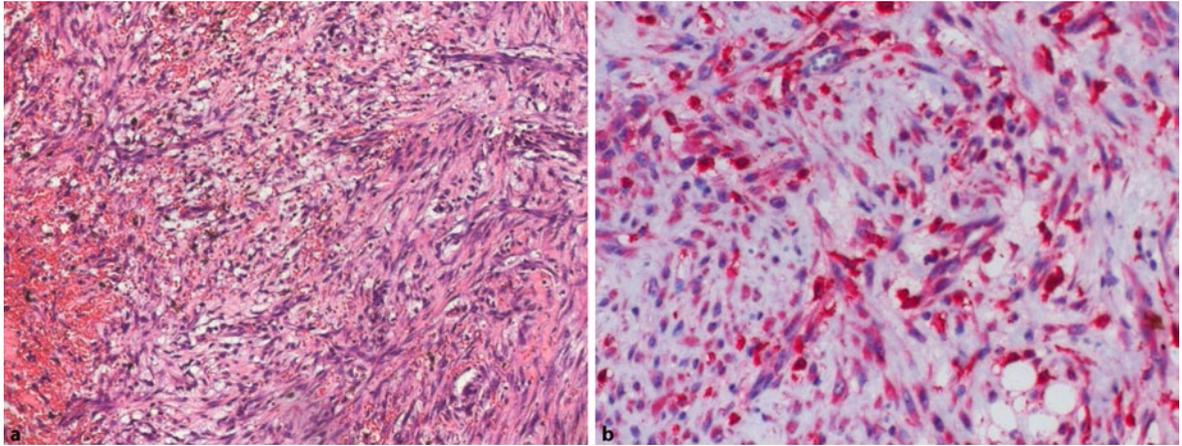
### Mesenchymale Läsionen

#### Stromariesenzellen

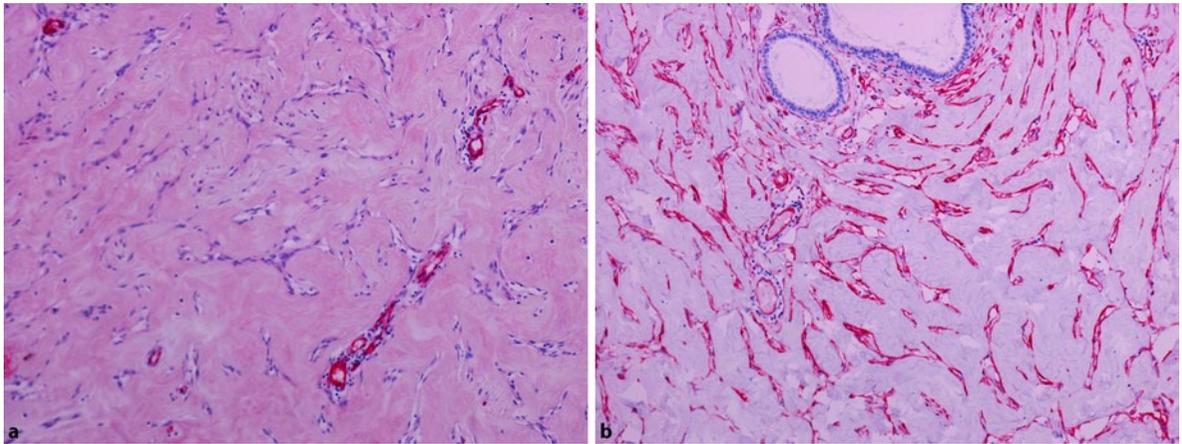
In ansonsten normalem Brustdrüsengewebe werden gelegentlich Riesenzellen mit zufälliger Anordnung im Stroma beobachtet. Sie besitzen mehrere Zellkerne, die in Größe und Form variieren können, und ein zumeist schmales Zytoplasma, das Vimentin-positiv ist. Dieser Befund wird als degenerativ interpretiert. Seine Kenntnis ist wichtig, um die Fehldiagnose eines mesenchymalen Tumors zu vermeiden.

#### Reaktive Spindelzellknoten

Es handelt sich um kleine Läsionen, die nach Core-Biopsien und stereotaktischen Vakuumbiopsien entstehen können. Sie stellen eine Proliferation von Spindelzellen in einem myxoid-ödematösen Stroma mit nur spärlicher Kollagenbildung und dünnwandigen Blutgefäßen dar



**Abb. 1.22a,b** Reaktiver Spindelzellknoten nach vorausgegangener minimal-invasiver Biopsie (MIB). **a** Spindelige Zellen mit randlichen Einblutungen. **b** Die Zellen exprimieren reichlich SMA



**1.23a,b** Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie. Spindelzellen (a) mit Vimentin-Positivität (b)

(Abb. 1.22) [18, 39]. Die Spindelzellen besitzen reichlich Zytoplasma und ovale, elongierte Kerne. Kernatypien und Mitosefiguren können vorkommen. Die Zellen exprimieren Vimentin und SMA. Umschriebene Einblutungen und Siderophagen lassen sich ebenfalls in derartigen Läsionen nachweisen, darüber hinaus zumeist auch eine geringe Entzündungsreaktion. Die Differentialdiagnose umfasst mesenchymale spindelzellige Tumoren.

### Pseudoangiomatöse Stromahyperplasie

Diese eigenartige Läsion besteht aus anastomosierenden, kapillarähnlichen Strukturen, die von spindeligen Zellen ausgekleidet werden und von einem

ausgeprägt hyalinisiertem Bindegewebe umgeben sind (Abb. 1.23); siehe auch Kap. 12.

### Amyloidose

Umschriebene Formen der Amyloidose sind ausgesprochen selten. Sie können Herdbefunde verursachen und somit Neoplasien vortäuschen [19, 32, 58, 64, 67].

Makroskopisch ist das Gewebe ausgesprochen hart und wachstartig. Histologisch imponiert der typische homogene eosinophile Aspekt des Amyloids, das durch eine Kongo-Rot-Färbung und positive Reaktion für Amyloidproteine identifiziert werden kann.

### Interpretation der minimal-invasiven Biopsie (MIB)

Diese Läsionen werden in die B2-Kategorie (sicher benigne) eingeordnet. Die Differentialdiagnose umfasst zystische hypersekretorische Hyperplasien, mukozelenartige Läsionen (s. unten) und die flache epitheliale Atypie (s. Kap. 14).

### Literatur

- Ahmed A (1975) Apocrine metaplasia in cystic hyperplastic mastopathy. *Histochemical and ultrastructural observations.* *J Pathol* 115:211–214
- Anderson C, Ricci Jr A, Pedersen CA, Cartun RW (1991) Immunocytochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in benign stromal lesions of the breast. Evidence for hormonal etiology in pseudoangiomatous hyperplasia of mammary stroma. *Am J Surg Pathol* 15:145–149
- Anderson TJ (1988) Classifying benign breast changes letter.. *Lancet* 1:240–241
- Anderson TJ, Battersby S, King RJ, McPherson K, Going JJ (1989) Oral contraceptive use influences resting breast proliferation. *Hum Pathol* 20:1139–1144
- Anderson TJ, Ferguson DJ, Raab GM (1982) Cell turnover in the “resting” human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. *Brit J Cancer* 46:376–382
- Azzopardi JG (1979) *Problems in breast pathology.* W.B. Saunders, London
- Bailey AJ, Sloane JP, Trickey BS, Ormerod MG (1982) An immunocytochemical study of alpha-lactalbumin in human breast tissue. *J Pathol* 137:13–23
- Baines CJ, Vidmar M, Keown-Eyssen G, Tibshirani R (1997) Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 80:720–724
- Bankfalvi A, Ludwig A, de Hesselde B, Buerger H, Buchwalow IB, Boecker W (2004) Different proliferative activity of the glandular and myoepithelial lineages in benign proliferative and early malignant breast diseases. *Mod Pathol* 17:1051–1061
- Bartow SA, Black WC, Waeckerlin RW, Mettler FA (1982) Fibrocystic disease: a continuing enigma. *Pathol Ann* 17:93–111
- Barwick KW, Kashgarian M, Rosen PP (1982) “Clear-cell” change within duct and lobular epithelium of the human breast. *Pathol Annu* 17:319–328
- Bässler R (Hrsg) (1978) *Pathologie der Brustdrüse.* Springer, Berlin Heidelberg New York
- Bässler R, Hübner K (1986) *Pathology of neoplastic and endocrine induced diseases of the breast.* Fischer, Stuttgart New York
- Battersby S, Anderson TJ (1988) Proliferative and secretory activity in the pregnant and lactating human breast. *Virchows Arch* 413:189–196
- Boecker W (2006) *Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease.* Saunders Elsevier, München
- Boecker W, Moll R, Dervan P et al (2002) Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 198:458–467
- Boecker W, Moll R, Poremba C et al (2002) Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 82:737–746
- Broggi E (2004) Benign and malignant spindle cell lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol* 21:57–64
- Cheung PS, Yan KW, Alagaratnam TT, Collins RJ (1986) Bilateral amyloid tumours of the breast. *Aust N Z J Surg* 56:375–377
- Chinyama CN (2004) *Benign breast diseases. Radiology – Pathology – Risk Assessment.* Springer, Berlin Heidelberg New York
- Chinyama CN, Davies JD (1996) Mammary mucinous lesions: congeners, prevalence and important pathological associations. *Histopathology* 29:533–539
- Clarke RB, Howell A, Potten CS, Anderson E (1997) Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast. *Cancer Res* 57:4987–4991
- Clement PB, Young RH, Azzopardi JG (1987) Collagenous spherulosis of the breast. *Am J Surg Pathol* 11:411–417
- Coleman-Krnacik S, Rosen JM (1994) Differential temporal and spatial gene expression of fibroblast growth factor family members during mouse mammary gland development. *Mol Endocrinol* 8:218–229
- Cowie AT (1974) *Proceedings: Overview of the mammary gland.* *J Invest Dermatol* 63:2–9
- Daniel CW, Young LJ (1971) Influence of cell division on an aging process. Life span of mouse mammary epithelium during serial propagation in vivo. *Exp Cell Res* 65:27–32
- Dawson EK (1934) A histological study of the normal mamma in relation to tumour growth. I. Early development to maturity. *Edinb Med J* 41:653–682
- Dickson SR, Warburton MJ (1992) Enhanced synthesis of gelatinase and stromelysin by myoepithelial cells during involution of the rat mammary gland. *J Histochem Cytochem* 40:697–703
- Dontu G, El Ashry D, Wicha MS (2004) Breast cancer, stem/progenitor cells and the estrogen receptor. *Trends Endocrinol Metab* 15:193–197
- Drukker BH, deMendonca WC (1987) Fibrocystic change and fibrocystic disease of the breast. *Obstet Gynecol Clin North Am* 14:685–702

31. Faverly DR, Holland R, Burgers L (1992) An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 421:115–119
32. Fernandez BB, Hernandez FJ (1973) Amyloid tumor of the breast. *Arch Pathol* 95:102–105
33. Fiorica JV (1994) Fibrocystic changes. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 21:445–452
34. Fisher CJ, Hanby AM, Robinson L, Millis RR (1992) Mammary hamartoma – a review of 35 cases. *Histopathology* 20:99–106
35. Foote FW, Stewart FW (1945) Comparative studies of cancerous versus non-cancerous breasts. Basic morphologic characteristics. *Ann Surg* 121:6–53
36. Frantz VK, Pickren JW, Melcher GW, Auchincloss H (1951) Incidence of chronic cystic disease in so-called “normal breasts”: A study based on 225 postmortem examinations. *Cancer* 4:762–783
37. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ (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
38. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ (2000) Immunophenotype of columnar alteration with prominent apical snouts and secretions (CAPSS). *Lab Invest* 80:21A
39. Gobbi H, Tse G, Page DL, Olson SJ, Jensen RA, Simpson JF (2000) Reactive spindle cell nodules of the breast after core biopsy or fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 113:288–294
40. Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, MacIntyre CC (1988) Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 130:193–204
41. Gonzalez JE, Caldwell RG, Valaitis J (1991) Calcium oxalate crystals in the breast. Pathology and significance. *Am J Surg Pathol* 15:586–591
42. Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, Chambon P (1986) Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature* 320:134–139
43. Grignon DJ, Ro JY, Mackay BN, Ordonez NG, Ayala AG (1989) Collagenous spherulosis of the breast. Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Am J Clin Pathol* 91:386–392
44. Gustafsson JA, Warner M (2000) Estrogen receptor beta in the breast: role in estrogen responsiveness and development of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74:245–248
45. Haagensen CD (1977) The relationship of gross cystic disease of the breast and carcinoma. *Ann Surg* 185:375–376
46. Haagensen CD (1986) Diseases of the breast. W.B. Saunders, Philadelphia
47. Hockenberger SJ (1993) Fibrocystic breast disease: every woman is at risk. *Plast Surg Nurs* 13:37–40
48. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT (1987) Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1316–1319
49. Hungermann D, Weigel S, Korsching E, Heindel W, Bocker W, Decker T (2009) Diagnostics of microcalcifications from minimally invasive biopsies in mammography screening: Results from the prevalence phase. *Pathologie* 30:31–35
50. Hutson SW, Cowen PN, Bird CC (1985) Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol* 38:281–287
51. Hutter RVP (1986) Consensus meeting. Is fibrocystic disease of the breast precancerous. *Arch Pathol* 110:171–173
52. Ibrahim RE, Sciotto CG, Weidner N (1989) Pseudo-angiomatous hyperplasia of mammary stroma. Some observations regarding its clinicopathologic spectrum. *Cancer* 63:1154–1160
53. Kang Y, Wile M, Schinella R (2001) Gynecomastia-like changes of the female breast. *Arch Pathol Lab Med* 125:506–509
54. Keely PJ, Wu JE, Santoro SA (1995) The spatial and temporal expression of the alpha 2 beta 1 integrin and its ligands, collagen I, collagen IV, and laminin, suggest important roles in mouse mammary morphogenesis. *Differentiation* 59:1–13
55. Kenney NJ, Smith GH, Maroulakou IG, Green JH, Muller WJ, Callahan R, Salomon DS, Dickson RB (1996) Detection of amphiregulin and Cripto-1 in mammary tumors from transgenic mice. *Mol Carcinog* 15:44–56
56. Kuhl CK, Seibert C, Sommer T, Kreft B, Gieseke J, Schild HH (1995) Fokale und diffuse Läsionen in der dynamischen MR-Mammographie gesunder Probandinnen. *Rofo* 163:219–224
57. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA (1996) Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925–5930
58. Lew W, Seymour AE (1985) Primary amyloid tumor of the breast. Case report and literature review. *Acta Cytol* 29:7–11
59. Lindeman GJ, Visvader JE (2006) Shedding light on mammary stem cells and tumorigenesis. *Cell Cycle* 5:671–672
60. Lindeman GJ, Visvader JE, Smalley MJ, Eaves CJ (2008) The future of mammary stem cell biology: the power of in vivo transplants. *Breast Cancer Res* 10:402
61. Linell F, Ostberg G, Soderstrom J, Andersson I, Hildell J, Ljungqvist U (1979) Breast Hamartomas. An Important Entity in Mammary Pathology. *Virch Arch* 383:253–264

62. Lombardi M, Castoria G, Migliaccio A et al (2008) Hormone-dependent nuclear export of estradiol receptor and DNA synthesis in breast cancer cells. *J Cell Biol* 182:327–340
63. Longacre TA, Bartow SA (1986) A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 10:382–393
64. Love SM, Gelman RS, Silen W (1982) Sounding board: fibrocystic “disease” of the breast – a nondisease? *N Engl J Med* 307:1010–1014
65. Lwin KY, Zuccarini O, Sloane JB, Beverley PC (1985) An immunohistological study of leukocyte localization in benign and malignant breast tissue. *Int J Cancer* 36:433–438
66. Maluf HM, Koerner FC, Dickensin GR (1998) Collagenous spherulosis: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 22:239–248
67. McMahon RF, Waldron D, Given HF, Connolly CE (1984) Localised amyloid tumour of breast – a case report. *Ir J Med Sci* 153:323–324
68. Mills SE, Fechner RE (1980) Focal pregnancy-like change of the breast. *Diagn Gynecol Obstet* 2:67–70
69. Moffat DF, Going JJ (1996) Three dimensional anatomy of complete duct systems in human breast: pathological and developmental implications. *J Clin Pathol* 49:48–52
70. Monteagudo C, Merino MJ, San-Juan J, Liotta LA, Stetler SWG (1990) Immunohistochemical distribution of type IV collagenase in normal, benign, and malignant breast tissue. *Am J Pathol* 136:585–592
71. Mooney EE, Kayani N, Tavassoli FA (1999) Spherulosis of the breast. A spectrum of mucinous and collagenous lesions. *Arch Pathol Lab Med* 123:626–630
72. Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Claussen CD (1997) Einfluss von Alter und Menstruationszyklus auf Mammographie und MR-Mammographie. *Radiologe* 37:718–725
73. Nasser SM (2004) Columnar cell lesions: current classification and controversies. *Semin Diagn Pathol* 21:18–24
74. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson JA (2001) Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81:1535–1565
75. Oberman HA (1989) Hamartomas and hamartoma variants of the breast. *Semin Diagn Pathol* 6:135–145
76. Ohtake T, Kimijima I, Fukushima T, Yasuda M, Sekikawa K, Takenoshita S, Abe R (2001) Computer-assisted complete three-dimensional reconstruction of the mammary ductal/lobular systems: implications of ductal anastomoses for breast-conserving surgery. *Cancer* 91:2263–2272
77. Pelletier G, El Alfy M (2000) Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4835–4840
78. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S, Roberts SA, Harris M, Howell A (1988) The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 58:163–170
79. Powell CM, Cranor ML, Rosen PP (1995) Pseudoangiomatic stromal hyperplasia (PASH). A mammary stromal tumor with myofibroblastic differentiation. *Am J Surg Pathol* 19:270–277
80. Prechtel K (1971) Mastopathie und altersabhängige Brustdrüsenveränderungen. *Fortschr Med* 89:1312–1315
81. The American College of Radiology (1998) The ACR breast imaging, reporting and data system (BI-RADS). Reston, VA
82. Resetkova E, Albarracin C, Sneige N (2006) Collagenous spherulosis of breast: morphologic study of 59 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 30:20–27
83. Russo J, Ao X, Grill C, Russo IH (1999) Pattern of distribution of cells positive for estrogen receptor alpha and progesterone receptor in relation to proliferating cells in the mammary gland. *Breast Cancer Res Treat* 53:217–227
84. Russo J, Calaf G, Roi L, Russo IH (1987) Influence of age and gland topography on cell kinetics of normal human breast tissue. *J Natl Cancer Inst* 78:413–418
85. Saji S, Jensen EV, Nilsson S, Rylander T, Warner M, Gustafsson JA (2000) Estrogen receptors alpha and beta in the rodent mammary gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:337–342
86. Sgroi D, Koerner FC (1995) Involvement of collagenous spherulosis by lobular carcinoma in situ. Potential confusion with cribriform ductal carcinoma in situ. *Am J Surg Pathol* 19:1366–1370
87. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, Anderson E, Hewlett J, Davies MP, Sibson DR, Sloane JP (1999) Estrogen receptor-positive proliferating cells in the normal and precancerous breast. *Am J Pathol* 155:1811–1815
88. Silverberg SG, Chitale AR, Levitt SH (1972) Prognostic implications of fibrocystic dysplasia in breast removed for mammary carcinoma. *Cancer* 29:574–580
89. Sleeman KE, Kendrick H, Robertson D, Isacke CM, Ashworth A, Smalley MJ (2007) Dissociation of estrogen receptor expression and in vivo stem cell activity in the mammary gland. *J Cell Biol* 176:19–26
90. Smith GH, Medina D (1988) A morphologically distinct candidate for an epithelial stem cell in mouse mammary gland. *J Cell Sci* 90:173–183
91. Tavassoli FA, Tien Yeh I (1987) Lactational and Clear Cell Changes of the Breast in Nonlactating, nonpregnant women. *Am J Clin Pathol* 87:23–29
92. Theele C, Bassler R (1981) Size distribution, forms and variations of glandular tissue of the breast. *Histometric examination on the question of the effect of contraceptives on the lobular parenchyma. Pathologe* 2:208–219
93. Umlas J (2000) Gynecomastia-like lesions in the female breast. *Arch Pathol Lab Med* 124:844–847

94. Vorherr H, Doberneck RC, Huter J (1982) Aspects of breast cancer control: is prophylactic mastectomy a feasible modality? *Med Hypotheses* 8:135–148
95. Vuitch MF, Rosen PP, Erlandson RA (1986) Pseudoangiomatic hyperplasia of mammary stroma. *Hum Pathol* 17:185–191
96. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG (1975) An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 55:231–273
97. Wells CA (1995) Quality assurance in breast cancer screening cytology: a review of the literature and a report on the U.K. national cytology scheme. *Eur J Cancer* 31A:273–280
98. Wells CA, Wells CW, Yeomans P, Vina M, Jordan S, d'Ardenne AJ (1990) Spherical connective tissue inclusions in epithelial hyperplasia of the breast (“collagenous spherulosis”). *J Clin Pathol* 43:905–908
99. Wiesen JF, Young P, Werb Z, Cunha GR (1999) Signaling through the stromal epidermal growth factor receptor is necessary for mammary ductal development. *Development* 126:335–344

W. Böcker

### Inhalt

Epidemiologie .....	24	Sarkoidose .....	27
Infektiöse Mastitis .....	24	Sklerosierende lymphozytäre Lobulitis .....	27
Mastitis durch pyogene Bakterien .....	24	Eosinophile Mastitis .....	29
Tuberkulose .....	25	Fettnekrose .....	29
Pilzinfektionen .....	25	Kumarinnekrose .....	29
Nichtinfektiöse Mastitis .....	25	Gewebsreaktionen auf Brustimplantate .....	30
Periduktale Mastitis .....	25	Gewebsreaktionen nach operativen Eingriffen .....	30
Idiopathische granulomatöse Mastitis .....	27	Literatur .....	31

## Epidemiologie

In den letzten Jahren sind die chronischen Entzündungsprozesse der Mamma im Vergleich zu den bakteriellen Entzündungen in den Vordergrund gerückt. Im Fuldaer „Mamma-Register“ machen die Entzündungen 1,8 % aller Fälle und 3 % der benignen Erkrankungen der Mamma aus. Die betroffenen Patientinnen hatten ein mittleres Alter von 46,7 Jahren, wobei zwei Drittel aller Frauen jünger als 50 Jahre waren. Die bakterielle puerperale Mastitis tritt erwartungsgemäß überwiegend im 3. und 4. Dezennium, die periduktale Mastitis dagegen im 5. und 6. Dezennium auf. Die Klassifikation der Mastitis erfolgt nach ätiologischen, pathogenetischen und histopathologischen Kriterien (siehe [8]).

## Infektiöse Mastitis

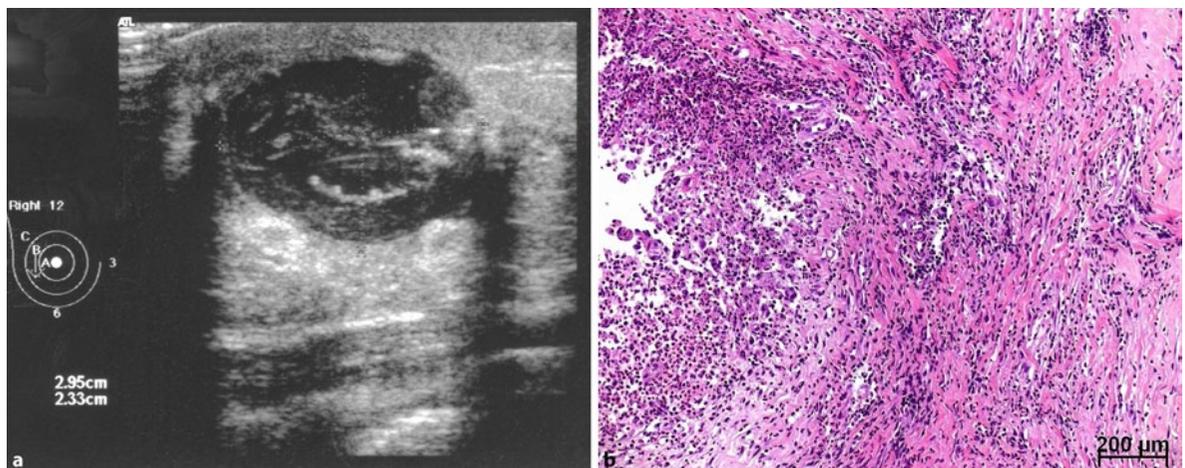
### Mastitis durch pyogene Bakterien

Bakteriell-eitrige Entzündungen der weiblichen Brustdrüse sind nicht ungewöhnlich. Es handelt sich um überwiegend kanalikuläre Infektionen, die häufig durch *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pyogenes* ausgelöst werden [8]. Dispositionen sind auf der einen Seite Schwangerschaft und Laktation, Status nach Abort und Hyperprolaktinämien, auf der anderen Seite bakterielle Superinfektionen bei chronischen Entzündungen wie z. B. der periduktalen Mastitis [1]. Am häufigsten ist die Mastitis bei Erstgebärenden in der 3.–4. Woche nach

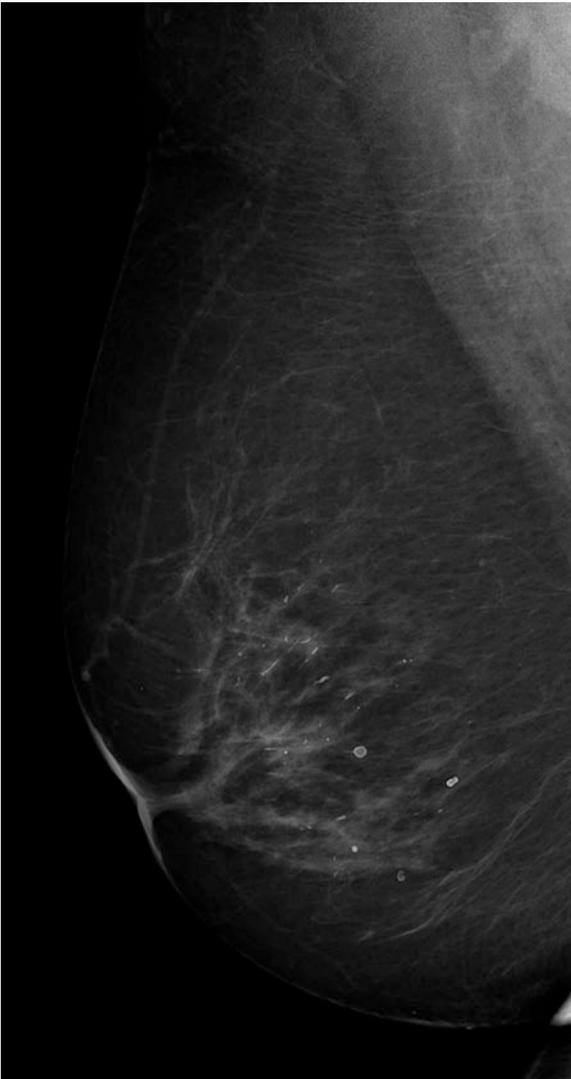
der Entbindung (puerperale Mastitis). Ragaden oder Risse der Mamillenhaut können den Eintritt der Bakterien erleichtern [22, 41]. Für Entstehung und Ausbreitung der Entzündung dient das von Sekret angefüllte und weitgestellte Gangsystem als Leitschiene [8]. Unter Antibiotika werden heutzutage vor allem abszedierende und chronisch rezidivierende Mastitiden beobachtet. Mikrobiologisch lassen sich neben den oben aufgeführten Keimen häufig Mischinfektionen mit anaeroben Bakterien nachweisen [17, 28, 44]. Die Klinik und die Makroskopie sind zumeist durch die Kardinalsymptome der akuten Entzündung (Rötung, Schwellung, Erwärmung und Schmerzen) gekennzeichnet. Eine chronische periduktale Mastitis, die durch eine bakterielle Entzündung kompliziert wird (sekundäre akute Mastitis), bleibt häufig in ihren typischen Merkmalen erhalten (s. unten).

Mikroskopisch handelt es sich primär um eine phlegmonöse Entzündung, die jedoch zur Ausbildung von Abszessen und Fisteln führen kann. Die Abszesse sind in der Umgebung der Brustwarze (subareolärer Abszess) oder in der Tiefe des Brustdrüsenkörpers (intra- oder retromammäre Abszesse) lokalisiert. Im Verlauf eines Abszesses kommt es über eine granulierende Entzündung mit Zunahme von Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen zur Ausbildung einer fibrösen Abszesskapsel (Abb. 2.1 und 2.2).

Abszesse werden gewöhnlich durch Punktion sowie Antibiotikagabe behandelt, nur gelegentlich durch Inzision, um den Abfluss des Eiters zu ermöglichen. Da diese Läsionen selten einen malignen Tumor vortäuschen, stellen biopsische Abklärungen die Ausnahme dar.



**Abb. 2.1a,b** Eitrige abszedierende Entzündung. **a** Mamographisches Bild, **b** Randbereich einer Abszesshöhle (links) mit bereits stärkergradiger Fibrose



**Abb. 2.2** Periduktale Mastitis. Typische radiär auf die Mamille zu-laufende stilettförmige Verkalkungen (s. auch Abb. 2.3d)

## Tuberkulose

Die Tuberkulose ist in den entwickelten Ländern ausgesprochen selten. Die Häufigkeit unter chirurgisch behandelten Patientinnen wird mit 0,025 % oder 1:6000 Fälle angegeben [23, 24]. Die Klinik kann einen malignen Tumor vortäuschen.

Die Mikroskopie ist gekennzeichnet durch tuberkulöse Granulome mit zentralen käsigen Nekrosen, Epitheloidzellen und Langhans-Riesenzellen sowie einem lymphozytären Randsaum. Die Bedeutung der ätiologischen Abklärung wird dadurch deutlich, dass in einer Studie von 44 granulomatös-nekrotisierenden

Mastitiden abschließend bei nur 11 Fällen eine Tuberkulose gesichert werden konnte. Zur sicheren Einordnung ist daher die Ziehl-Neelsen-Färbung und der bakteriologische oder der molekulargenetische Nachweis von Tuberkelbakterien entscheidend. Nach Bässler unterscheidet man noduläre und konfluierende sowie sklerosierend-indurative Formen der tuberkulösen Mastitis [10]. Wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen granulomatösen Erkrankungen wie z. B. Syphilis, Pilz- und parasitären Infektionen.

## Pilzinfektionen

Pilzinfektionen sind sehr selten und nur als Fallberichte beschrieben. Diese schließen die Kryptokokkose [42, 46], die Histioplasmose [36, 42] und die Blastomykose [4] sowie die Kokzidiomykose [13] ein. Die Erkrankungen können asymptomatisch verlaufen. In der Bildgebung präsentieren sich symptomatische Formen als solide Herdbefunde, Zysten oder Abszesse. Eine Reihe der aufgeführten Pilzerkrankungen verursachen eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung. Auch die Aktinomycesinfektion ist sehr selten. Sie entwickelt sich sekundär bei Infektion der Lunge oder der Thoraxwand [25, 47]. Andere seltene Infektionen, die im Brustdrüsen-gewebe beschrieben worden sind, schließen die syphilitische Mastitis [50], die Bandwurmkrankheit [30, 48], Lepra, Histioplasmose, die Katzenkratzkrankheit, das Molluscum contagiosum und die Schistosomiasis mit ein [8]. Klinische Anamnesen, Spezialfärbungen sowie mikrobiologische Untersuchungen sind Voraussetzung, um diese Erkrankungen differentialdiagnostisch richtig zu einzuordnen.

## Nichtinfektiöse Mastitis

### Periduktale Mastitis

*Synonyme:* Gangektasie, chronische Galaktophoritis, Plasmazellmastitis

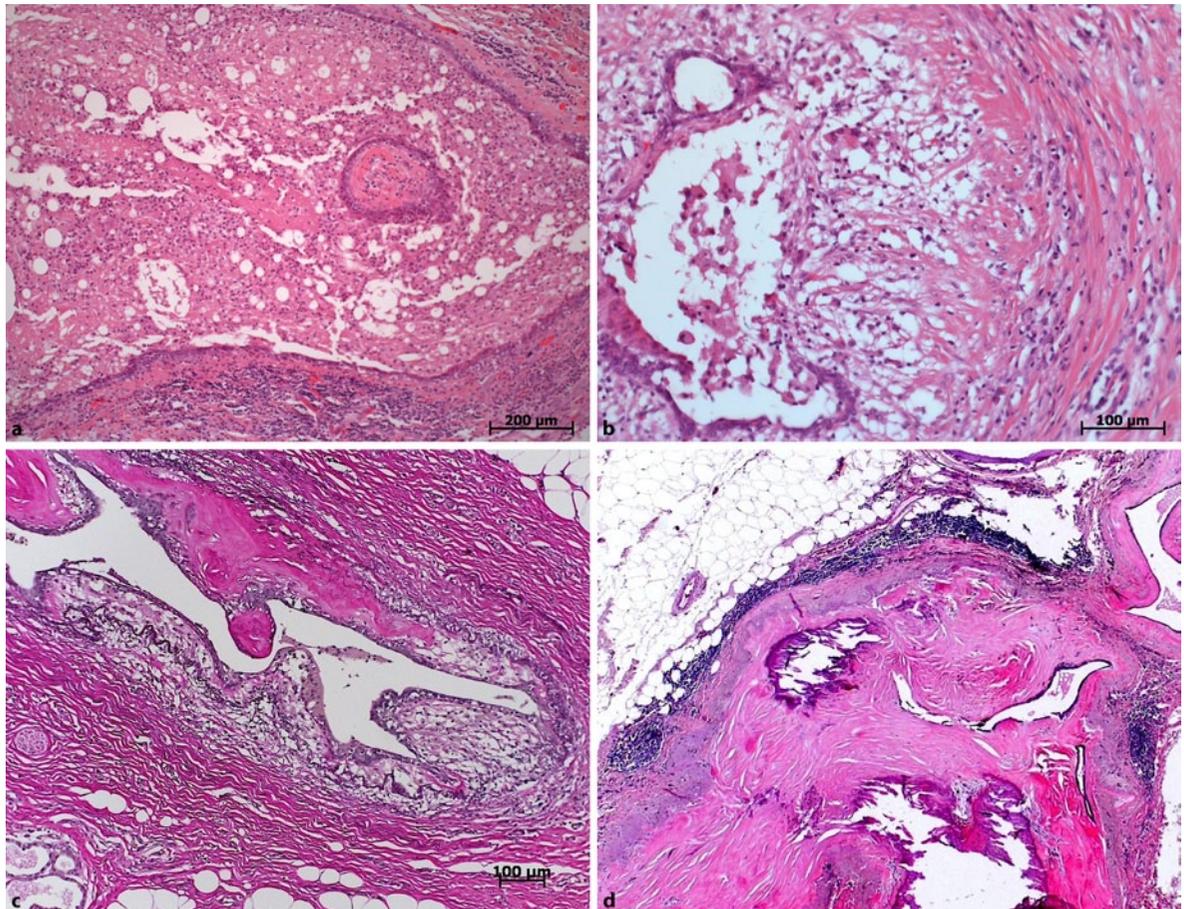
**Definition.** Die periduktale Mastitis stellt eine überwiegend granulomatöse Entzündung der großen Gänge dar, bei der Sekretretention, Galaktophoritis, chronisch-granulomatöse Entzündungen sowie Gangektasien unterschiedliche Phasen eines pathophysiologischen Prozesses darstellen. Nach Bässler stehen formal-pathogenetisch Sekretretention und allmähliche Erweiterung der Milchgänge im Vordergrund. Wandrupturen mit Sekretaustritt führen zu einer resorbierenden Entzündung bzw. zu immunologischen Reaktionen [8].

**Epidemiologie und Klinik.** Die periduktale Mastitis ist vorwiegend eine Erkrankung der prämenopausalen Frau (30. und 70. Lebensjahr). Die hohe autoptische Inzidenz der periduktalen Mastitis deutet darauf hin, dass nur ein kleiner Teil der Fälle klinisch auffällig wird. In Biopsien wurden in 4,1 % von 390 untersuchten Fällen sowie in 12 % nichtmaligner Brustdrüsenenerkrankungen Gangektasien gefunden [43].

Klinisch wichtig sind Herdbefund (70–100 %), Retraction der Haut (50–83 %) bzw. der Mamille (ca. 45 %) und gelegentlich eine Mamillensekretion (20–30 %). Die Radiologie ist zumeist durch die Befundkonstellation Mikrokalk und Gangdilatation gekennzeichnet. Bandförmige und segmental-radiär angeordnete stilettförmige Verkalkungen sind mammographisch besonders typisch (s. Abb. 2.2). Sonographisch lassen sich bei einigen Fällen dilatierte Milchgänge und Fibrosie-

rungen nachweisen. Gelegentlich kann das Bild einer *Peau d'orange* bestehen. Schmerzen sind in 40–80 %, Schwellung axillärer Lymphknoten in 50 % der Fälle nachweisbar. Bei klinischem Karzinomverdacht ist eine Biopsie zum Ausschluss eines Karzinoms angezeigt.

**Morphologie.** Die Makroskopie ist durch zylindrische, spindel- oder sackförmige Ausweiterungen der großen subareolären Milchgänge bis zu 10 mm gekennzeichnet, die von einer cremartigen Masse ausgefüllt sein können (Komedomastitis!). Es handelt sich hierbei um Sekretzylinder, die sich aus den erweiterten Gängen ausdrücken lassen, sich aber von den Nekrosepfropfen der Komedokarzinome deutlich unterscheiden. Die Veränderungen sind teils segmentartig ausgebildet und lassen sich vom übrigen Mammagewebe abgrenzen. Mikroskopisch sind die Milchgänge erweitert und enthalten gewöhnlich eosinophiles, amorphes und einge-



**Abb. 2.3a–d** Periduktale Mastitis. **a** Deutlich erweiterter Gang mit Sekret und Granulozyten und Histiocyten im Ganglumen. Lymphoplasmazelluläre Entzündung im periduktalen Gewebe. **b** Gangsegment mit Epitheldestruktion, Ödem und histiozytären Infiltraten in der Wandung. **c** Herdförmiges Entzündungsinfiltrat mit Hyali-

nisierung in oberen Wandanteilen. Beachte die elastischen Fasern (Elastika-van-Gieson-Färbung), die in der Abgrenzung zu Zysten hilfreich sind. **d** Ausgeprägte hyaline Vernarbungen, die stilettförmige Verkalkungen enthalten; im Randbereich ein dichtes lymphoplasmazelluläres Infiltrat

dicktes Sekret, gelegentlich mit kristallinen Einschlüssen. Das Epithel ist zumeist abgeflacht, eine epitheliale Hyperplasie ist kein charakteristisches Merkmal der periduktalen Mastitis. Die entzündlichen Infiltrate sind je nach Stadium der Erkrankung sehr unterschiedlich. Im Vordergrund kann eine lymphoplasmazelluläre Entzündung (Plasmazellmastitis) stehen. In anderen Fällen ist vorrangig eine histiozytäre granulomatöse Entzündungsinfiltration mit Fremdkörperriesenzellen nachweisbar (Abb. 2.3a). Diese Reaktion wird als Reaktion auf Sekretstau und Austritt von Sekret in das periduktale Gewebe aufgefasst. Die Wandungen der beteiligten Milchgänge werden mit zunehmender Dauer durch Fibrose und Hyalinose umgebaut (Abb. 2.3b), teils mit Erweiterung des Ganglumens. Im hyalinen Bindegewebe lassen sich z. T. Verkalkungen nachweisen, die den spikulierten radiologischen Verkalkungen entsprechen (Abb. 2.3c). Schließlich kann es auch zu einer kompletten obliterierenden Entzündung mit Ausfüllung des Ganglumens durch kollagenes Bindegewebe kommen. Eitrige Entzündungen sind Ausdruck einer aufgepfropften bakteriellen Infektion.

### Idiopathische granulomatöse Mastitis

*Synonyme:* idiopathische Mastitis, granulomatöse lobuläre Mastitis

**Definition.** Es handelt es sich um eine nichtinfektiöse, ätiologisch unklare lobulozentrische, granulomatöse Entzündung [14, 16, 19, 21, 27] mit einem möglicherweise immunologischen Pathomechanismus [3, 34a].

**Epidemiologie und Klinik.** Die Erkrankung kommt typischerweise bei jungen Frauen zwischen 20 und 40 Jahren vor und ist häufig assoziiert mit einer vorausgegangenen Schwangerschaft [21], in etwa 20 % bilateral. Bei der Hälfte der Fälle besteht klinisch Karzinomverdacht.

Radiologisch finden sich uncharakteristische herdförmige Parenchymverdichtungen im Mammogramm. Im Ultraschall sind häufig multiple Herde mit verminderter Echogenität nachweisbar.

**Morphologie.** Der makroskopische Befund ist uncharakteristisch mit einem unscharf begrenzten Herdbefund bis zu 80 mm. Die Mikroskopie ist charakterisiert durch eine lobulozentrische, granulomatöse Entzündung mit Einschluss von Langhans-Riesenzellen (Abb. 2.4). Neutrophile Granulozyten sind häufig vorhanden, bis hin zur Bildung von kleinen Mikroabszessen. Darüber hinaus können auch lymphoplasmazelluläre Infiltrate beobachtet werden. Im Rahmen

der Entzündung kommt es zu einer zunehmenden Destruktion des Läppchenparenchyms mit begleitender Fibrose/Hyalinose. Kürzlich wurde aufgrund von zahlreichen IgG4-positiven Plasmazellen und erhöhter IgG4-Serumwerte eine IgG4-assoziierte granulomatöse Mastitis abgegrenzt [34a].

**Differentialdiagnose.** Die Differentialdiagnose umfasst die Tuberkulose, die Wegener-Granulomatose und seltene granulomatöse Entzündungen im Randbereich von Tumoren.

### Sarkoidose

Die Sarkoidose befällt selten die Brustdrüsen. In aller Regel ist die Diagnose einfach aufgrund des bereits bekannten Krankheitsbildes zu stellen [29, 40]. Gelegentlich kann sich die Sarkoidose aber primär in der Mamma manifestieren [18, 38, 45].

Die Läsionen präsentieren sich klinisch zumeist als einzelne, multiple oder sogar bilaterale Knoten, die gelegentlich auch ein Karzinom simulieren können. Die histologischen Merkmale sind die einer nichtverkäsenden granulomatösen Entzündung mit Epitheloidzellen und mehrkernigen Langhans-Riesenzellen sowie einer mit der Erkrankungsdauer zunehmenden Fibrose und Hyalinose. Die Granulome können sich sowohl in Läppchen als auch im interlobulären Stroma befinden.

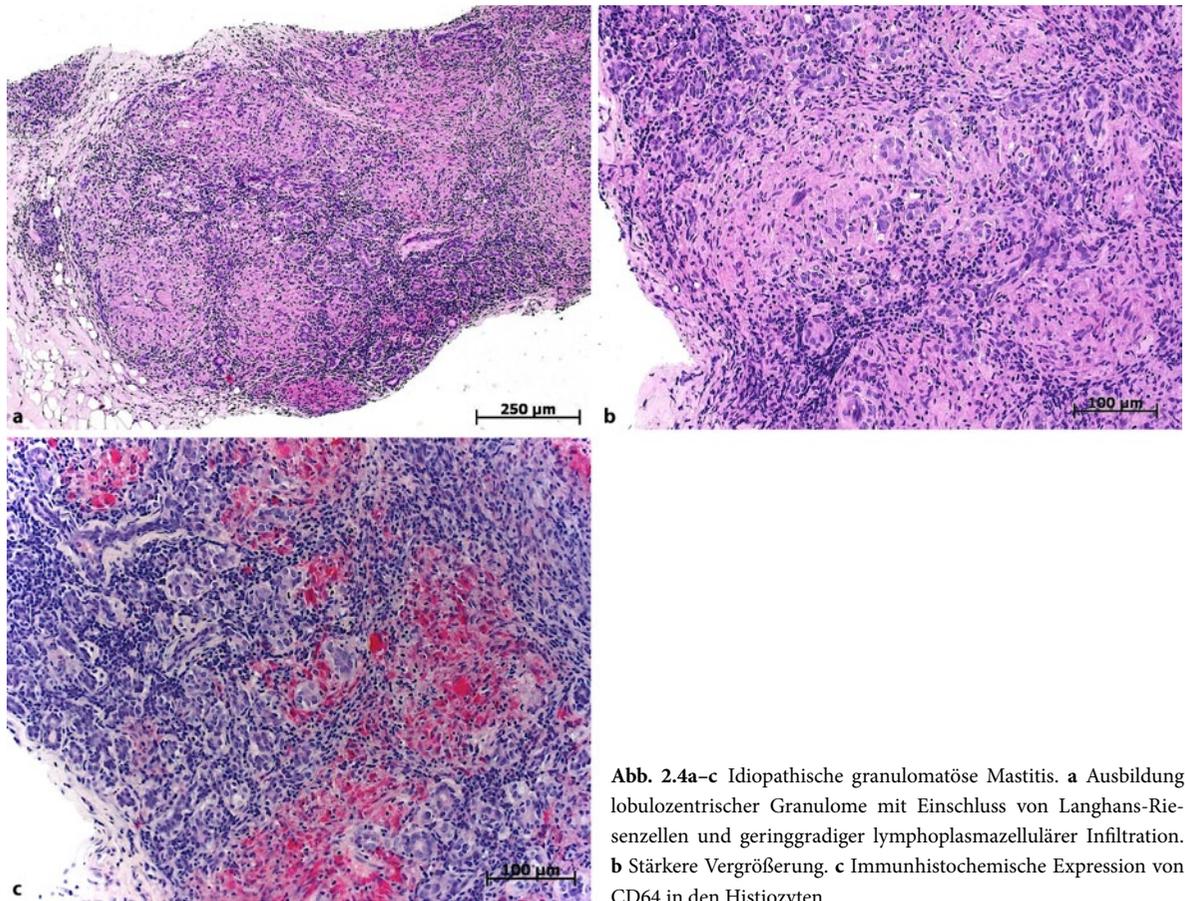
Die Diagnose erfordert den Ausschluss anderer granulomatöser Erkrankungen. Insbesondere muss auch die Tuberkulose ausgeschlossen werden. Bei ausschließlichem Befall der Mamma kommt in erster Linie die idiopathische granulomatöse Mastitis in Frage.

### Sklerosierende lymphozytäre Lobulitis

*Synonyme:* lymphozytäre Mastopathie, diabetische Mastopathie, fibröse Mastopathie, fibröse Brustdrüsenerkrankung

**Definition.** Chronische, herdförmig auftretende lobulozentrische lymphozytäre Entzündung des Brustdrüsengewebes mit zunehmender Parenchymatrophie und Fibrose/Hyalinose.

**Epidemiologie und Klinik.** Die Häufigkeitsgipfel liegen zwischen dem 25. und 65. Lebensjahr. Die meisten Patientinnen kommen mit einem Herdbefund zur Aufnahme, der aufgrund des klinischen Befundes überwiegend als benigne interpretiert wird, gelegentlich aber ein Karzinom imitieren kann. Die Minderheit der Patientinnen klagt über Schmerzen. Die Erkrankung



**Abb. 2.4a–c** Idiopathische granulomatöse Mastitis. **a** Ausbildung lobulozentrischer Granulome mit Einschluss von Langhans-Riesenzellen und geringgradiger lymphoplasmazellulärer Infiltration. **b** Stärkere Vergrößerung. **c** Immunhistochemische Expression von CD64 in den Histiocyten

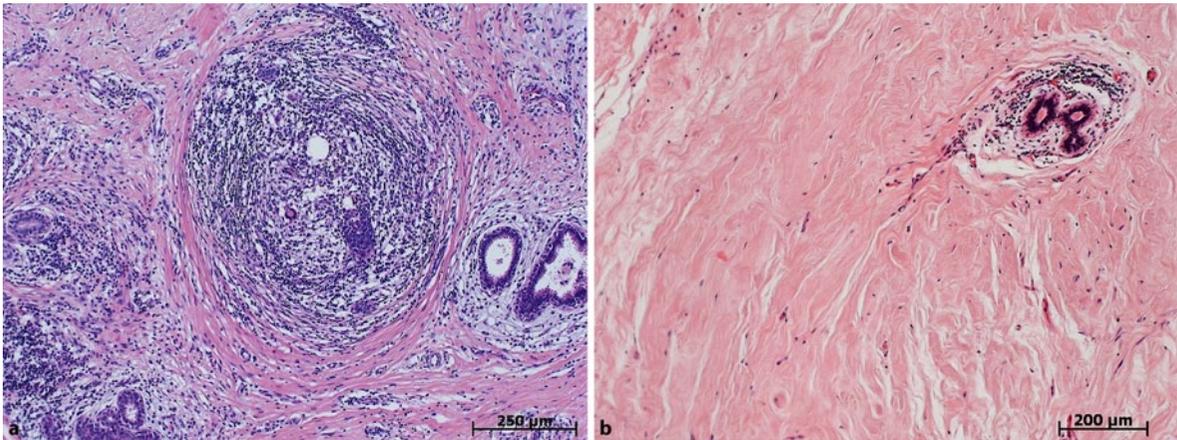
kann rezidivierend auftreten und assoziiert sein mit anderen Autoimmunerkrankungen, insbesondere einem langjährigen insulinabhängigen Diabetes mellitus oder einer Hashimoto-Thyreoiditis. Das Muster der entzündlichen Infiltrate ähnelt dem anderer Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der Hashimoto-Thyreoiditis und der Sjögren-Sialadenitis. Die Frage, ob die sklerosierende lymphozytäre Mastitis zur Entstehung eines Lymphoms prädisponiert, wird kontrovers diskutiert [2, 12, 39].

Mammographisch finden sich Parenchymverdichtungen ohne eindeutige Herdbefunde, gelegentlich auch umschriebene Herdbefunde. Auf der anderen Seite kann auch ein normaler mammographischer Befund vorliegen. Im Ultraschall findet man einen echoarmen Herdbefund, gelegentlich mit einer dorsalen Schallauflösung.

**Morphologie.** Der makroskopische Befund zeigt häufig einen schlecht umschriebenen elastischen oder festen, grau-weißen Herdbefund bis zu 6 cm. Die Mikroskopie ist charakterisiert durch lobulozentrische und

perivaskuläre Infiltrate aus Lymphozyten, untermischt mit einer kleinen Zahl von Plasmazellen (Abb. 2.5a). Gelegentlich können auch Lymphfollikel mit oder ohne Keimzentren nachgewiesen werden. Man findet darüber hinaus auch geringe intraepitheliale Infiltrate. Die beteiligten Läppchen zeigen im Laufe der Erkrankung eine zunehmende Parenchymatrophie und Fibrose, begleitet durch eine Fibrose des extralobulären Bindegewebes (Abb. 2.5b). Große epitheloide Stromazellen wurden von einigen Autoren beschrieben und kommen gewöhnlich als Einzelzellen oder in schmalen Gruppen im sklerosierten Stroma vor.

**Differentialdiagnose.** Sie umfasst chronische Entzündungen wie die periduktale Mastitis mit überwiegendem T-Zell-Infiltrat [20], die reaktive chronische Entzündung (T-Zellen) assoziiert mit Karzinomen [15] und schließlich die IgG4-assoziierte Mastitis, die mit einem teils ausgeprägten lobulären lymphoplasmazellulären Infiltrat (das viele IgG4-positive Plasmazellen enthält), einer tumorbildenden Sklerose und einem erhöhten IgG4-Serumwert einhergeht [15a].



**Abb. 2.5a,b** Lymphozytäre Lobulitis. **a** Übersicht mit dichter lymphozytärer Infiltration der Lobuli. **b** Zunehmende Parenchymatrophie und Fibrose, begleitet durch eine Fibrose des extralobulären Bindegewebes

### Eosinophile Mastitis

Die eosinophile Mastitis wird im Rahmen parasitärer Erkrankungen, eines hypereosinophilen Syndroms [49] und umschriebener unspezifischer Infektionen mit Überwiegen von Eosinophilen beobachtet [7, 10].

### Fettnekrose

**Definition.** Es handelt sich um umschriebene Nekrosen des Brustdrüsenfettgewebes.

**Epidemiologie und Klinik.** Die Krankheit manifestiert sich gewöhnlich als Herdbefund. Nur bei wenigen Patientinnen ist anamnestisch ein Trauma gegeben. Häufigste Ursache sind vorausgegangene operative Eingriffe. Die Häufigkeit wird in einer Studie mit einem Fall auf 200 operative Eingriffe angegeben [33]. Lokale Ischämien könnten eine weitere Ursache darstellen.

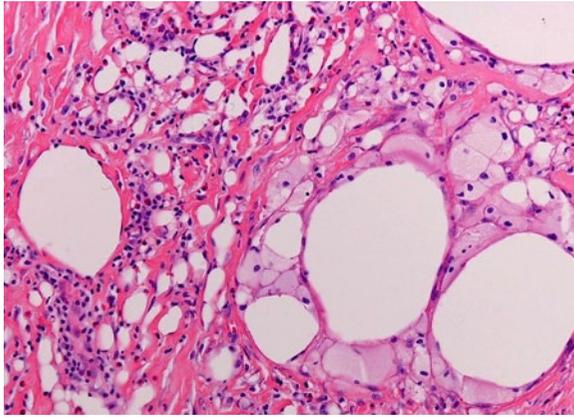
Mammographisch zeigt die Fettgewebsnekrose charakteristische ringartige Kalzifikationen [35]. Allerdings können fast alle anderen pathologischen Veränderungen imitiert werden. Die resorbierende Entzündung kann zu Schmerzen, insbesondere Druckschmerz, sowie zur Einziehung der darüber liegenden Haut führen. Die klinische Differentialdiagnose umfasst den Abszess und das Karzinom.

**Morphologie.** Makroskopisch sind die meisten Läsionen klein mit einem mittleren Durchmesser von weniger als 2 cm, derb und mit dem angrenzenden Gewebe fixiert. Auf der Schnittfläche lassen sich teilweise runde Herde mit Induration nachweisen, oft verbunden mit

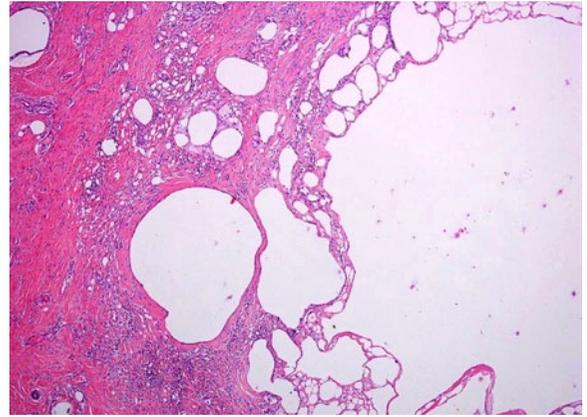
Einblutungen und Ölzysten. Im Laufe der resorptiven Entzündung wird das nekrotische Gewebe narbig umgewandelt. Ölzysten können eine dicke Kapsel besitzen, die kalzifizieren kann. Mikroskopisch sind lipophage Granulome (Abb. 2.6) mit Schaumzellen im Randbereich von Fettnekrosen typisch, häufig assoziiert mit Fremdkörperriesenzellen, die Fettkugeln umlagern. Darüber hinaus lassen sich Siderophagen nachweisen, die auf vorangegangene Einblutungen hindeuten, sowie Cholesteringranulome mit massenhaft Cholesterinkristallen. Im Verlauf entwickelt sich eine Fibrose; es kommt zur Narbenbildung. In anderen Fällen entstehen sog. kapselbegrenzte Ölzysten (Abb. 2.7). Im Randbereich von Fettgewebsnekrosen können ringförmige Verkalkungen nachweisbar sein.

### Kumarinnekreose

Die Brustdrüse ist nicht selten von Gewebsnekrosen nach Antikoagulanzenbehandlung mit Kumarinen betroffen [31, 34]. Bilaterale Beteiligungen sind beschrieben. Pathophysiologisch spielt hierbei eine Imbalance zwischen zirkulierenden Gerinnungsfaktoren und antikoagulativen Faktoren eine Rolle. Klinisch und makroskopisch kommt es mehrere Tage nach Beginn der antikoagulativen Therapie zu lokalen Schmerzen und Schwellungen, die gefolgt sind von Ulzerationen und Nekrosen. Mikroskopisch lassen sich Nekrosen und Einblutungen nachweisen, assoziiert mit Thrombosen kleiner Venen und Arterien und einem unterschiedlich ausgeprägten resorptiven Entzündungsinfiltrat. Die Mehrheit dieser Fälle erfordert eine Mastektomie [32].



**Abb. 2.6** Lipophage Granulome mit Schaumzellen im Randbereich früher Fettnekrosen



**Abb. 2.7** Ölzyste in der rechten Bildhälfte; im Randbereich lipophage Infiltrate und zunehmende Vernarbung

## Gewebsreaktionen auf Brustimplantate

Die Mehrheit der Implantate bestehen heute aus Silikongel, die von einer Kapsel aus Silikonelastomer umgeben wird. Als Gewebsreaktion auf die Prothese bildet sich eine fibröse Kapsel, die aus Myofibroblasten, Fibroblasten und kollagenem Bindegewebe besteht. Zusätzlich finden sich in wechselndem Maße histiozytäre Zellen und Fremdkörperriesenzellen. Auch lassen sich gehäuft nicht doppeltbrechende Silikongelbestandteile nachweisen. Darüber hinaus sind kürzlich Zellen beschrieben worden, die immunhistochemisch und ultrastrukturell Merkmale synovialer Zellen besitzen [26, 37]. Mit der Zeit kann es zu Kalzifikationen in der Kapsel kommen. Bei einer Patientin, deren Prothese eine Polyurethankapsel hatte, wurden polarisierende geometrische Kristalle, verbunden mit einer starken Fremdkörperreaktion beschrieben [26]. Bei Implantatrupturen können tumorartige Silikongranulome entstehen, die flüssiges Silikon enthalten, umgeben von Schaumzellen und Fremdkörperriesenzellen (Abb. 2.8).

Zusammengefasst sind die häufigsten Komplikationen von Prothesenimplantaten:

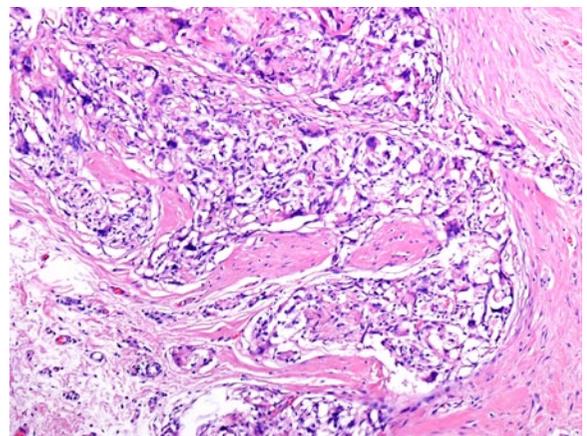
- Kapselfibrosen in 22–58 % nach 3–9 Monaten,
- Kalzifikationen der Kapsel,
- Implantatrupturen (4–6 %),
- „Gel-Bleeding“ durch die intakte Prothesenkapsel,
- Silikonmigration mit granulomatöser Entzündung,
- Silikon-Lymphadenopathie der axillären Lymphknoten,
- Dislokation des Implantats.

Da das Silikongel die Tendenz hat, das Mammagewebe zu durchsetzen, können Silikongranulome auch entfernt von der Prothese vorkommen. Silikongel vermag die Implantate zu verlassen, obwohl diese intakt erscheinen, wobei

das Ausmaß der Entzündungsreaktion wahrscheinlich der Menge des ausgetretenen Silikongels entspricht [5, 6, 11].

## Gewebsreaktionen nach operativen Eingriffen

Veränderungen nach vorausgegangenen operativen oder minimal-invasiven Eingriffen stellen die häufigste Ursache von reaktiven Läsionen der Brustdrüse dar. Die im Rahmen von Operationen entstandenen Fettnekrosen und ihre Folgen sind oben beschrieben worden. An dieser Stelle sollen die nach MIB entstehenden Veränderungen diskutiert werden. Sie umfassen die sich bei Nekrosen, Blutungen und entzündlichem Exsudat entwickelnden resorptiven Reaktionen mit Auftreten gra-



**Abb. 2.8** Silikongranulome. Vier Jahre nach Implantation einer Silikoneinlage ausgeprägte granulomatöse Entzündung außerhalb der rechts gelegenen Kapsel

nulozytärer und histiozytärer Infiltrate, die reparativen Reaktionen mit Entstehung von Granulationsgewebe und spindelzelligen Läsionen aus Fibroblasten und Myofibroblasten sowie schließlich die Bildung von Narbengewebe. Das Ausmaß der Gewebsschädigung und das Zeitintervall zwischen MIB und Exzision bestimmen die zu erwartenden Veränderungen. Wichtig sind hierbei:

1. Nekrosen und Einblutungen in der biopsierten Läsion. So können z. B. Papillome partiell oder vollständig nekrotisch werden. Aus erhaltenen K5/14-positiven Zellen im Randbereich können gelegentlich ausgeprägte Plattenepithelmetaplasien hervorgehen.
2. Es können außerdem Parenchym- oder Tumoran-teile in den Stichkanal verschleppt werden. Zumeist werden die verschleppten Partikel von Blut, Granulationsgewebe oder sogar normalem Fettgewebe umgeben. Auch hier können sich aus K5/14-positiven Zellen Plattenepithelmetaplasien entwickeln.

Die oben aufgeführten Veränderungen sollten nicht zur Fehlinterpretation eines invasiven Karzinoms führen.

## Literatur

1. Abramson DJ (1969) Mammary duct ectasia, mammary fistula and subareolar sinuses. *Ann Surg* 169:217–226
2. Aozasa K, Ohsawa M, Saeki K, Horiuchi K, Kawano K, Taguchi T (1992) Malignant lymphoma of the breast. Immunologic type and association with lymphocytic mastopathy. *Am J Clin Pathol* 97:699–704
3. Axelsen RA, Reasbeck P (1988) Granulomatous lobular mastitis: report of a case with previously undescribed histopathological abnormalities. *Pathology* 20:383–389
4. Azzopardi JG (1979) Miscellaneous entities. In: Azzopardi JG (Hrsg) *Problems in breast pathology*. W.B. Saunders, London, S 400
5. Baker Jr JL, LeVier RR, Spielvogel DE (1982) Positive identification of silicone in human mammary capsular tissue. *Plast Reconstr Surg* 69:56–60
6. Barker DE, Retsky MI, Schultz S (1978) "Bleeding" of silicone from bag-gel breast implants, and its clinical relation to fibrous capsule reaction. *Plast Reconstr Surg* 61:836–841
7. Bassett L, Winchester DP, Caplan RB et al (1997) Stereotactic core-needle biopsy of the breast: a report of the Joint Task Force of the American College of Radiology, American College of Surgeons, and College of American Pathologists. *CA Cancer J Clin* 47:171–190
8. Bässler R (1978) *Pathologie der Brustdrüse*. Springer, Berlin Heidelberg New York
9. Bässler R (1997) Granulomatöse (galaktostatische, destruiende) Mastitis. In: Remmele W (Hrsg) *Pathologie 4*. Springer, Heidelberg Berlin, S 174–176
10. Bässler R (1997) Mastitis. In: Remmele W (Hrsg) *Pathologie 4*. Springer, Heidelberg Berlin, S 173–179
11. Bergman RB, van der Ende AE (1979) Exudation of silicone through the envelope of gel-filled breast prostheses: an in vitro study. *Br J Plast Surg* 32:31–34
12. Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, Diss TC, Isaacson PG, Lammie GA, Millis RR (1993) Breast lymphomas: a clinicopathologic review. *Hum Pathol* 24:274–278
13. Bocian JJ, Fahmy RN, Michas CA (1991) A rare case of 'coccioidoma' of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 115:1064–1067
14. Brown KL, Tang PH (1979) Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. *Am J Surg* 138:326–329
15. Chetty R, Butler AE (1993) Lymphocytic mastopathy associated with infiltrating lobular breast carcinoma. *J Clin Pathol* 46:376–377
- 15a. Cheuk W, Chan AC, Lam WL, Chow SM, Crowley P, Lloydd R, Campbell I, Thorburn M, Chan JK (2009) IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 33:1058–1064
16. Davies JD, Burton PA (1983) Postpartum lobular granulomatous mastitis. *J Clin Pathol* 36:363
17. Edmiston Jr CE, Walker AP, Krepel CJ, Gohr C (1990) The nonpuerperal breast infection: aerobic and anaerobic microbial recovery from acute and chronic disease. *J Infect Dis* 162:695–699
18. Fitzgibbons PL, Smiley DF, Kern WH (1985) Sarcoidosis presenting initially as breast mass: report of two cases. *Hum Pathol* 16:851–852
19. Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, Talbot IC (1982) Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *J Clin Pathol* 35:941–945
20. Giorno R (1983) Mononuclear cells in malignant and benign human breast tissue. *Arch Pathol Lab Med* 107:415–417
21. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U (1987) Granulomatous lobular mastitis. *J Clin Pathol* 40:535–540
22. Haagensen CD (1986) *Diseases of the breast*. W.B. Saunders, Philadelphia
23. Hale JA, Peters GN, Cheek JH (1985) Tuberculosis of the breast: rare but still extant. Review of the literature and report of an additional case. *Am J Surg* 150:620–624
24. Ikard RW, Perkins D (1977) Mammary tuberculosis: a rare modern disease. *South Med J* 70:208–212
25. Jain BK, Sehgal VN, Jagdish S, Ratnakar C, Smile SR (1994) Primary actinomycosis of the breast: a clinical review and a case report. *J Dermatol* 21:497–500

26. Kasper CS (1994) Histologic features of breast capsules reflect surface configuration and composition of silicone bag implants. *Am J Clin Pathol* 102:655–659
27. Kessler E, Wolloch Y (1972) Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 58:642–646
28. Leach RD, Eykyn SJ, Phillips I, Corrin B (1979) Anaerobic subareolar breast abscess. *Lancet* 1:35–37
29. Longcope WT, Freiman DG (1952) A study of sarcoidosis; based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)* 31:1–132
30. MacDougall LT, Magoon CC, Fritsche TR (1992) *Dirofilaria repens* manifesting as a breast nodule. Diagnostic problems and epidemiologic considerations. *Am J Clin Pathol* 97:625–630
31. Manstein CH, Steerman PH, Goldstein J (1985) Sodium warfarin-induced gangrene of the breast. *Ann Plast Surg* 15:161–162
32. Mason JR (1970) Haemorrhage-induced breast gangrene. *Br J Surg* 57:700–702
33. Meyer JE, Silverman P, Gandbhir L (1978) Fat necrosis of the breast. *Arch Surg* 113:801–805
34. Nudelman HL, Kempson RL (1966) Necrosis of the breast: a rare complication of anticoagulant therapy. *Am J Surg* 111:728–733
- 34a. Ogura K, Matsumoto T, Aoki Y, Kitabatake T, Fujisawa M, Kojima K (2010) IgG4-related tumour-forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: comparison with other types of tumour-forming mastitis. *Histopathology* 57:39–45
35. Orson LW, Cigtay OS (1983) Fat necrosis of the breast: characteristic xeromammographic appearance. *Radiology* 146:35–38
36. Osborne BM (1989) Granulomatous mastitis caused by histoplasma and mimicking inflammatory breast carcinoma. *Hum Pathol* 20:47–52
37. Raso DS, Crymes LW, Metcalf JS (1994) Histological assessment of fifty breast capsules from smooth and textured augmentation and reconstruction mammoplasty prostheses with emphasis on the role of synovial metaplasia. *Mod Pathol* 7:310–316
38. Rigden B (1978) Sarcoid lesion in breast after probable sarcoidosis in lung. *Br Med J* 2:1533–1534
39. Rooney N, Snead D, Goodman S, Webb AJ (1994) Primary breast lymphoma with skin involvement arising in lymphocytic lobulitis. *Histopathology* 24:81–84
40. Ross MJ, Merino MJ (1985) Sarcoidosis of the breast. *Hum Pathol* 16:185–187
41. Rudoy RC, Nelson JD (1975) Breast abscess during the neonatal period. A review. *Am J Dis Child* 129:1031–1034
42. Salfelder K, Schwarz J (1975) Mycotic “pseudotumors” of the breast. Report of four cases. *Arch Surg* 110:751–754
43. Sandison AT, Walker JC (1962) Inflammatory mastitis, mammary duct ectasia, and mamillary fistula. *Br J Surg* 50:57–64
44. Scholefield JH, Duncan JL, Rogers K (1987) Review of a hospital experience of breast abscesses. *Br J Surg* 74:469–470
45. Stallard HBT, Tait CB (1939) Boeck’s sarcoidosis – a case record. *Lancet* 1:440–442
46. Symmers WS (1966) Deep-seated fungal infections currently seen in the histopathologic service of a medical school laboratory in Brita. *Am J Clin Pathol* 46:514–537
47. Symmers WSJ (1978) The breasts. In: Symmers WSJ (Hrsg) *Systemic pathology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, S 1759–1861
48. Tavassoli FA (1992) Miscellaneous lesions. In: Tavassoli FA (Hrsg) *Pathology of the breast*. Appleton and Lange, Norwalk, S 621–622
49. Thompson AB, Barron MM, Lapp NL (1985) The hyper-eosinophilic syndrome presenting with eosinophilic mastitis. *Arch Intern Med* 145:564–565
50. Whitaker HT, Moore RM (1954) Gumma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 98:473–477

W. Böcker und T. Decker<sup>1</sup>

### Inhalt

Terminologie und zellulärer Aufbau .....	34	Adenomatöses Mamillenadenom .....	52
Einfache duktale Hyperplasie .....	34	Syngomatöses Mamillenadenom .....	53
Sklerosierende Adenose und Varianten .....	39	Fibroepitheliale Tumoren .....	57
Radiäre Narbe .....	43	Fibroadenom .....	57
Papillome .....	47	Phylloider Tumor .....	60
Adenome .....	51	Adenomyoepitheliale Tumoren .....	63
Tubuläres Adenom und Varianten .....	51	Literatur .....	65
Adenome der Mamille .....	52		

<sup>1</sup> Unter Berücksichtigung eines Beitrags von Daniela Hungermann zu den myoepithelialen Tumoren

## Terminologie und zellulärer Aufbau

Im angloamerikanischen Schrifttum wird der Begriff „benigne proliferative Erkrankungen“ für eine Reihe proliferativer Läsionen ohne Atypien benutzt, wie z. B. der einfachen duktaalen Hyperplasie, der sklerosierenden Adenose, den Papillomen und den Fibroadenomen [50, 140, 141]. Hier subsumieren wir unter diesem Begriff alle benignen proliferativen Läsionen, unabhängig davon, ob diese Läsionen derzeit als Hyperplasien oder als Neoplasien interpretiert werden. Aus praktischen Gründen schließen wir die adenomyoepithelialen Tumoren mit ein (Tab. 3.1).

Die Annahme, dass sich im normalen Mammaepithel aus K5/14-positiven Progenitorzellen glanduläre (K7/8/18-positiv) und myoepitheliale Zellen (SMA-positiv) differenzieren, hat zu neuen Erkenntnissen bei den proliferativen Erkrankungen geführt. So zeigen die benignen Läsionen mit zwei Ausnahmen (mikroglanduläre Adenose und Syringom der Mamille) den gleichen zellulären Aufbau wie das normale Mammaepithel. Dies lässt sich sehr schön an der einfachen duktaalen Hyperplasie und der sklerosierenden Adenose zeigen, wichtigen Prototypen benigner Proliferationen, die die glanduläre bzw. bilineare Zelldifferenzierung des normalen Mammaepithels imitieren.

Die Variabilität dieser Läsionen ist aber nicht nur auf die Strukturvielfalt der epitheliale Proliferationen allein zurückzuführen, sondern auch auf die Besonderheiten des Stromas. So sind das Papillom, die sklerosierende Adenose, die radiäre Narbe und das Fibroadenom, um nur vier Läsionen zu nennen, wesentlich definiert durch die Stromareaktion.

## Einfache duktaale Hyperplasie

**Synonyme:** epitheliale Hyperplasie, duktaale epitheliale Hyperplasie (gewöhnlicher Typ), duktaale Hyperplasie ohne Atypien, intraduktaale Hyperplasie, Epitheliose, Papillomatose, duktaale intraepitheliale Neoplasie (DIN) Ia, WHO: „usual ductal hyperplasia“ (UDH)

**Definition.** Die einfache duktaale Hyperplasie ist eine benigne epitheliale Proliferation, die durch ihre zelluläre Heterogenität charakterisiert ist [19]. Immunfluoreszenzanalysen zeigen eine Proliferation undifferenzierter, offenbar glandulär determinierter Progenitorzellen (K5 und/oder 14+), intermediärer (K5/14+, K8/18+) und differenzierter glandulärer Zellen (K8/18+) [17, 21, 87, 126]. Eine myoepitheliale Differenzierung findet sich nur in wenigen Fällen.

**Epidemiologie und Klinik.** Die epitheliale Hyperplasie wurde in etwa 25 % der prä mammographischen Exzidate nachgewiesen [39]. Mit Ausnahme der epithelialen Hyperplasie in benignen proliferativen Herdbefunden (z. B. Papillom) besteht kein charakteristischer Befund.

Das relative Krebsrisiko (Verhältnis des Risikos von Betroffenen zum Risiko der Kontrollpopulation) von Frauen mit ausschließlich duktaaler Hyperplasie ist nur leicht erhöht und liegt bei 1,7–2 [15, 29, 50, 53, 63, 112, 117, 118, 140, 143, 176, 177, 191, 200].

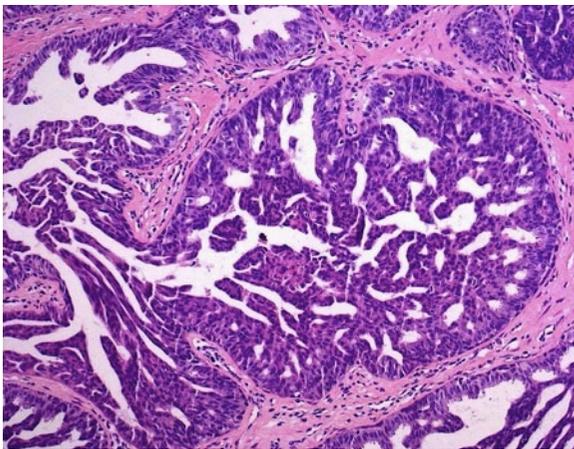
**Radiologie.** Keine charakteristischen Veränderungen.

**Morphologie.** *Makroskopisch* gibt es keine charakteristischen Veränderungen. *Mikroskopisch* ist das typische Merkmal der einfachen duktaalen Hyperplasie eine fokale Vermehrung luminaler Zellen. Diese variieren mitsamt ihren Kernen in Größe, Form und Anord-

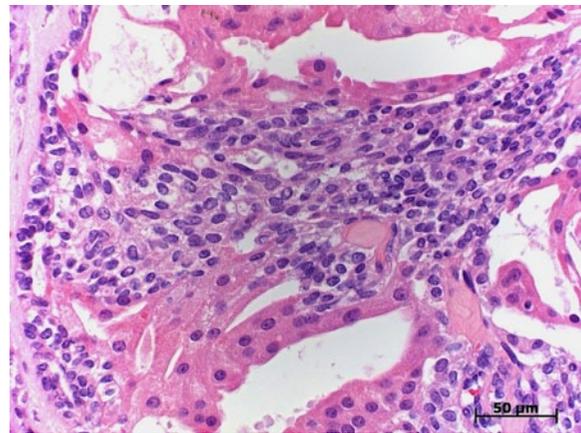
**Tabelle 3.1** Charakteristika Benigner proliferativer Mammaläsionen

Läsion	Merkmale
Einfache duktaale Hyperplasie	Benigne tubuläre, papilläre oder epitheliale proliferative Läsionen
Sklerosierende Adenose	Zellen imitieren normales Mammaepithel mit K5/14-positiven Progenitorzellen
Papillome	Geringes Karzinomrisiko
Radiäre Narbe	Geringe Progressionsneigung zu In-situ Neoplasien (Ausnahmen!)
Tubuläres Adenom	Keine direkten Vorläufer invasiver Karzinome
Adenome der Mamille	Klinisch und radiologisch teils nicht von Karzinomen zu unterscheiden
Fibroadenom	Im Screening enthalten MIB häufig benigne proliferative Läsionen
Adenomyoepitheliom	B-Kategorien: überwiegend B2 und B3

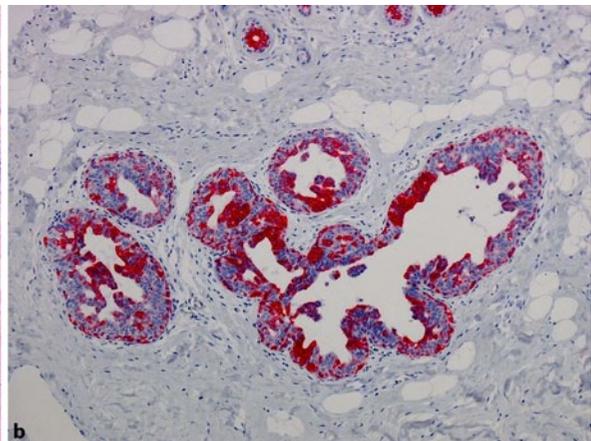
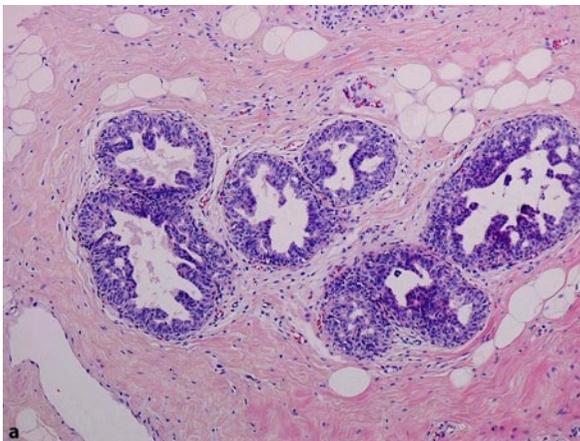
nung. Häufig sind die Zellgrenzen unsichtbar (synzytiales Zellwachstum) und die zytoplasmatische Färbung ist von unterschiedlicher Intensität. Das ungeordnete Wachstum dieser heterogenen Zellpopulation führt zur Entstehung unregelmäßiger Sekundärlumina (sog. fenestrierendes Wachstum; Abb. 3.1) [206]. Teilweise liegen die ovalen Kerne und länglichen Zellen parallel angeordnet und imitieren ein faszikuläres Wachstumsmuster, ähnlich jenem der Leiomyome (von Azzopardi als „streaming“ bezeichnet; Abb. 3.2). Neben dem fenestrierenden Wachstum findet sich weitaus seltener ein gynäkomastoides (mikropapilläres; Abb. 3.3) oder ein solides Wachstum (Abb. 3.4).



**Abb. 3.1** Einfache duktale Hyperplasie mit typischer zellulärer Heterogenität und Ausbildung unregelmäßiger Lumina (fenestrierendes Wachstum).



**Abb. 3.2** Einfache duktale Hyperplasie mit einem Areal parallel liegender spindelförmiger Zellen (faszikuläres Wachstum) und fokaler apokriner Metaplasie



**Abb. 3.3a,b** Einfache duktale Hyperplasie vom mikropapillären (gynäkomastoiden) Typ. **a** Histologischer Aspekt; **b** K5/6-Immunhistochemie

Die Veränderungen reichen von milden Formen mit nur 3–4 Zellschichten bis hin zu schweren Formen mit weitgehender Obliteration des Drüsenlumens (s. Abb. 3.4). Apokrine Metaplasien lassen sich häufig nachweisen (s. Abb. 3.2).

Gelegentlich beobachtet man bei der duktalem Hyperplasie im Randbereich „infiltrative“ tubuläre Proliferate mit einem desmoplastischen (Abb. 3.5a) oder sklerosierten Stroma (Abb. 3.5b; von Azzopardi als infiltrierende Epitheliose bezeichnet). Diese können insbesondere im Schnellschnitt zur Fehldiagnose eines invasiven Karzinoms führen. Die tubulären Strukturen zeigen eine starke Expression von basalen Keratinen

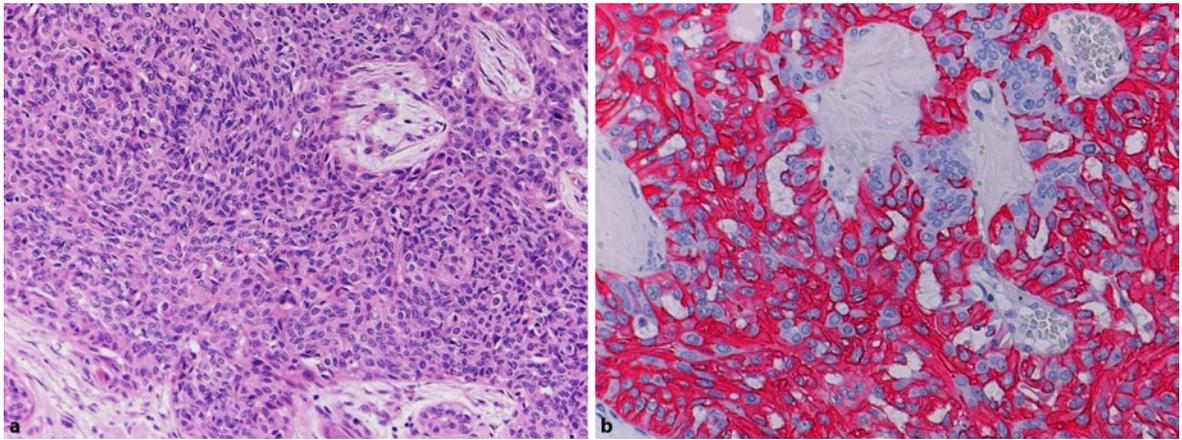


Abb. 3.4a,b Einfache duktale Hyperplasie vom soliden Typ. **a** Solide epitheliale Proliferation; **b** typisches K5/14-Mosaikmuster

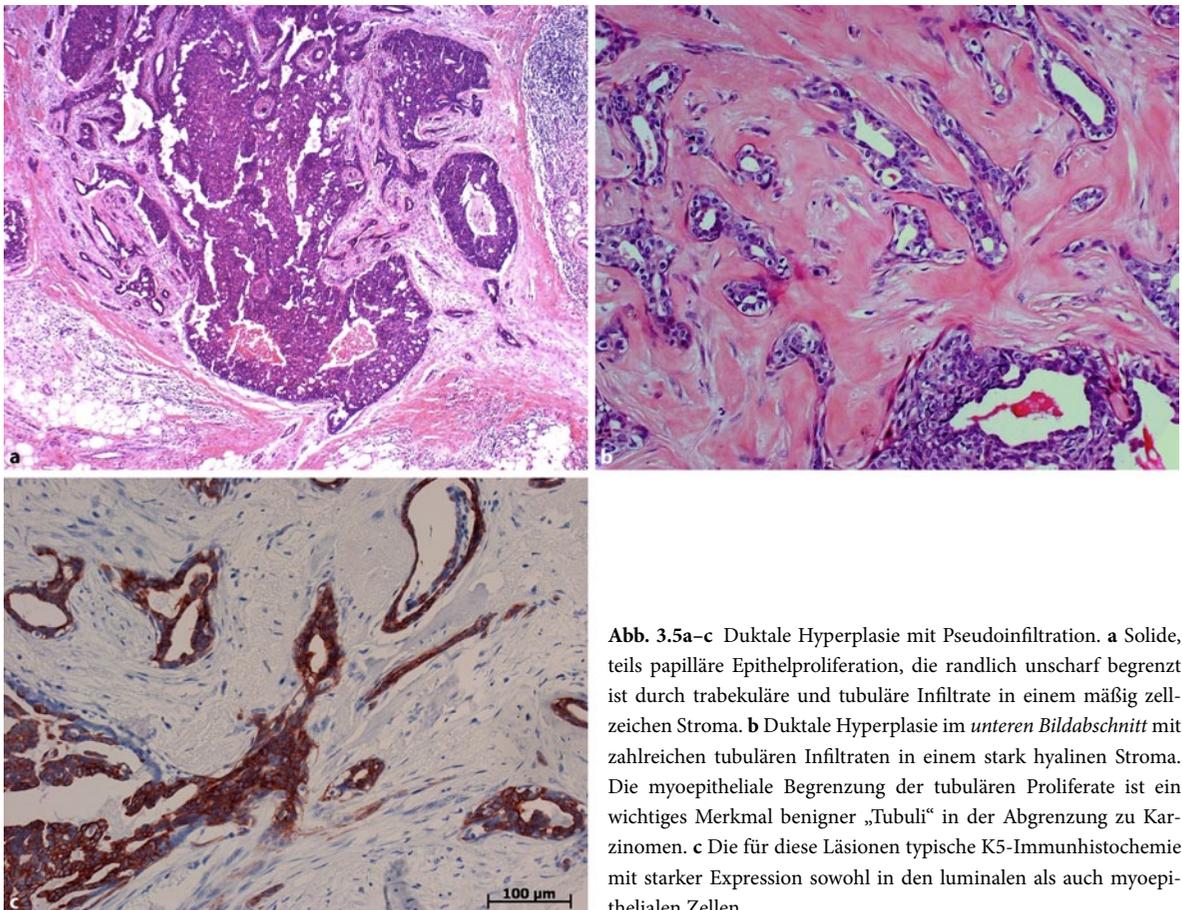


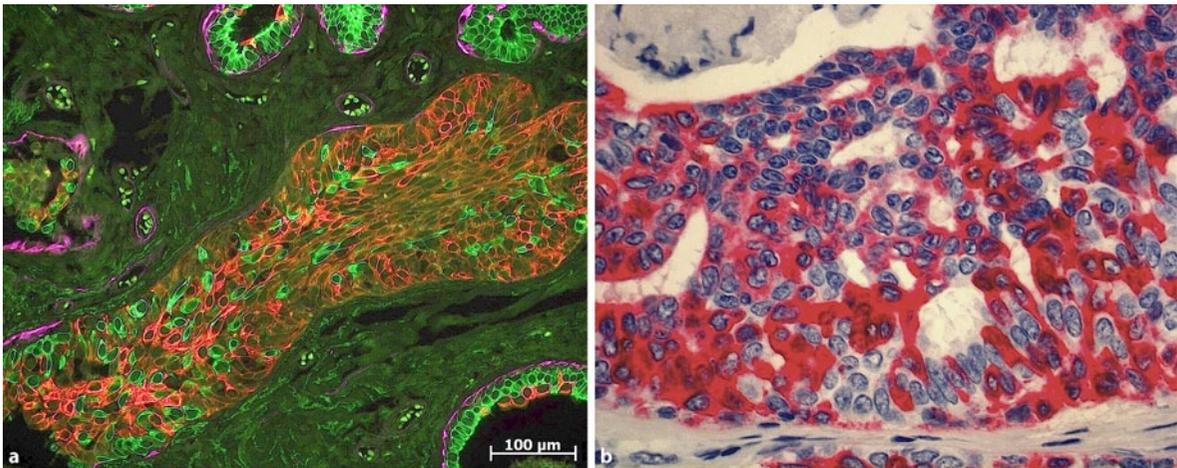
Abb. 3.5a-c Duktale Hyperplasie mit Pseudoinfiltration. **a** Solide, teils papilläre Epithelproliferation, die randlich unscharf begrenzt ist durch trabekuläre und tubuläre Infiltrate in einem mäßig zellreichen Stroma. **b** Duktale Hyperplasie im unteren Bildabschnitt mit zahlreichen tubulären Infiltraten in einem stark hyalinen Stroma. Die myoepitheliale Begrenzung der tubulären Proliferate ist ein wichtiges Merkmal benigner „Tubuli“ in der Abgrenzung zu Karzinomen. **c** Die für diese Läsionen typische K5-Immunhistochemie mit starker Expression sowohl in den luminalen als auch myoepithelialen Zellen

5/14/17 (Abb. 3.5c) und lassen sich so leicht von invasiven Karzinomen abgrenzen.

Die duktale Hyperplasie findet sich in normalem Mammagewebe, in fibrozystischen Läsionen sowie auch in tumorbildenden proliferativen Läsionen wie der ra-

diären Narbe, dem Papillom, dem Adenom der Mamille oder seltener auch bei fibroepithelialen Läsionen.

**Immunhistochemie:** Es findet sich eine Expression von K5 und K7/8/18 (Abb. 3.6) [20, 21, 87, 126, 154]. Die sequentielle Expression von basalen und glandu-



**Abb. 3.6a,b** Einfache duktale Hyperplasie. **a** Solider Typ. Dreifach-Immunfluoreszenz mit Darstellung basaler Keratine 5 (rot), luminaler Keratine 8/18 (grün) und SMA (pink). Der überwiegende Teil der Zellen stellt Progenitorzellen (rot) und intermediäre glanduläre

Zellen (Hybridfarbe) dar. Nur wenige Zellen sind glandulär differenziert (grün). **b** Keratin-5-Immunhistochemie mit Ausbildung eines Mosaikmusters aus überwiegend positiven und nur wenigen negativen Zellen (vgl. dazu auch Abb. 3.3b)

lären Keratinen in der Mehrfach-Immunfluoreszenz ist ein Hinweis dafür, dass es sich bei diesen Läsionen um einen proliferativen Prozess der glandulären Zelllinie handelt (s. Abb. 3.6).

Das charakteristische K5/14-Mosaikmuster beinhaltet eine enge Vermischung von (meist vielen) K5/K14-positiven Zellen mit (meist wenigen) negativen Zellen (s. Abb. 3.6). Dieses Mosaikmuster darf nicht mit Reaktionsmustern verwechselt werden, die durch den Verbleib von residuellen (normalen) Zellen bei In-situ-Neoplasien entstehen (s. dazu auch Kap. 4).

Eine wechselnde Zahl von Zellen zeigt eine ER-Expression, die in der Regel Ki67-negativ sind [182, 183]. Die epitheliale Hyperplasie ist zumeist negativ für die myoepithelialen Marker SSM-HC, SMA, Maspin [4], Calponin und p63. Hinsichtlich der Expressionsmarker anderer Marker sei auf die Literatur verwiesen: p53, c-erbB2 [3, 4, 47, 122, 186, 195, 211, 217] Cyklin-B, cdc2, S-100, p68, SF/c-mit, PLAP, TGFβ2 [36] ER-Alpha, ER-Beta und Ki67 [160, 180].

**Molekulargenetik.** Mikrosatelliteninstabilität einer Reihe von Loci ist mit Häufigkeiten von 0–15 % angegeben. Die molekulare Diagnostik spielt für das Erkennen der epithelialen Hyperplasie und in der Differentialdiagnose zu den Neoplasien keine Rolle [18, 93, 104, 132]. Zur Klonalität siehe [42, 130].

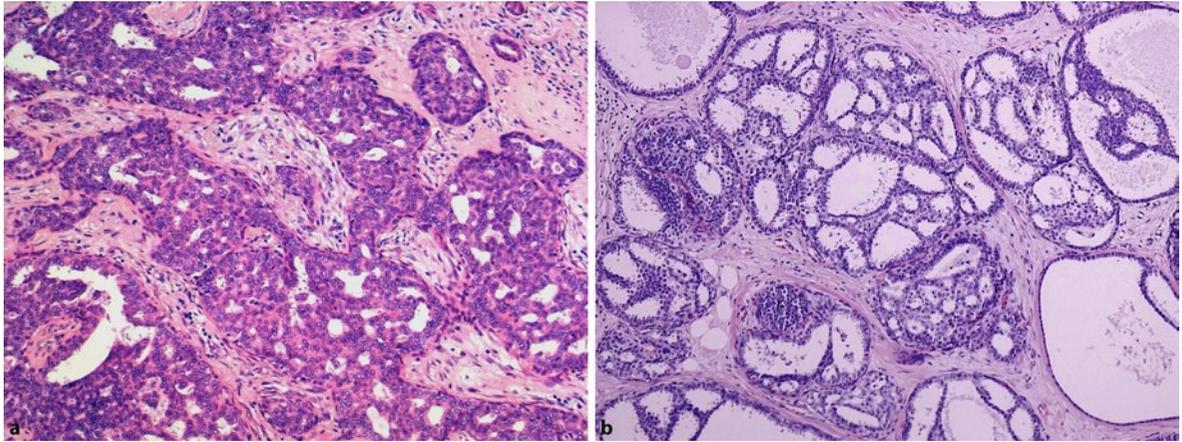
**Atypische duktale Proliferationen in einer einfachen epithelialen Hyperplasie.** Nach Azzopardi und eigenen Erfahrungen sind Übergänge von einfachen dukталen Hyperplasien in atypische epitheliale Proliferationen sehr selten.

**Interpretation der MIB.** In der Mehrzahl der Fälle kann bei eindeutiger Diagnose einer einfachen dukталen Hyperplasie die Läsion als B2 oder B1 (da die epitheliale Hyperplasie kein radiologisches Korrelat hat) kategorisiert werden. Bei epithelialen Hyperplasien in tumorbildenden Läsionen wie dem Papillom und der radiären Narbe sollte die übergeordnete Kategorie vergeben werden, d. h. in den beiden genannten Beispielen B3.

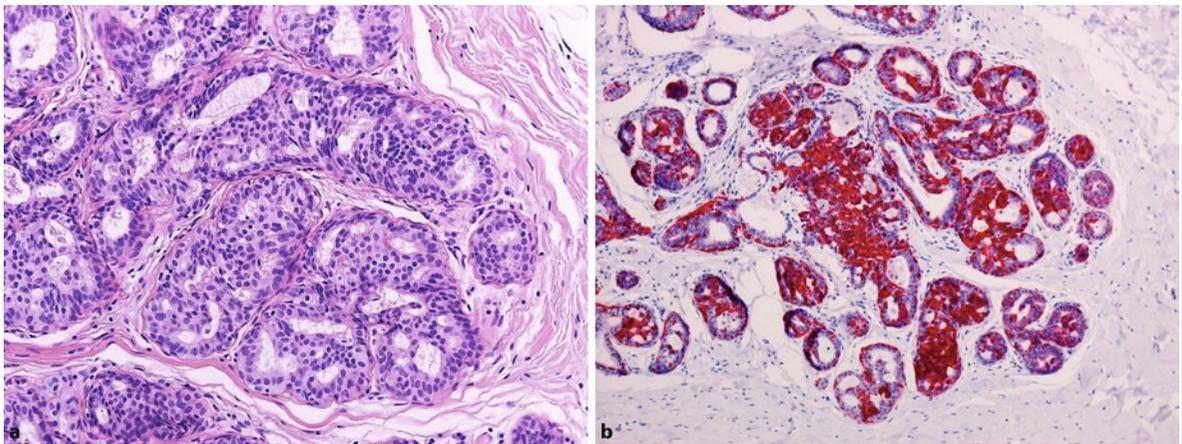
**Differentialdiagnose.** Die wichtigsten Differentialdiagnosen umfassen die verschiedenen Formen der dukталen Neoplasien:

- *Einfache duktale Hyperplasie versus atypische duktale Hyperplasie/DCIS, geringer Malignitätsgrad:*

Die Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Läsionen ist normalerweise einfach. Zytologie und Wachstumsmuster sind die entscheidenden Unterscheidungsmerkmale. Monotone versus gemischtzelluläre (heterogene) Zusammensetzung und kribriformes versus fenestrierendes Wachstum sind die wichtigsten differentialdiagnostischen Merkmale (vgl. Abb. 3.7a,b). In schwierigen Fällen hilft die K5/14/17-Immunhistochemie weiter. Die duktale Hyperplasie zeigt das typische Mosaikmuster, während die Tumorzellen der atypischen dukталen Hyperplasie und des DCIS Grad 1 bis auf wenige Ausnahmen einen rein glandulären Phänotyp aufweisen (K8/18+, K5 und/oder K14; Abb. 3.8). Dieselben Merkmale gelten auch für die Unterscheidung einer mikropapillären epithelialen Hyperplasie von einem mikropapillären dukталen Carcinoma in situ.



**Abb. 3.7a,b** Differentialdiagnose duktale Hyperplasie versus DCIS. **a** Duktale Hyperplasie mit heterogener zellulärer Zusammensetzung und fenestrierendem Wachstum. **b** Monomorphe epitheliale Proliferation mit kribriformem Wachstum beim DCIS



**Abb. 3.8a,b** Duktale Hyperplasie. **a** Inhomogene Zellpopulationen mit regelmäßigen sekundären Lumina. Ein DCIS Grad 2 lässt sich anhand der HE-Histologie nicht sicher ausschließen. **b** Die K5/6-

Immunhistochemie zeigt jedoch ein für die duktale Hyperplasie typisches Mosaikmuster

– *Einfache duktale Hyperplasie versus DCIS, hoher Malignitätsgrad:*

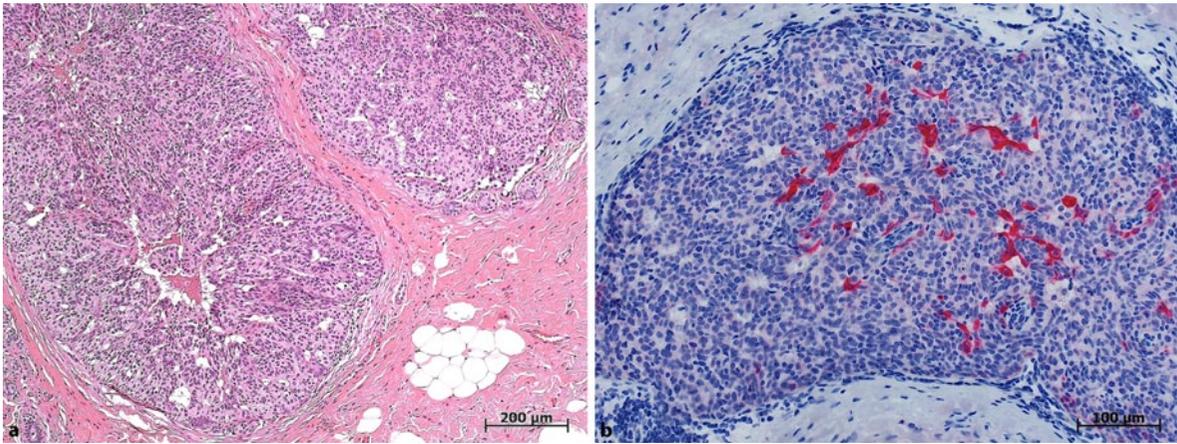
Die zytologischen Merkmale sind in der Unterscheidung dieser beiden Läsionen entscheidend. Bei dem DCIS mit hohem Malignitätsgrad liegen eindeutig maligne Kernmerkmale, die auch im HE-Schnitt bereits die Unterscheidung zu ungewöhnlichen Typen der epithelialen Hyperplasie möglich machen. Darüber hinaus kommt es bei diesem DCIS häufig zu Komedo-Typ-Nekrosen, die bei der dukталen Hyperplasie extrem selten sind. Da ein kleiner Teil der hochmalignen DCIS-Fälle K5/14 (basaler Phänotyp; s. dazu Kap. 4) exprimieren, muss in diesem Kontext die Abgrenzung von der dukталen Hyperplasie an Hand zytologischer Merkmale erfolgen.

– *Einfache duktale Hyperplasie versus DCIS, intermediärer Malignitätsgrad:*

Diese Fälle stellen das eigentliche diagnostische Dilemma da. Beide Läsionen zeigen eine ähnliche Vielfalt in Kernform und Architektur sowie auch Anordnung der Kerne und beide können eine ähnliche (fenestrierende, mikropapilläre oder solide) Architektur aufweisen (Abb. 3.9). Die Diagnostik insbesondere kleiner Läsionen oder von Läsionen in Stanzmaterial sollte daher die K5- und/oder K14-Immunhistochemie miteinbeziehen.

– *Einfache epitheliale Hyperplasie versus DCIS, Spindeltyp:*

Zumeist ist eine eindeutige Entscheidung möglich. Bei schwierigen Läsionen hilft auch wiederum die K5/14/17-Immunhistochemie.



**Abb. 3.9a,b** DCIS Grad 2. **a** In diesem Fall zeigt die HE-Histologie eine heterogene Zellproliferation mit fenestrierendem Wachstum, so dass die duktale Hyperplasie in die Differentialdiagnose mit ein-

bezogen werden muss. **b** Die K5/6-Immunhistochemie zeigt eine klonale Proliferation mit residuellen normalen Zellen im Zentrum

– *Einfache duktale Hyperplasie versus DCIS, plattenepithelialer Typ:*

Sowohl die epitheliale Hyperplasie als auch das seltene Plattenepithelkarzinom zeichnen sich durch eine starke K5/K14-Positivität aus. Die Reaktion fällt beim Plattenepithelkarzinom intensiver und gleichmäßiger aus. Die eigentliche Entscheidung muss aber aufgrund der zellulären Merkmale (plattenepitheliale Differenzierung und zelluläre Anaplasie) erfolgen.

– *Einfache epitheliale Hyperplasie versus lobuläre Neoplasie:*

Die lobuläre Neoplasie ist durchweg K5/14-negativ. Bei frühen Läsionen können aber residuelle normale K5/K14 positive Zellen ein Pseudomosaikmuster ausbilden, das als DH interpretiert werden kann. Zusätzlich kann auch die E-Cadherin-Immunhistochemie zur Anwendung kommen (lobuläre Neoplasie E-Cadherin-negativ, duktale Hyperplasie E-Cadherin-positiv).

graphie-Screenings wird sie durch die Assoziation mit Mikrokalk häufig beobachtet, weitaus seltener durch Architekturstörung bzw. Herdbefund (s. unter Radiologie).

Das Alter der Patientinnen mit *mikroglandulärer Adenose* liegt zwischen 28 und 82 Jahren [120]. Die Größe der Läsionen variiert von 5 bis >50 mm. Bei einem Drittel aller Fälle kann ein assoziiertes invasives Karzinom nachgewiesen werden [85, 127].

Die Frage, ob die *sklerosierende Adenose* einen Risikofaktor darstellt, wird bis heute kontrovers diskutiert [16, 31, 88]. Jensen et al. [53] fanden ein leicht erhöhtes relatives Karzinomrisiko von 1,7-mal für Frauen mit sklerosierender Adenose, ein relatives Risiko von 6,7-mal für Frauen mit sklerosierender Adenose mit atypischer epithelialer Hyperplasie. Atypisch duktale und lobuläre epitheliale Proliferationen in einer sklerosierenden Adenose sind aber selten [32, 56, 134, 157].

Patientinnen mit *apokrinen Adenosen* sind von verschiedenen Gruppen analysiert worden [31, 51, 178, 184]. In der Studie von Simpson et al. [184] konnte die apokrine Adenose nicht als ein unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. In den beiden Serien von Carter und Rosen [31] sowie Seidman und Mitarbeitern [178] sind die Ergebnisse hinsichtlich des metachronen Karzinomrisikos widersprüchlich.

## Sklerosierende Adenose und Varianten

**Definition.** Die typische Läsion ist gekennzeichnet durch Proliferation benigner tubulärer Drüsen. Mit Ausnahme der mikroglandulären Adenose zeigen die Varianten dieses Typs den gleichen Aufbau.

**Epidemiologie und Klinik.** Die Patientinnen mit sklerosierender Adenose sind überwiegend zwischen 40 und 50 Jahre alt; selten wird diese Läsion bei Frauen unter 30 Jahren beobachtet [171, 172]. In zwei Autopsiestudien wurde die Häufigkeit der sklerosierenden Adenose mit 7 bzw. 20% ermittelt [83]; im Rahmen des Mammo-

**Radiologie.** Die wichtigsten mammographischen Merkmale der sklerosierenden Adenose sind: gruppierte, punktförmige, amorphe oder mäßig pleomorphe Mikroverkalkungen, Architekturstörungen und Herdbefunde. Die sklerosierende Adenose wird zumeist aufgrund von gruppierten, mäßig polymorphen Mikroverkalkungen entdeckt (s. Abb. 3.10a und c), die sich von Mikroverkalkungen der verschiedenen Stadien der duktaalen Neoplasien (DCIS, Grad 1, FEA, ADH) nicht unterscheiden [11, 41, 114, 194]. Seltener liegt ein mammographisch

umschriebener, multilobulierter Herdbefund, eine Architekturstörung oder eine asymmetrische Verdichtung mit oder ohne Palpatiosbefund vor [46, 73, 127, 145, 172, 184, 213].

Für die mikroglanduläre Adenose ist ein typischer mammothographischer Befund nicht beschrieben worden. Die Herdbefunde gleichen oft jenen des Adenosetumors.

Bei Adenose Tumoren mit mammothographischen Verdichtungen findet man sonographisch gewöhnlich eine Schallabschwächung ohne eigentlichen Herdbefund. Wenn Herdbefunde vorliegen, können diese relativ gut umschriebene Begrenzungen zeigen [11] oder aber unregelmäßig konturiert sein und sogar eine dorsale Schallauslöschung aufweisen, so dass ein invasives Karzinom nicht ausgeschlossen werden kann [72].

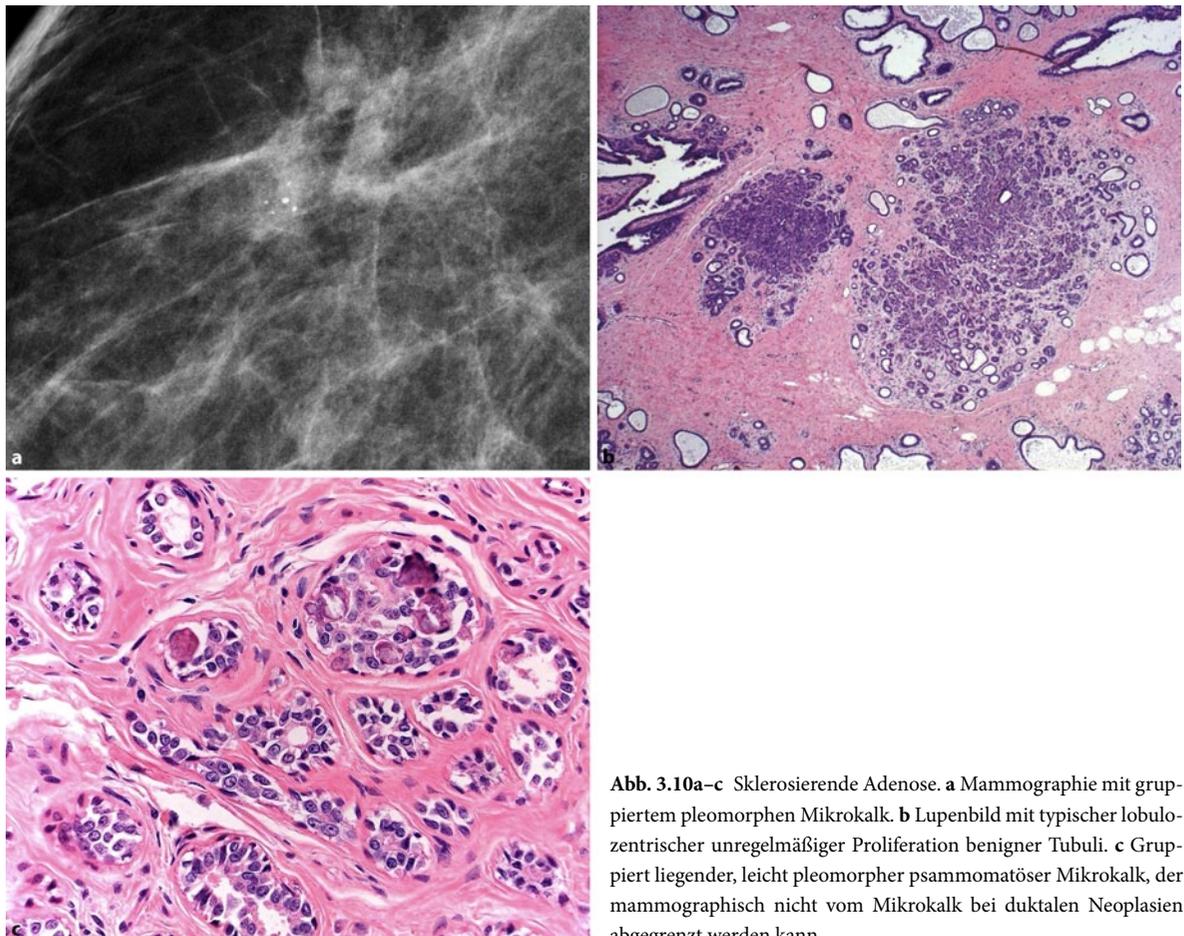
In der MRT gibt es keine typischen Befunde; eine Abgrenzung zum Karzinom ist nicht möglich.

**BI-RADS-Klassifikation.** Mikrokalzifikationen in sklerosierenden Adenosen werden zumeist als BI-RADS Kategorie 4 entsprechend dem American College of Radiology eingeordnet [5]. Die Abklärung verdächtigen

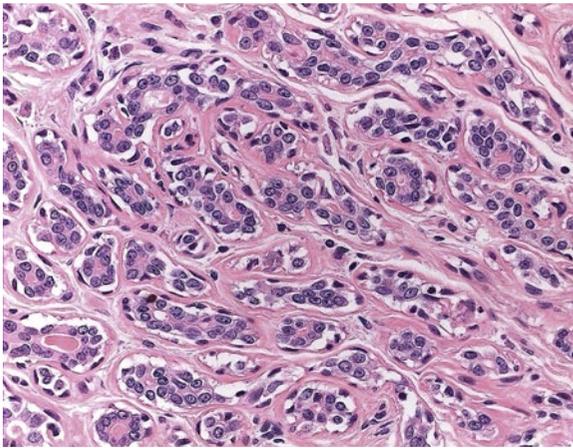
Mikrokalks erfolgt heute überwiegend durch stereotaktische Vakuumbiopsien [109], die Abklärung von Herdbefunden durch (mindestens 5) sonographische Stanzbiopsien.

**Morphologie.** Die *Makroskopie* ist zumeist uncharakteristisch. Bei Herdbefunden findet man häufig eine knotige, graue bis hellbraune Induration von 5–50 mm vor [9, 74, 77, 127, 213]. Die *Mikroskopie* der typischen sklerosierenden Adenose ist durch bündel- und wirbelartig angeordnete benigne Tubuli oder Azini in lobulärer Architektur gekennzeichnet (lobulozentrisch; Abb. 3.10a).

Das charakteristische lobulozentrische Erscheinungsbild ist am besten in schwacher Vergrößerung erkennbar (Abb. 3.10b). Sklerosierende Adenosen variieren von zellreichen (floride sklerosierende Adenose) zu stark hyalinisierten Läsionen mit atrophischem Epithel (Abb. 3.11 und 3.12) [9]. Das wichtigste histologische Merkmal der sklerosierenden Adenosen sind die büschel- bis wirbelartig angeordneten „benignen Tubuli“, die mit azinären und trabekulären Elementen abwech-

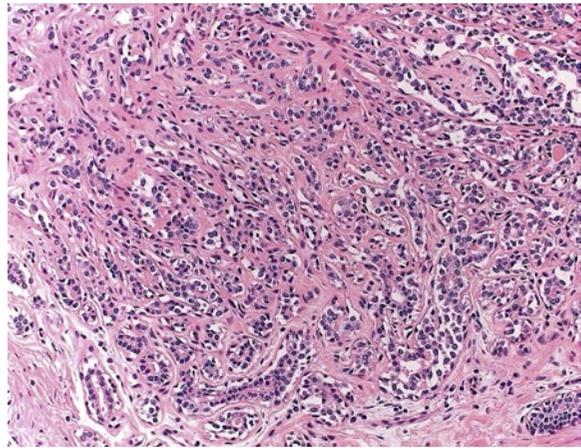


**Abb. 3.10a–c** Sklerosierende Adenose. **a** Mammographie mit gruppiertem pleomorphen Mikrokalk. **b** Lupenbild mit typischer lobulozentrischer unregelmäßiger Proliferation benigner Tubuli. **c** Gruppiert liegender, leicht pleomorpher psammomatöser Mikrokalk, der mammographisch nicht vom Mikrokalk bei duktalem Neoplasien abgegrenzt werden kann



**Abb. 3.11** Sklerosierende Adenose. Die benignen Tubuli werden von einem glandulären Epithel mit außen liegendem Myoepithel ausgekleidet. An der Außenseite lässt sich häufig eine verbreiterte Basalmembran erkennen

seln können. Sie enthalten ein zweischichtiges Epithel mit meist verdickter Basalmembran (Abb. 3.11). Das kubische luminal Drüsenepithel enthält zumeist vergrößerte Kerne und gut erkennbare Nukleoli. Das Zytoplasma dieser Zellen ist basophil oder leicht granulär. Apikale Ausstülpungen und Sekretionsmerkmale sind gewöhnlich nicht nachweisbar. In späteren Stadien können die Tubuli atrophisch werden und ihr Lumen verlieren (Abb. 3.12). Das Myoepithel kann sehr prominent, aber auch weitgehend atrophisch sein. Selten lässt sich eine Infiltration peripherer Nerven (2–10 %) und/oder von Blutgefäßen nachweisen [40, 54, 70, 205]. Bei differentialdiagnostisch schwierigen Fällen sollten immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt

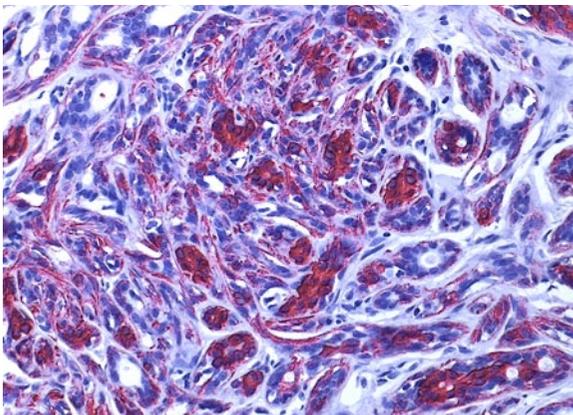


**Abb. 3.12** Sklerosierende Adenose mit wirbelartig angeordneten benignen Tubuli. Im Zentrum teilweise deutliche Atrophie der luminalen Zellen mit Verlust der Zellschichtung

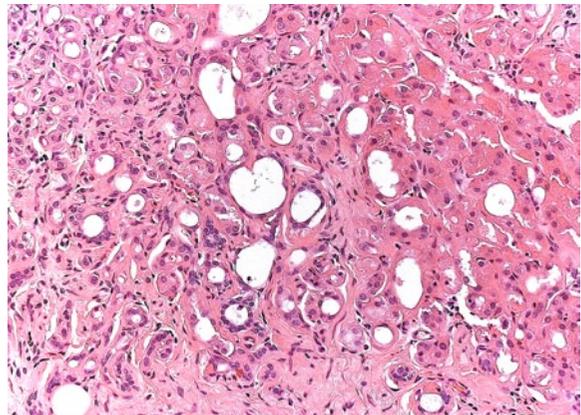
werden (K5/14/17, SMM-HC, p63, CD10 oder SMA; Abb. 3.13).

Das extrazelluläre Stroma ist eines der bestimmenden Charakteristika der sklerosierenden Adenose. Charakteristisch ist vor allem die verbreiterte hyaline Kollagen-IV- und Laminin-positive Basalmembran. Darüber hinaus können Myofibroblasten im kollagenem Bindegewebe vermehrt sein. Mikrokalzifikationen, gewöhnlich lamellär und psammomatös, werden in etwa 50 % der Läsionen gefunden.

Klinisch und histologisch kann die sklerosierende Adenose als Karzinom fehlinterpretiert werden. Die sklerosierende Adenose stellt somit eine Proliferation „benigner Tubuli“ dar, die den gleichen epithelialen



**Abb. 3.13** Sklerosierende Adenose. K5/6-Immunhistochemie mit positiver Reaktion der Myoepithelien und teils auch der luminalen Zellen



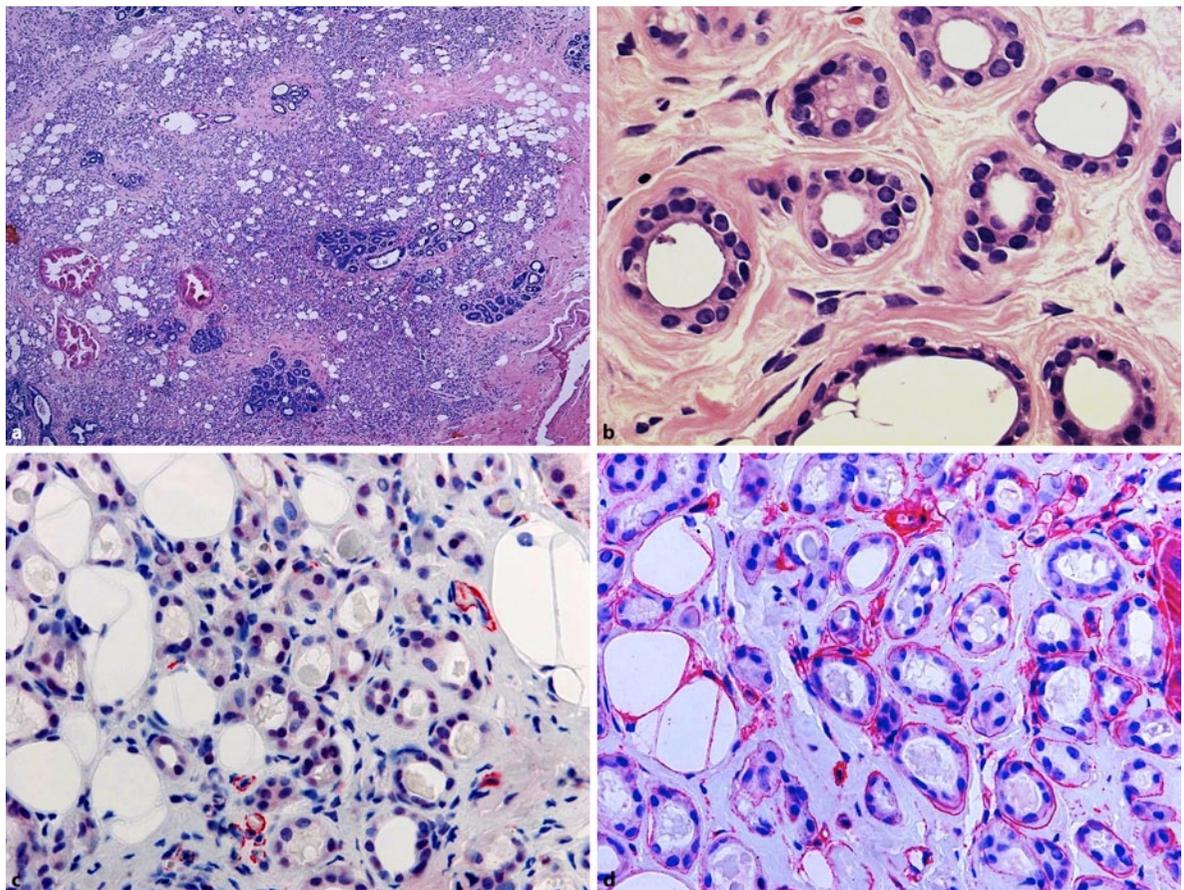
**Abb. 3.14** Apokrine sklerosierende Adenose. In diesem Gesichtsfeld zeigt die SA ausgeprägte apokrine Metaplasien mit breitem granulärem eosinophilem Zytoplasma

Aufbau aufweisen wie das normale Brustdrüsenepithel. Dies unterscheidet die SA von invasiven, insbesondere tubulären Karzinomen, die aus einem rein glandulären Epithel aufgebaut sind. Der Nachweis benigner tubulärer Strukturen in einer Läsion ist daher für die Einschätzung der Dignität entscheidend. Das invasive Wachstum mit Befall von Nerven und/oder Gefäßen ist kein Malignitätskriterium.

**Sklerosierende apokrine Adenose:** Mehr als 50 % der Läsion zeigt eine apokrine Metaplasie [150, 178]. Die apokrinen Zellen sind gewöhnlich kleiner als die klassischen apokrinen Zellen der fibrozystischen Mastopathie. Meist weisen die Zellen ein etwas helleres, eosinophil-granuläres Zytoplasma auf (Abb. 3.14). Die Kerne können mäßig polymorph sein und ein oder zwei Nukleolen enthalten. Apokrine Zellen sind gewöhnlich positiv für Androgenrezeptoren und negativ für ER und PR [179]. Keratine 5/14 werden in diesen Zellen nicht exprimiert. Die apokrinen Zellen exprimieren darüber hinaus häufig GCDFP15.

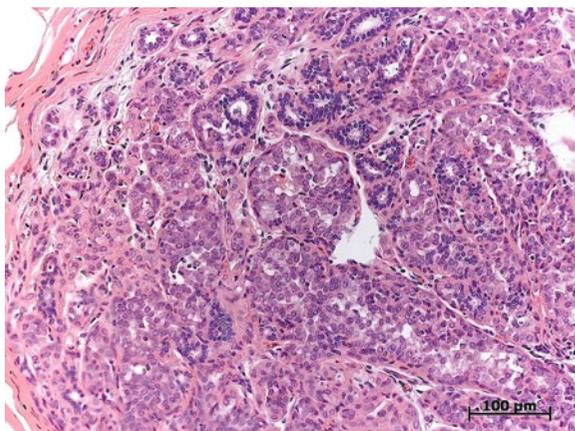
**Mikroglanduläre Adenose:** Diese seltenen Läsionen bestehen aus azinären Strukturen ohne myoepitheliale Zellschicht. Histologisch sind die Läsionen charakterisiert durch Ansammlung zahlreicher, gleichförmiger azinärer Drüsen mit einem kubischen bis flachen Epithel mit blanden, runden Kernen im vorbestehenden fibrosierten/hyalinen Bindegewebe bzw. im Fettgewebe (Abb. 3.15a–d) [36, 120, 162, 169]. Eine desmoplastische Stromareaktion fehlt. Die Zellen besitzen ein amphophiles Zytoplasma. Verschiedene Autoren sehen im Fehlen einer myoepithelialen Zellschicht ein typisches Merkmal dieser Läsion. Im Lumen findet sich in der Regel ein eosinophiles Sekret. Die Tumorzellen exprimieren S-100 und K7/8/18 und sind negativ für EMA, K5/14, GCDFP-15, ER, PR und Her2-neu [92]. Typischerweise sind die azinären Strukturen von einer Basalmembran umgeben (s. Abb. 3.15d) [43].

In mikroglandulären Adenosen kann sich ein In-situ- oder invasives Karzinom entwickeln [85, 127], das gewöhnlich die S100-Expression beibehält [99]. Auf-



**Abb. 3.15a–d** Mikroglanduläre Adenose. **a** Ansammlung zahlreicher, gleichförmiger azinärer Drüsen. **b** Die Drüsen bestehen aus kubischem bis flachem Epithel mit blanden, runden Kernen. **c** Cha-

rakteristisch ist das Fehlen einer myoepithelialen SMA-positiven Zellschicht. **d** Kollagen-IV-Positivität zum Nachweis der Basalmembran



**Abb. 3.16** Lobuläre Neoplasie in einer sklerosierenden Adenose. Die Tubuli werden durch die monomorphen atypischen Zellen aufgetrieben. In der *mittleren oberen Bildhälfte* normale Tubuli

grund des Fehlens einer myoepithelialen Zellschicht kann die Abgrenzung zu einem Karzinom (tubulär, tubulolobulär) schwierig sein [36, 55, 162, 201].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die mikroglanduläre Adenose sich klar von den anderen Adenostypen unterscheidet. Die mikroglanduläre Adenose und das syringomatöse Adenom der Mamille sind die beiden einzigen benignen Läsionen, die keine myoepitheliale Begrenzung aufweisen und damit eine besondere Bedeutung in der Differentialdiagnose zu Karzinomen haben.

**Atypische duktale und lobuläre Proliferationen in Adenosen.** Atypische epitheliale Proliferationen lobulären oder duktalem Typs in einer Adenose stellen die maligne Transformation einer präexistenten Adenose dar [32, 56, 58, 59, 106, 134, 157].

Bei der atypisch-duktalem Proliferation kommt es zu einem Ersatz des normalen Epithels durch atypische epitheliale Proliferationen mit Ausweitung der tubulären Strukturen. Die zellulären und architektonischen Merkmale der atypischen epithelialen Proliferation sind die gleichen, wie sie bei der ADH und dem DCIS Grad I beschrieben werden (s. Kap. 6). Bei den lobulären Neoplasien kommt es zu einem Ersatz des normalen Epithels durch monomorphe Tumorzellen (Abb. 3.16). Typisches Merkmal der neoplastischen Zellen ist der Verlust von E-Cadherin. Die Tumorzellen sind häufig noch von K5/14-positiven originären Zellen (Pseudomosaikmuster) umgeben.

Eine atypische apokrine Proliferation ist charakterisiert durch die Proliferation von apokrinen Zellen mit geringen Atypien und einer komplexen Architektur oder aber apokrinen Zellen mit starken zellulären

Atypien [31, 57, 133, 134, 178]. Im Gegensatz zur Abgrenzung atypischer epithelialer Proliferationen vom duktalem Typ von der einfachen duktalem Hyperplasie ist bei apokrinen Proliferationen die K5/14-Immunhistochemie nicht hilfreich.

**Interpretation der MIB.** Die sklerosierende Adenose (noduläre Adenose) stellt eine benigne Läsion dar. Entsprechend wird sie in der B-Klassifikation als B2 eingeordnet [219]. Bei Vorhandensein atypischer epithelialer Proliferationen erfolgt eine Einordnung in die Kategorie B3. Die mikroglanduläre Adenose ist als B3 zu klassifizieren.

**Differentialdiagnose.** Die differentialdiagnostischen Überlegungen haben die radiäre Narbe und sklerosierende papilläre Läsionen zu berücksichtigen. Die wichtigsten Differentialdiagnosen umfassen das tubuläre Karzinom und andere invasive duktalem und lobuläre Karzinome. Die histologischen Unterscheidungsmerkmale zum tubulären Karzinom und zur mikroglandulären Adenose sind in Tab. 3.2 zusammengefasst.

### Radiäre Narbe

*Synonyme:* komplexe sklerosierende papilläre Proliferation, komplexe heteromorphe Läsion, sklerelastotische Läsion, infiltrierende Epitheliose, benigne sklerosierende duktalem Proliferation, indurative Mastopathie

**Definition.** Die Läsion ist durch einen zentralen fibroelastotischen Kern und radiär auslaufende Parenchymstrukturen in einem bindegewebigen Stroma charakterisiert. Dies gibt der Läsion die typische strahlenförmige Konfiguration im mammographischen Bild. Der Begriff „radiäre Narbe“ (strahlige Narbe) wurde von dem deutschen Pathologen H. Hamperl [76] und dem dänischen Pathologen F. Linell und seinen Mitarbeitern [110] geprägt.

**Epidemiologie, Klinik und Prognose.** Diese Läsionen werden heute zumeist mammographisch entdeckt als spikuliert Architekturstörungen mit/ohne Mikroverkalkungen [137]; selten ist ein palpabler Herdbefund nachweisbar [190]. In einer Autopsiestudie von Nielsen an 82 unausgewählten Frauen wird die Inzidenz mit 28% angegeben, wobei Multizentrität und Bilateralität (67 bzw. 43% der Fälle) häufig sind [127]. Nach den derzeitigen Literaturdaten kann man davon ausgehen, dass in radiären Narben über 6 mm und Patientinnen unter 50 Jahren atypische epitheliale Proliferationen selten sind [48, 190]. Untersuchungen von Jacobs [84] haben gezeigt, dass die radiäre Narbe einen unabhängigen histologischen Risikofaktor mit einem relativen Risiko von 1,8 darstellt.

**Tabelle 3.2** Differentialdiagnose der sklerosierenden Adenose, des tubulären Karzinoms und der mikroglandulären Adenose

	Sklerosierende Adenose	Tubuläres Karzinom	Mikroglanduläre Adenose
Architektur	Lobulozentrisch	Infiltratives Wachstum (kann bei kleinen Läsionen fehlen)	Unschärf begrenzte Läsion
Epitheliale Organisation	Benigne Tubuli mit glandulär-myoeithelialer Schichtung	Maligne Tubuli, bestehend aus „nackten“ einschichtigen Tumorzellen	Azinäre Strukturen mit uniformen, kubischen Zellen. Keine myoeitheliale Zellschicht
Basalmembran	Häufig verdickt um die Tubuli	Keine Basalmembran nachweisbar	Basalmembran um Azini erkennbar
Stroma	Sklerose und Hyalinose	Desmoplastisches Stroma mit SMA positiven Myofibroblasten. Gelegentlich ausgeprägte Hyalinose und Elastose	Normales fibröses oder hyalines Gewebe oder normales Fettgewebe
Assoziierte Neoplasie	Selten atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ	Häufig atypische epitheliale Proliferation vom duktalem Typ (FEA, ADH, DCIS)	In 30 % assoziiert mit In-situ- oder invasiven Karzinomen
Immunhistochemie	Luminale Zellschicht (K5/14/17+ und/oder K8/18+) und basalem Myoeithel (SMA+, SMMHC+, p63+, K5,14/17+)	Tumorzellen exprimieren K8/18; nicht K5/14/17, myoeitheliale Zellschicht nicht nachweisbar	Tumorzellen positiv für S100, K8/18, aber negativ für K5/14/17; Kollagen-IV-positive Basalmembran
B-Klassifikation	B2 (benigne)	B5 (maligne)	B3 (unsicheres Malignitätspotential)

Die Unterscheidungsmerkmale invasiver mikroglandulärer Karzinome, die eine mikroglanduläre Adenose imitieren, werden im Text beschrieben.

Das relative Risiko nimmt offenbar mit der Zahl und der Größe der Läsionen und dem Vorkommen atypischer epithelialer Proliferationen bzw. der duktalem Hyperplasie zu [187, 208, 218]. In den Studien von Andersson und Gram [7] sowie Fenoglio und Lattes [61] konnten diese Beobachtungen allerdings nicht bestätigt werden.

**Radiologie.** Die klassische Beschreibung des mammographischen Befunds der radiären Narbe als spikulierter Herdbefund geht auf Tabar und Dean zurück [197]. Die typische Läsion ist charakterisiert durch eine spikuliert Architekturstörung mit strahlentransparentem Zentrum und radiären Ausläufern (Abb. 3.17). Nur 5–10 % der radiären Narben präsentieren sich klinisch als Herdbefund [190]. Meistens werden sie als Zufallsbefund im Rahmen histologischer Untersuchungen von Exzidaten diagnostiziert, die aus anderen Gründen durchgeführt wurden. Die zunehmende Häufigkeit der Screening-Mammographie hat zu einer Zunahme von radiären Narben in der Diagnostik geführt [8, 48, 90, 116].

Obwohl das Fehlen einer soliden Tumormasse im Zentrum ein hilfreiches mammographisches Merkmal in

der Differentialdiagnose zum Karzinom darstellen kann, schließt es Malignität nicht aus. Ein zentraler Herdbefund ist zwar typisch für ein Karzinom, wird gelegentlich aber auch bei radiären Narben beobachtet [34, 121]. Sonographische Merkmale der radiären Narbe sind irreguläre echoarme Herdbefunde mit unscharfer Begrenzung [37, 62]; sie erlauben aber auch keine sichere Aussage zur Dignität. Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass der radiologische Befund einer spikulierten Läsion in jedem Fall eine histologische Abklärung erfordert. Die Schnellschnittdiagnose ist obsolet.

**Morphologie.** *Makroskopisch* können größere Läsionen als glasige, unscharf begrenzte Läsionen von elastischer Konsistenz mit Einschluss von cremeartigen gelbweißen Elastosestreifen erkannt werden (Abb. 3.18). Gewöhnlich ist die Konsistenz der radiären Narbe elastisch und nicht so hart wie bei einem Karzinom. *Mikroskopisch* enthält sie einen „zentralen Kern“ und eine strahlig ausgerichtete „Peripherie“ (Abb. 3.19). Der zentrale Kern besteht aus elastotischem und hyalinem Bindegewebe und enthält unregelmäßige benigne tubuläre Proliferate mit analogem Aufbau zum

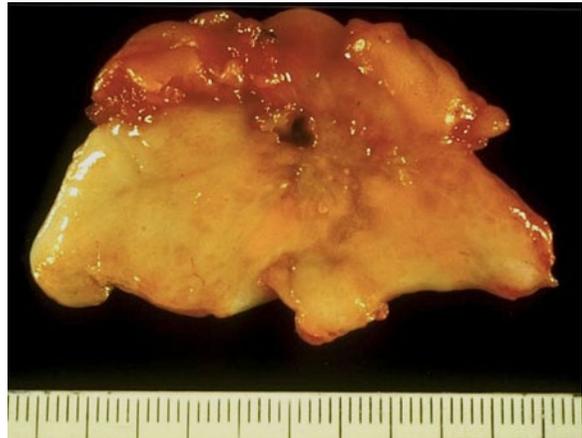


**Abb. 3.17** Radiäre Narbe. Mammographie mit typischer Architektur­störung mit einem etwas strahlentransparen­ten Zentrum und radiären Ausläufern in der linken Bild­hälfte

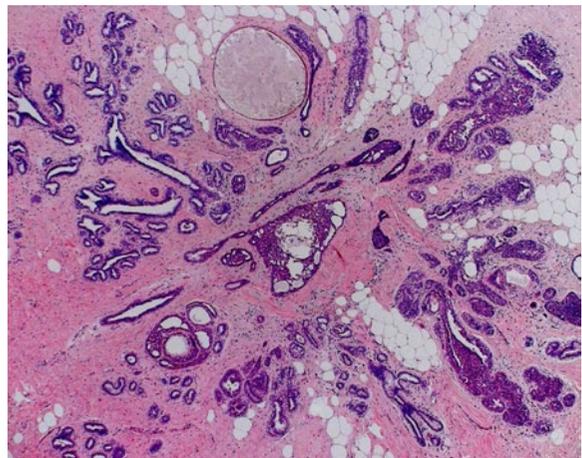
normalen Brustdrüsenepithel (Abb. 3.20) [9, 19, 166, 191, 199]. Die myoepitheliale Begrenzung der tubulären Proliferationsareale lässt sich in der Regel im HE-Schnitt nachweisen. In schwierigen Fällen sollten immunhistochemische Untersuchungen K5/14 und SMA etc. durchgeführt werden (Abb. 3.20d). Die Peripherie setzt sich zusammen aus radiär auslaufenden, bindegewebigen Septen, die häufig proliferierende epitheliale Läsionen (Adenose, duktale Hyperplasie, apokrine Metaplasien und Zysten, gelegentlich auch eine kollagene Sphäru­lose) enthalten.

**Immunhistochemie:** Benigne Tubuli im Zentrum: K5/14+ luminales und basales Epithel; K7/8/18+ luminales Epithel, p63+, SMM-HC+, SMA+ Myoepithel [7, 9, 19, 76, 152, 220]. Die Immunhistochemie der peripheren Parenchymanteile ist abhängig von epithelialen Bestandteilen.

**Atypische epitheliale Proliferationen vom dukta­len und lobulären Typ in radiären Narben.** Die Häufigkeit atypischer dukta­ler epithelialer Proliferationen in radiären Narben wird kontrovers angegeben. Ihr Anteil



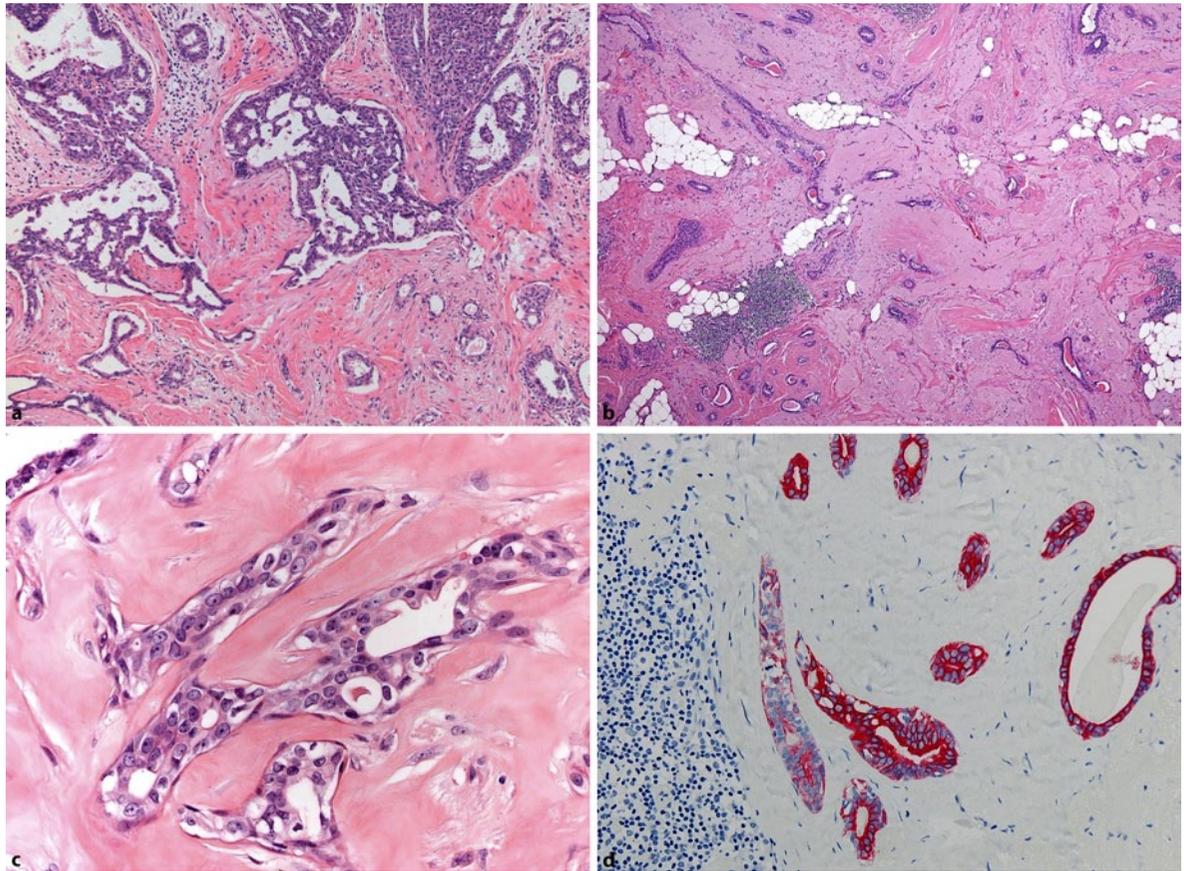
**Abb. 3.18** Radiäre Narbe im oberen Bildbereich mit Zustand nach vorausgegangener minimal-invasiver Biopsie. Die Schnittfläche zeigt eine unregelmäßig begrenzte Läsion mit glasiger Schnittfläche und cremefarbenen Streifen



**Abb. 3.19** Kleine radiäre Narbe mit sternförmig angeordneten Gangstrukturen. Im Zentrum zeigen einzelne Gänge eine duktale Hyperplasie mit begleitender Hyalinose und leichter Elastose des Stromas

wird derzeit auf 20 und 40% der radiären Narben geschätzt. Atypische epitheliale Proliferationen sind selten bei jüngeren Frauen (<50 Jahren) und bei Läsionen unter 6–7 mm [48, 84, 190].

**Interpretation der MIB.** Mit den Stanzbiopsien (bei Herdbefunden mindestens 5 Stanzungen!) und den stereotaktischen Vakuumbiopsien stehen heute zuverlässige Methoden in der Diagnostik radiärer Narben zur Verfügung [22]. Aufgrund der heterogenen Zusammensetzung (Kern und Peripherie) kann die Morphologie in



**Abb. 3.20a–d** Radiäre Narbe. **a** Unten liegendes Zentrum mit tubulären Strukturen im hyalinen Stroma, im oberen peripheren Abschnitt Gänge mit starker duktaler Hyperplasie. **b** Zentrum einer radiären Narbe mit starker Elastose und Hyalinose und tubulären Strukturen. **c** Die Tubuli lassen eine myoepitheliale Begrenzung er-

kennen. Die Kernmorphologie des luminalen Epithels ist nicht von der des tubulären Karzinoms zu unterscheiden. **d** Die für diese Läsionen typische K5/K14-Immunhistochemie zeigt eine stark positive Reaktion in beiden Epithelschichten (im Gegensatz zum tubulären Karzinom!)

den Stanzbiopsien in Abhängigkeit von der Lokalisation der Gewebentnahme aber erheblich variieren. Diese Läsionen sollten als B3 eingestuft werden.

Bei typischen Merkmalen einer Hyalinose/Elastose mit Einschluss von tubulären Formationen kann in aller Regel in der Stanzbiopsie die Diagnose einer radiären Narbe gestellt werden. Der Radiologe sollte daher versuchen, Material aus Zentrum und Peripherie zu gewinnen. Ziel des operativen Eingriffs ist die vollständige Entfernung der Läsion [116]. Bei kleinen Läsionen, die mit Hilfe der Vakuumbiopsie komplett entfernt werden konnten, ist bei benignem Befund ein abwartendes Verhalten gerechtfertigt [22, 98].

**Differentialdiagnose.** Die Differentialdiagnose umfasst folgende benigne Läsionen:

- sklerosierende Adenose,
- sklerosierendes Papillom,

- diabetische Mastopathie,
- pseudoangiomatöse Stromahyperplasie,
- adenomyoepitheliale Tumoren und
- sklerosierendes Fibroadenom.

Kriterien für die sklerosierende Adenose sind der lobulozentrische Aspekt mit fehlender Gliederung in Kern und Peripherie, für die pseudoangiomatöse Stromahyperplasie die fehlende epitheliale Komponente (s. Kap. 12), für die diabetische Mastopathie die Hyalinose und lymphozytäre Entzündung im Bereich der Lobuli (s. Kap. 2), für das sklerosierende Fibroadenom der organoide Aufbau (s. Kap. 3) und für adenomyoepitheliale Tumoren die dominierende myoepitheliale Komponente (s. Kap. 3).

Von besonderer Bedeutung ist die Abgrenzung zum Karzinom. Invasive Karzinome, insbesondere das tubuläre Karzinom, sind zumeist mit einer mäßig zellreichen desmoplastischen Stromareaktion assoziiert. Die entscheidende Abgrenzung zwischen benignen tubulären

Proliferationen der radiären Narbe und einem tubulären Karzinom erfolgt durch den Nachweis des zweischichtigen Epithels (z. B. K5/14, p63, SMA; s. dazu Differentialdiagnose sklerosierende Adenose dieses Kapitels) im Vergleich zum rein glandulären Aufbau der in Frage kommenden Karzinome. Zur Differentialdiagnose intraduktaler Proliferationen sei auf die Ausführungen bei der einfachen duktaalen Hyperplasie verwiesen.

## Papillome

ICD-0 8503/0

*Synonym:* intraduktales Papillom (WHO)

**Definition.** Papillome sind benigne papilläre Proliferationen des glandulär-myoeptithelialen Oberflächenepithels im duktal-lobulären System. Der diagnostische Begriff Papillomatose, der früher sowohl für die duktaale Hyperplasie, für Adenome der Mamille als auch für Papillome benutzt wurde, ist heute obsolet. Bei papillären Läsionen sollte grundsätzlich auf die Schnellschnittdiagnostik verzichtet werden.

**Epidemiologie, Klinik und Prognose.** Sandiso [172] fand 3,7% Papillome in 1000 chirurgischen Mammaexzisionen. Die Klinik umfasst ein breites Spektrum von Symptomen und Befunden in Abhängigkeit von Größe und Lokalisation der Läsionen. Nach Lokalisation und Klinik unterscheidet man folgende Formen:

- das solitäre (zentrale) Papillom,
- multiple (periphere) Papillome,
- papilläre Proliferationen als Bestandteil anderer benignen Läsionen.

Das *zentrale, meist solitäre Papillom* ist in den Mamillen- oder großen Ausführungsgängen lokalisiert. Die

Größen variieren von 4–5 mm bis hin zu 5 cm. Gewöhnlich treten Papillome im 4. und 5. Lebensjahrzehnt auf. Blutungen und pathologischer Mamillenausfluss sind typische Symptome [191]. In anderen Fällen werden Herdbefunde oder aber Mikrokalzifikationen beobachtet [9, 27, 100, 139, 221].

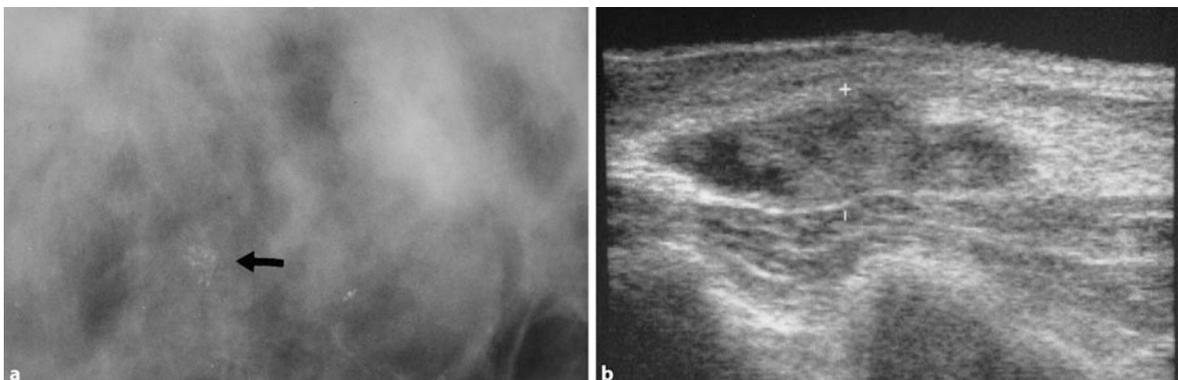
*Periphere, meist multiple Papillome* entstehen in zystisch dilatierten TDLE in der Peripherie des Drüsengewebes. Architekturstörungen, Herdbefunde oder Mikroverkalkungen sind Hinweise für das Vorliegen peripherer Papillome. Das mittlere Durchschnittsalter dieser Patientinnen ist geringgradig niedriger als das der zentralen Papillome [12, 164].

*Papilläre Läsionen als Bestandteil anderer benignen Läsionen:* papilläre Proliferationen werden als integraler Bestandteil anderer benignen Läsionen wie z. B. der radiären Narbe oder komplexer sklerosierender Läsionen beobachtet.

Einige Autoren geben ein leicht erhöhtes, relatives Krebsrisiko von 1,8–3,5 an (4–8%) [24, 35, 97, 108, 123], während andere ein derartiges Risiko verneinen [100, 108, 142]. Das relative Karzinomrisiko bei Nachweis epithelialer Atypien innerhalb des Papilloms oder im umgebenden Brustdrüsengewebe erhöht das Risiko auf 7,5 bzw. 15,8 [142]. Karzinome werden häufiger in der ipsilateralen als in der kontralateralen Brustdrüse beobachtet.

Mehrere Studien zeigen, dass Papillome selbst das Terrain für die Entstehung von Malignomen (atypische epitheliale Proliferationen vom duktaalen oder lobulären Typ) darstellen können [115, 136, 202]. In bis zu 43% peripherer Papillome sind assoziierte atypische epitheliale Proliferationen beobachtet worden (AEPD, ADH, DCIS) [136, 153]. Der maligne Prozess kann sich auch von einem extraläsional liegenden DCIS auf das Papillom ausbreiten [2, 144].

Ziel der Therapie ist die komplette Entfernung der papillären Läsion mit einem Saum angrenzenden normalen Gewebes durch VAB oder chirurgische Exzision.

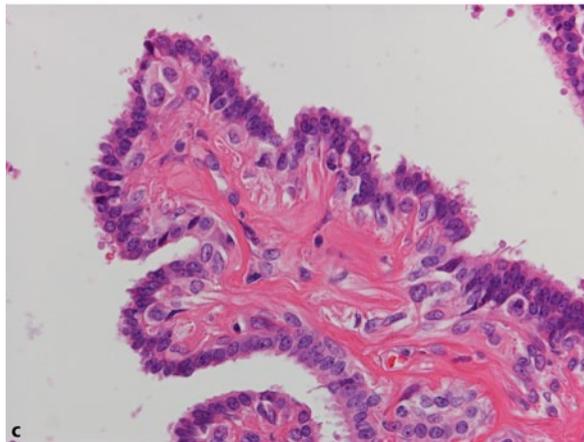
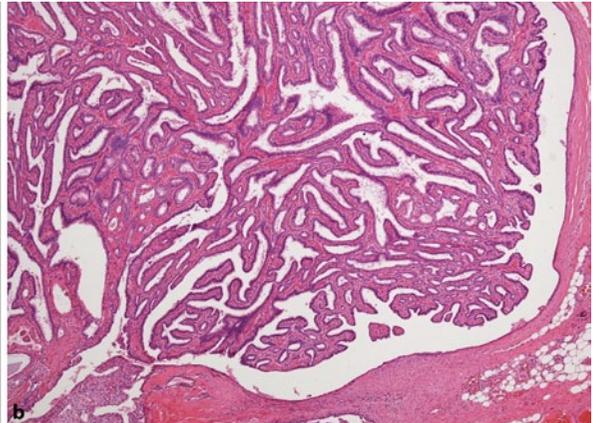
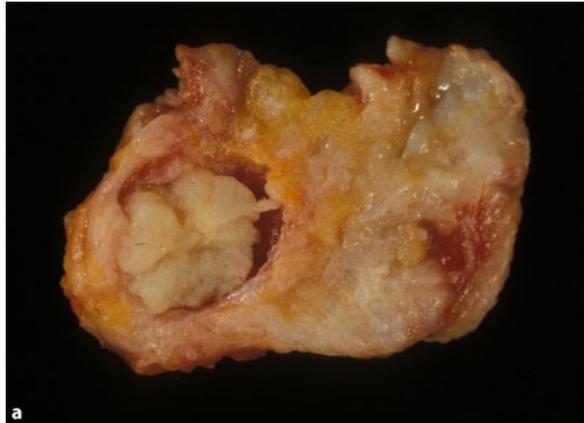


**Abb. 3.21a,b** Papilläre Läsionen. **a** Mikrokalz in multiplen peripheren Papillomen. Der gruppierte, leicht pleomorphe Mikrokalz (*Pfeil*) ist nicht Papillom-spezifisch. **b** Die Sonographie zeigt eine glattwandige Zyste mit einer papillären Struktur

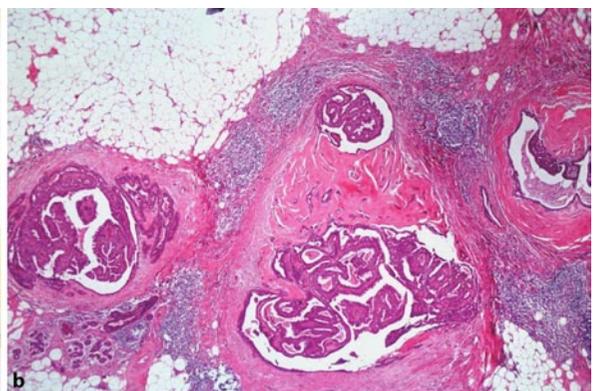
**Radiologie:** Papillome zeigen mammographisch:

- einen umschriebenen runden oder nodulären Herdbefund,
- einen zystisch erweiterten Ausführungsgang und/oder
- punktförmige (Abb. 3.21a) oder polymorphe popcornähnliche Mikroverkalkungen [27, 83, 105, 221].

Kleine Papillome ohne Verkalkungen sind mammographisch okkult. Im Ultraschall können sich Papillome als glattwandig solide oder zystische Läsionen mit homogenem Binnenecho darstellen (Abb. 3.21b) [89]. Die Galaktographie [221] weist einen irregulären Füllungsdefekt auf; sie wird nicht routinemäßig angewandt.



**Abb. 3.22a–c** Zentrales solitäres Papillom. **a** Makroskopie eines zentralen Papilloms mit aufgetriebenem Gang. Im Lumen der papilläre Tumor. **b** Histologie mit fein-papillären Strukturen. **c** Stärkere Vergrößerung einer papillären Struktur mit einem luminalen Epithel, das oft der Kolumnarzellmetaplasie ohne Atypie gleicht. Die Kerne sind leicht oval mit Ausrichtung der Achse zum Lumen. Basal ist ein prominentes Myoepithel erkennbar



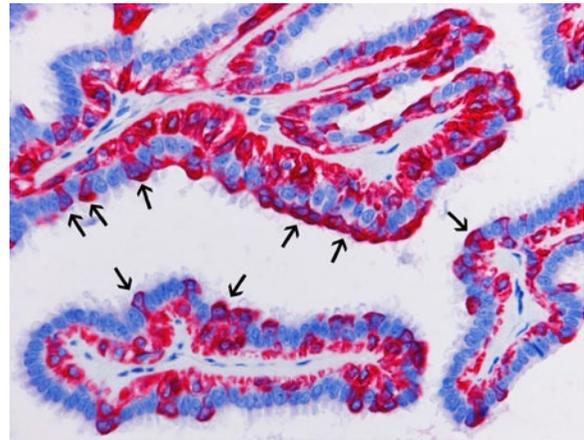
**Abb. 3.23a,b** Periphere Papillome. **a** Makroskopischer Aspekt von multiplen peripheren Papillomen mit aufgetriebenen TDLE mit dazwischen liegendem fibrosiertem Stroma. **b** Histologischer Aus-

schnitt mit erweiterten TDLE, die fein verzweigte Papillome enthalten, vereinzelt auch sklerosiert sind. Herdförmig starke lymphoplasmazelluläre Infiltrate

**Morphologie:** *Makroskopisch* verlegen zentrale Papillome das Ganglumen (Abb. 3.22) und führen zu einer zystischen Auftreibung des Ganges, der darüber hinaus seröse Flüssigkeit und Blut enthalten kann. Der Tumor steht gewöhnlich an einer oder mehreren Stellen mit der Wandung des Ganges in Verbindung. Gelegentlich kann der Tumor vollständig hämorrhagisch infarziert sein. Periphere Papillome zeigen gewöhnlich zystisch dilatierte Läppchen oder TDLEs mit multiplen Papillomen (Abb. 3.23), die im Zusammenhang mit der Fibrose zu einem soliden Herdbefund führen können. *Mikroskopisch* findet sich ein breites Spektrum von Läsionen. Das typische Papillom enthält papilläre Strukturen, die einen fibrovaskulären Kern besitzen und an der Oberfläche von einem zweischichtigen Epithel ausgekleidet werden (Abb. 3.22b,c). Das Oberflächenepithel besteht aus einer kontinuierlichen Lage von kubisch bis zylindrischem Drüsenepithel, das gewöhnlich monomorphe, überwiegend basal liegende runde oder ovale Kerne besitzt.

*Immunhistochemisch* exprimiert das Drüsenepithel zu meist K8/18 und ER. Unreifere Drüsenzellen, die K5/14 koexprimieren, sind in der Minderzahl [19]. Basal ist eine kontinuierliche myoepitheliale Zellschicht entwickelt, die praktisch immer p63 und K5/14 exprimiert (Abb. 3.24). SMA oder SMM-IHC sind etwas weniger spezifisch, da sie auch glatte Gefäßmuskulatur darstellen. Mehrere Untersuchungen haben Mikrosatelliteninstabilität sowie Deletionen von Chromosom 3p in benignen Papillomen nachgewiesen [45, 95, 111].

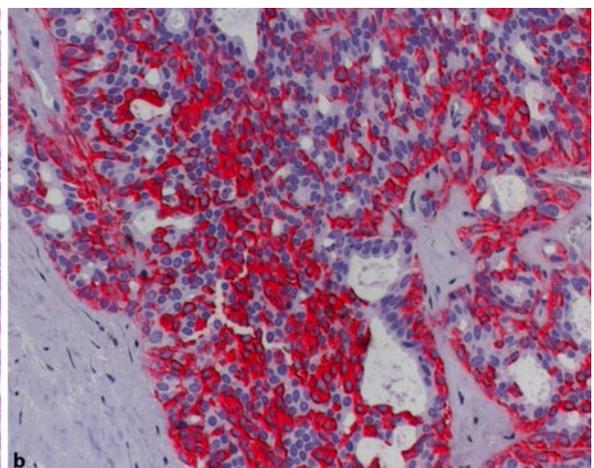
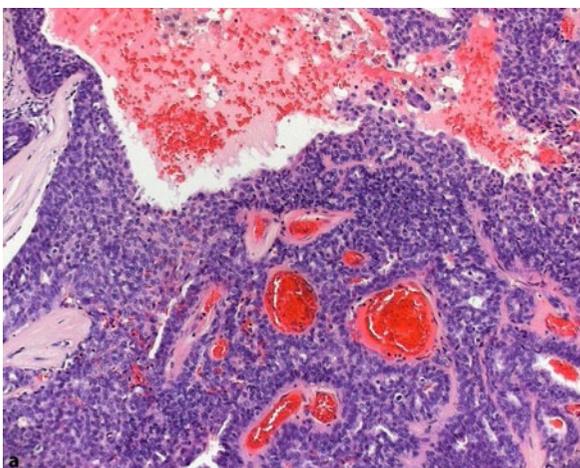
Variationen des typischen Papilloms umfassen epitheliale Veränderungen wie die einfache epitheliale Hyperplasie (solides Papillom; Abb. 3.25) oder apokrine Metaplasien (20–30%); selten sind plattenepitheliale,



**Abb. 3.24** Papillom. K5/6-Immunhistochemie mit Darstellung der myoepithelialen Zellen (basal) und unreifer glandulärer Zellen zum Lumen (Pfeile). Der überwiegende Teil der Zellen entspricht Kolumnarzellen

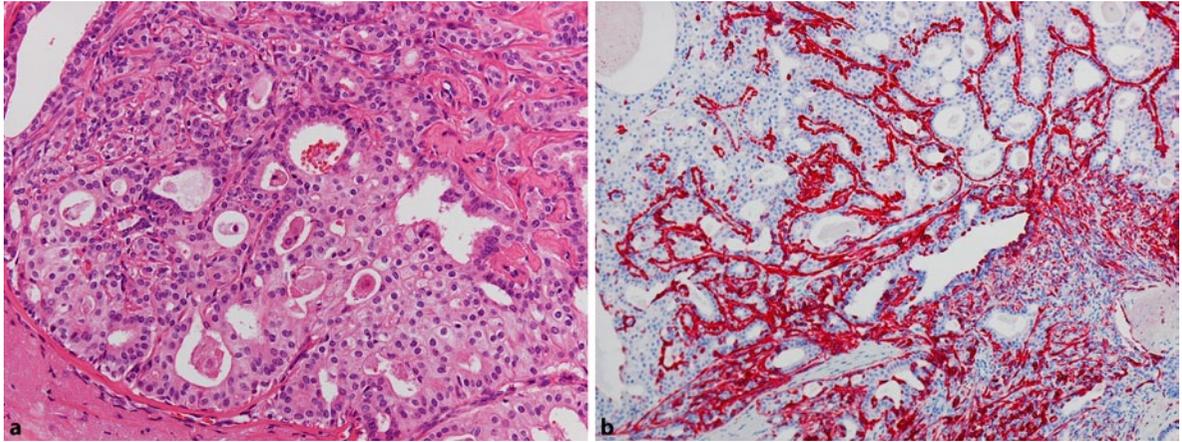
muzinöse oder hellzellige Metaplasien [9, 89, 155]. Häufig können endophytische, glandulär-myotheliale Proliferationen des oberflächlichen Epithels in das Papillenstroma mit (skler)adenoseähnlichem Erscheinungsbild (sklerosierendes Papillom) beobachtet werden. Selten findet man Übergänge in adenomyoepitheliale Differenzierungen.

**Atypische epitheliale Proliferation vom duktalem bzw. lobulären Typ in einem Papillom.** *Synonym:* atypisches Papillom (WHO). Der Nachweis einer aty-



**Abb. 3.25a,b** Papillom mit florider einfacher duktalem Hyperplasie. **a** Zwischen dem Papillenstroma solide Epithelproliferation mit einem gering heterogenen Zellbild, das zum Ausschluss eines DCIS

eine K5- und/oder K14-Immunhistochemie erfordert. **b** K5/6-Immunhistochemie mit Darstellung des typischen Mosaikmusters einer einfachen epithelialen Hyperplasie



**Abb. 3.26a,b** Papillom mit atypischer duktaler Hyperplasie. **a** Anteil eines Papilloms mit einer fokalen kribriformen atypischen epithelialen Proliferation. Beachte, dass die atypischen Proliferationen bei Papillomen häufig einen apokrinen „Aspekt“ haben.

**b** K5/6-Immunhistochemie zeigt benigne papilläre Anteile im *unteren* Bildteil, nach *oben* hin Übergang in eine atypische Proliferation vom duktalem Typ

pischen Proliferation in einem benignen Papillom beruht auf zwei Voraussetzungen (Abb. 3.26):

- eine eindeutige Identifikation des benignen Papilloms und
- eine eindeutige Identifikation der atypischen epithelialen Proliferation.

Es gibt derzeit keine Hinweise dafür, dass eine quantitative Erfassung der atypischen epithelialen Proliferation vom duktalem Typ einen Einfluß auf das Karzinomrisiko hat. Entscheidend ist allein der Ausschluss einer aty-

pischen epithelialen Proliferation außerhalb des Papilloms.

Insbesondere periphere Papillome zeigen vermehrt atypische epitheliale Proliferationen vom duktalem Typ. Lobuläre Neoplasien sind selten.

**Interpretation der MIB.** Aufgrund der intraläsionalen Heterogenität von Papillomen werden papilläre benigne Läsionen in Stanzbiopsien als B3 klassifiziert [219].

**Tabelle 3.3** Differentialdiagnose des benignen Papilloms und papillären DCIS

	Papillom	Papilläres DCIS
Epitheliale Zellen	Glanduläre Zellen mit euchromatischen Kernen; apokrine Metaplasien und einfache duktale Hyperplasie können ausgeprägt sein	Mehrreihiges atypisches Zylinderepithel mit auffälliger Kernhyperchromasie und -monomorphie oder Zellen mit mikropapillärem, kribriformem oder solidem Wachstum  Sonderform: papilläres DCIS mit basalen pagetoiden Zellen (dimorphes Karzinom)
Myoepitheliale Zellen	Myoepitheliale Zellen in der Regel vorhanden	Myoepitheliale Zellen gewöhnlich in Papillen nicht nachweisbar, aber in der Peripherie vorhanden.  Papilläre In-situ-Karzinome mit myoepithelialer Zellschicht selten
Fibrovaskuläres Stroma	Stroma gewöhnlich gut entwickelt	Gewöhnlich zarte Stromapapillen
Umgebendes Gewebe	Normal oder Kombination mit anderen Formen benigner proliferativer Erkrankungen	Teils DCIS, gewöhnlich mit niedrigem Malignitätsgrad
Immunreaktion	Myoepithel K5/14,p63, SMA-positiv; Drüsenepithel kann ausschließlich K8/18-positiv sein	Glandulärer Phänotyp mit K8/18-Positivität, gewöhnlich keine K5/14-Expression

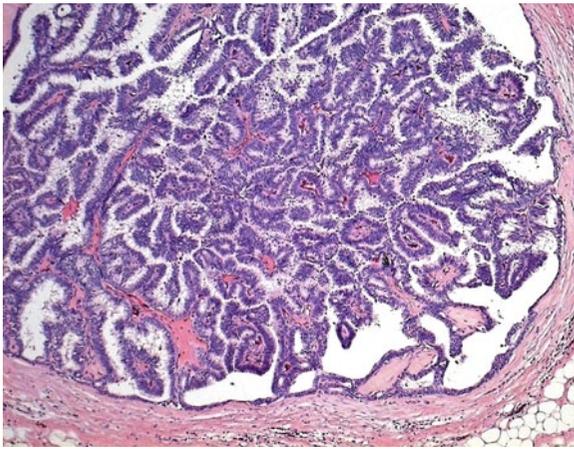


Abb. 3.27 Papilläres Karzinom mit oberflächlich atypischem Zylinderepithel

**Differentialdiagnose.** Da Papillome häufig ein ausdifferenziertes Drüsenepithel enthalten, das kein K5/K14 exprimiert, sind die zytologischen Details für die Bestimmung der Dignität von besonderer Bedeutung. Der Nachweis einer myoepithelialen Zellschicht kann ebenfalls hilfreich sein, da bei ihrem Fehlen mit großer Wahrscheinlichkeit ein Karzinom vorliegt (Tab. 3.3).

Eine besondere Herausforderung in der Differentialdiagnose der papillären Karzinome stellt die Zylindervariante des papillären Carcinoma in situ dar (Abb. 3.27), die meist sehr monomorphe Kerne und eine Pseudostratifikation mit einer ausgeprägten Kernhyperchromasie und hohem Kern-Zytoplasma-Verhältnis zeigt. Dies findet sich auch beim dimorphen Typ des papillären Karzinoms sowie beim soliden spindelzelligen papillären DCIS. Die Tumorzellen sind charakterisiert durch eine Expression von K8/18 bei fehlender Expression von K5/K14 [19, 30, 107, 125].

## Adenome

### Tubuläres Adenom und Varianten

ICD-0 8311/0 (tubuläres Adenom)

ICD-0 8204/0

Synonym: Adenom (WHO)

**Definition.** Es handelt sich um epitheliale Tumoren, die aus benignen Tubuli/Azini und Stroma bestehen. Modifikationen des Epithels definieren das laktierende,

apokrine, hellzellige Adenom sowie das von den Speicheldrüsen bekannte pleomorphe Adenom und Basalzelladenom sowie die noch selteneren intramammären Adnextumoren.

**Klinik.** Die Adenome manifestieren sich als umschriebene Herdbefunde, die im Mammogramm und im Ultraschall (Abb. 3.28) nicht von Fibroadenomen zu unterscheiden sind.

**BI-RADS Klassifikation.** In aller Regel werden die Adenome als BI-RADS 3 nach dem American College of Radiology [5] klassifiziert. Bei unklaren Befunden sollten Stanzbiopsien durchgeführt werden [80, 192].

**Morphologie.** *Makroskopisch* präsentieren die Tumoren sich als relativ umschriebene, grau-weiße Herdbefunde. Duktale Adenome, die in größeren Gänge entstehen, lassen typischerweise eine Kapsel erkennen. *Mikroskopisch* ist das typische tubuläre Adenom glatt begrenzt mit einer dünnen Pseudokapsel. Der Tumor besteht aus benignen tubulären/azinären Strukturen mit einem luminalen Epithel und einem außen liegenden Myoepithel sowie einer Basalmembran. Im spärlichen Stroma liegen spindelige Fibroblasten und Myofibroblasten (Abb. 3.29). Das zweischichtige Epithel imitiert somit das normale Mammaepithel. Das glanduläre Epithel kann eine sekretorische Transformation erfahren [86, 189]. Apokrine Metaplasien sind selten [38, 103, 165].

Das duktales Adenom stellt wahrscheinlich eine Sonderform eines Papilloms dar. Wir benutzen diesen Begriff, wenn eine eindeutige Beziehung zu einem Gang erkennbar ist. Mikroverkalkungen können in diesen Läsionen vorkommen.

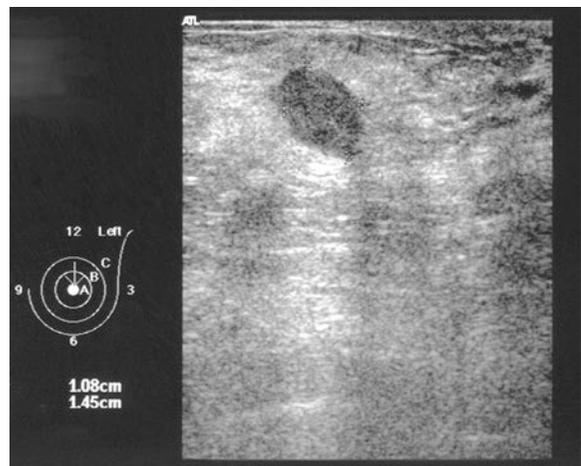
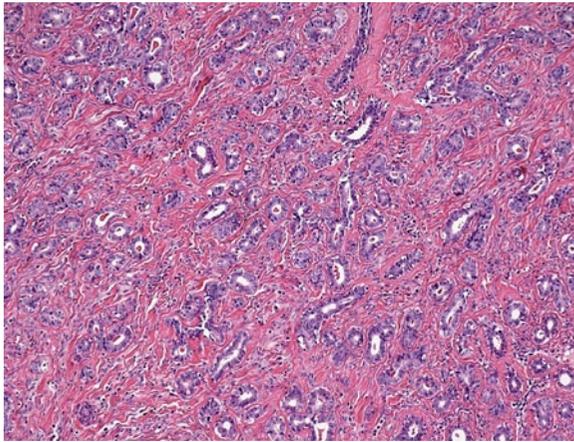


Abb. 3.28 Tubuläres Adenom. Mammographisches Bild mit umschriebenem Herdbefund



**Abb. 3.29** Tubuläres Adenom aus benignen tubulären/azinären Strukturen sowie spärlichem Stroma

*Basalzelladenom und Varianten:* Basalzelladenome entsprechen den Tumoren der Speicheldrüsen. Sie bestehen aus meist trabekulären Verbänden von basaloïden Zellen (Abb. 3.30) [19]. Weitere seltene Tumoren umfassen das pleomorphe Adenom (Abb. 3.31 und 3.32) und intramammäre dermale Adnextumoren wie ekkrines Spiradenom (ICD-O M 8403/O) [49, 79], klarzelliges Hidradenom (ICD-O-8402/O) sowie syringomatöse und squamöse Tumoren [6, 138, 196].

### Adenome der Mamille

ICD-0 8506/0 (Mamillenadenom)

ICD-0 8503/0 (intraduktales Papillom)

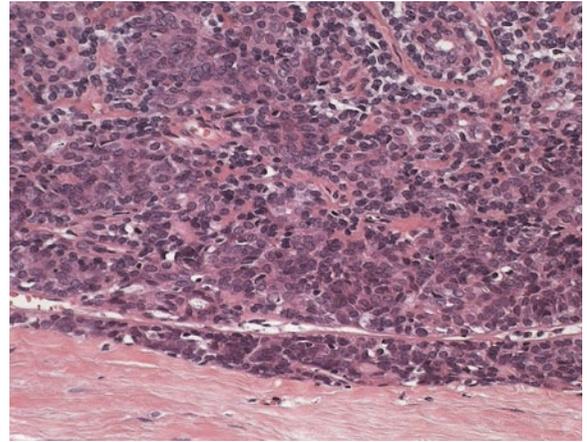
ICD-0 8506/0 (adenomatöses Mamillenadenom)

ICD-0 8407/0 (syringomatöses Adenom)

Histologisch handelt es sich um folgende Gruppen:

- sklerosierende Läsionen,
- konventionelle Papillome der mamillären Mamillengänge,
- adenomatöses Mamillenadenom,
- syringomatöses Mamillenadenom.

Die ersten beiden Läsionen sind bereits in den entsprechenden Abschnitten beschrieben worden (s. oben). Mischformen kommen vor.



**Abb. 3.30** Basalzelladenom mit breittrabekulären Verbänden von basaloïden Zellen

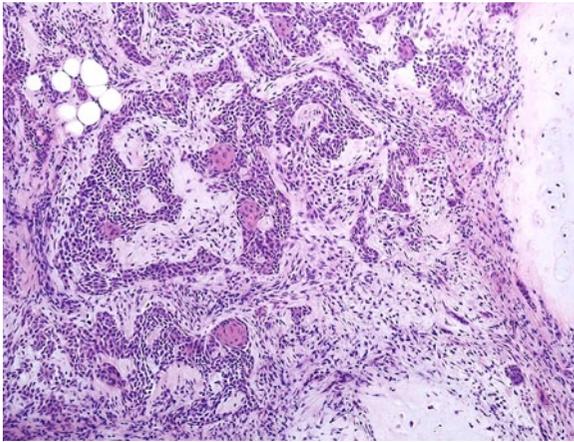
### Adenomatöses Mamillenadenom

*Synonyme:* Mamillengangadenom, papilläres Adenom, floride Papillomatose der Mamille, subareoläre Gangpapillomatose, erosive Adenomatose

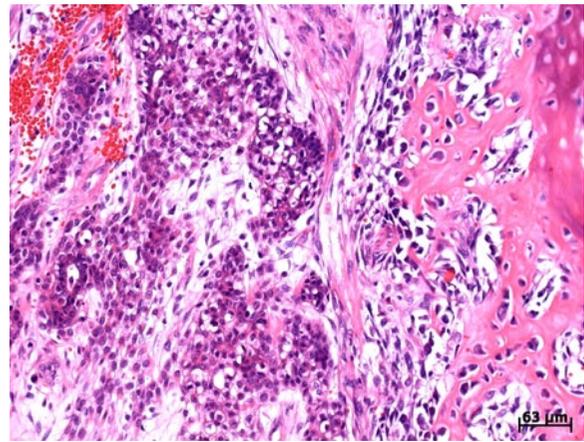
**Definition.** Wir verwenden den Begriff des adenomatösen Adenoms für eine Proliferation von stark verzweigten tubulären drüsigen Elementen innerhalb des Mamillenstromas. Sie bestehen aus einem inneren glandulären Epithel und einem äußeren Myoepithel mit Basalmembran. Häufig zeigt das Drüsenepithel mikropapilläre epitheliale Hyperplasien.

**Epidemiologie, Klinik und Radiologie.** Das Adenom der Mamille ist selten und wird überwiegend perimenopausal beobachtet [204] mit allerdings einer breiten Streuung vom 9. bis zum 89. Lebensjahr. Symptome sind Mamillenausfluss, Juckreiz, Brennen, Schmerzhaftigkeit [204] mit Rötung und eventuell sogar Erosion und Ulzeration der Mamillenepidermis, so dass die Verdachtsdiagnose eines M. Paget aufkommen kann. Karzinome in einem Adenom sind extrem selten [13, 26, 167]. Bei unvollständiger Entfernung treten Rezidive auf; daher ist therapeutisch die komplette Resektion erforderlich. Mammographisch sieht man bei größeren Läsionen retroareoläre Verdichtungen und Verdickungen der darüberliegenden Haut. Im Ultraschall findet sich ein echoarmer Herdbefund.

**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt meist ein umschriebener Herdbefund von weniger als 15mm vor. *Mikroskopisch* sieht man komplexe Drüsenaggregate in einem fibrosierten Mamillenstroma (Abb. 3.33). Die neu geformten offenen tubulären Drüsen bestehen

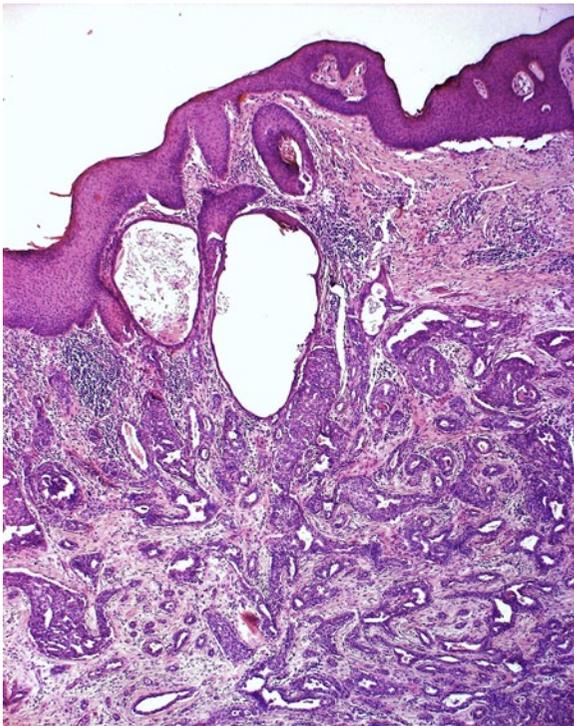


**Abb. 3.31** Pleomorphes Adenom. Typischer Aspekt eines pleomorphen Adenoms mit breittrabekulären Epithelsträngen und umschriebenen Plattenepithelmetaplasien. Rechts unten Übergang in mesenchymale Anteile mit Knorpelbildung



**Abb. 3.32** Pleomorphes Adenom. Ossäre Metaplasie auf der rechten Seite

aus luminalem Epithel, Myoepithel und Basalmembran (Abb. 3.34). Das luminale Epithel kann apokrine Ausstülpungen zeigen. Gelegentlich zeigen die Tu-



**Abb. 3.33** Adenomatöses Adenom der Mamille aus tubulären und trabekulären Zellverbänden mit bereits bei dieser Vergrößerung zu vermutender myoepithelialer Begrenzung der epithelialen Proliferate

buli eine markante epitheliale Hyperplasie [9]. Diese weist zumeist ein gynäkomastoid/mikropapilläres (Abb. 3.34c) oder seltener das typische fenestrierende Wachstumsmuster der duktaalen Hyperplasie auf. Die Läsionen zeigen eine unterschiedlich ausgeprägte fibröse Stromareaktion. Apokrine Metaplasien sind selten. Plattenepithelmetaplasien kommen überwiegend in oberflächlichen, epidermisnahen Adenomanteilen vor [147, 204]. Die Abgrenzung zu Karzinomen kann schwierig sein, daher ist der Schnellschnitt obsolet.

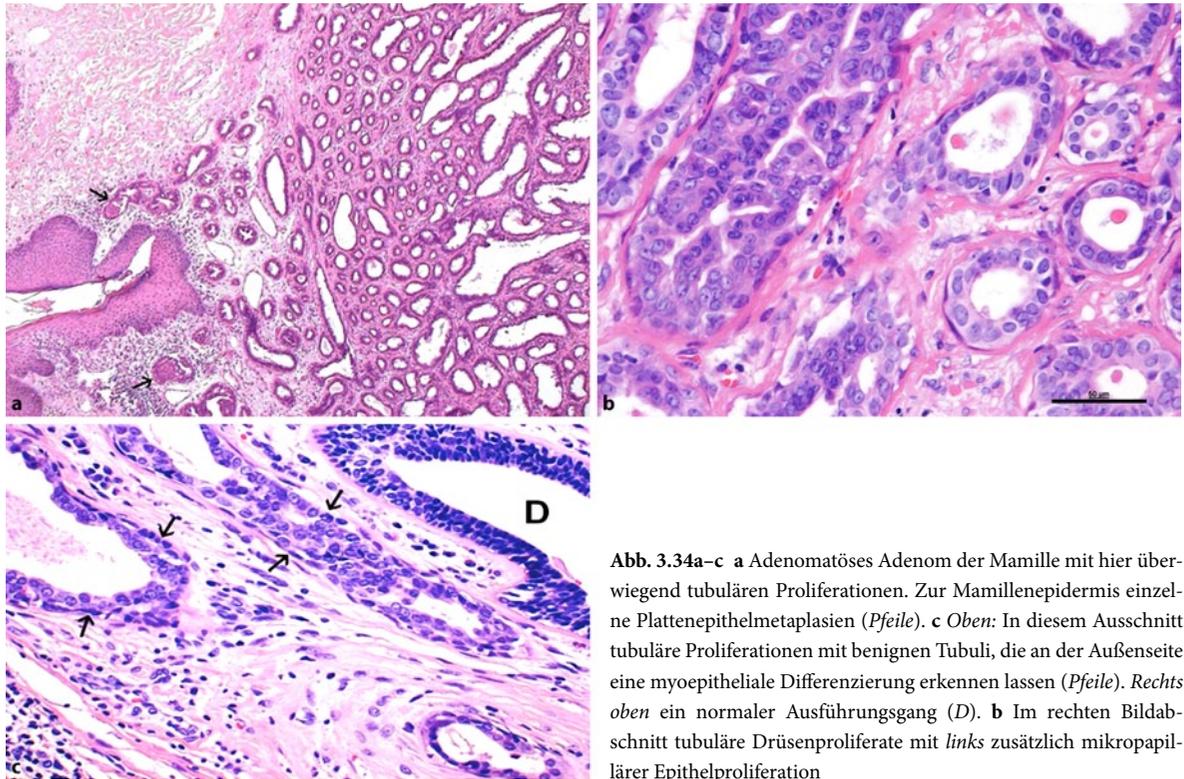
**Immunhistochemie:** Es findet sich eine starke K5/K14-Reaktion, sowohl im luminalen als auch im basalen Epithel (Abb. 3.35b). Diese ist auch in den kleinsten randlichen Proliferaten nachweisbar (Abb. 3.35c). Die myoepithelialen Zellen sind SMA-positiv.

**Interpretation der MIB.** Die Läsion wird als B3 eingestuft.

### Syringomatöses Mamillenadenom

**Definition:** Es handelt sich um eine infiltrative epitheliale Neoplasie, bestehend aus tubulären/trabekulären Strukturen und monomorphen Tumorzellen mit plattenepithelialer und fokal auch glandulärer Differenzierung [19]. Bei diesen Läsionen fehlt in der Regel eine Myoepithelschicht an der Außenseite.

Eine Abstammung aus Schweißdrüsenengängen [166, 196, 216] oder aus K5/K14-positiven Progenitorzellen [19] der großen Ausführungsgänge mit heterotoper plat-



**Abb. 3.34a–c** **a** Adenomatöses Adenom der Mamille mit hier überwiegend tubulären Proliferationen. Zur Mamillenepidermis einzelne Plattenepithelmetaplasien (Pfeile). **c** Oben: In diesem Ausschnitt tubuläre Proliferationen mit benignen Tubuli, die an der Außenseite eine myoepitheliale Differenzierung erkennen lassen (Pfeile). Rechts oben ein normaler Ausführungsgang (D). **b** Im rechten Bildabschnitt tubuläre Drüsenproliferate mit links zusätzlich mikropapillärer Epithelproliferation

tenepithelialer und glandulärer Differenzierung wird diskutiert.

**Klinik und Prognose.** Diese Adenome sind extrem selten. Klinisch manifestiert sich die Läsion als eine uncharakteristische, geringgradige Induration des subareolären Gewebes [14, 91, 163, 188, 196, 203, 214, 216]. Lokale Exzision mit tumorfreien Schnittträgern ist die Therapie der Wahl, da es sonst häufig zu lokalen Rezidiven kommt [91]. Die lokale Rezidivrate für syringomatöse Adenome wird mit bis zu 30% angegeben und ist durch das infiltrative Wachstum erklärt [91, 163, 188]. Bisher sind metastatische Absiedlungen oder eine Assoziation mit einem invasiven Karzinom nicht beschrieben worden.

**Radiologie.** Siehe adenomatöses Mamillenadenom.

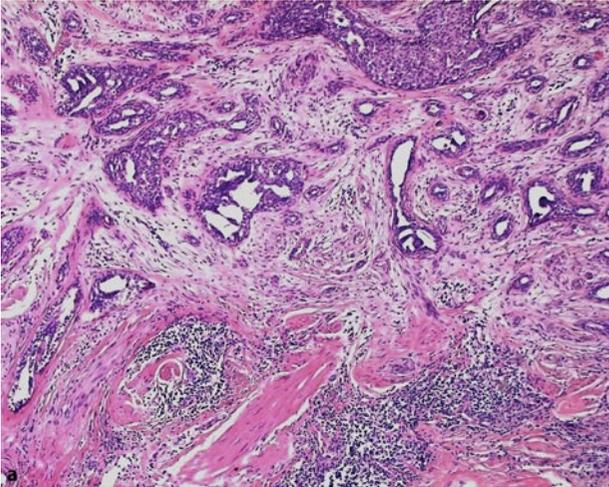
**Morphologie.** *Makroskopisch* liegt meist eine unscharf begrenzte Induration im Bereich der Mamille vor. *Mikroskopisch* besteht das typische syringomatöse Adenom aus kleinen tubulären oder trabekulären Strukturen mit dazwischenliegendem fibrösem Stroma (Abb. 3.36a,b). Die Epithelverbände sind bogenförmig, kommaförmig oder rund gestaltet und weisen in wechselndem Ausmaß ein Lumen auf (Abb. 3.36b,c). Die Proliferate zeigen plattenepitheliale

(Abb. 3.36a,b) und herdförmig auch glanduläre Differenzierungen (Abb. 3.37). Die tubulären Strukturen enthalten luminal gewöhnlich kubische Zellen mit monomorphen runden Kernen sowie außen meist etwas flachere Zellen. Eine myoepitheliale Zellschicht fehlt in der Regel [19]. Zystisch aufgetriebene epitheliale Strukturen weisen einen Einschluss von Hornlamellen auf (Abb. 3.36a). Zumeist findet sich eine desmoplastische spindelzellige oder sklerosierende Stromareaktion.

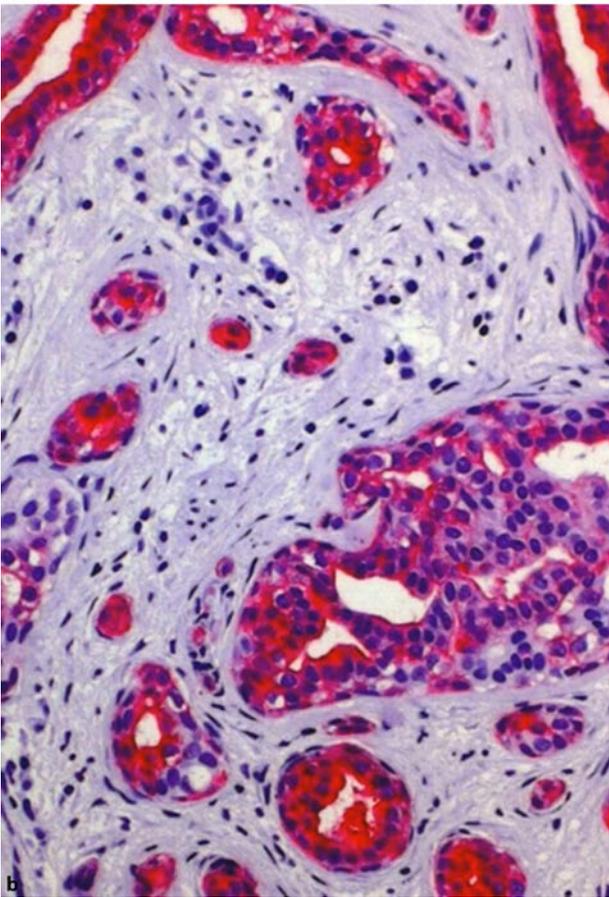
**Immunhistochemie:** Typisch ist die starke K5/14-Expression in nahezu allen Tumorzellen (Abb. 3.36c). Weiterhin finden sich unterschiedlich ausgeprägte K10-positive plattenepitheliale (Abb. 3.37b,e) und meist fokal K8/18-positive glanduläre Differenzierung (Abb. 3.37b,d).

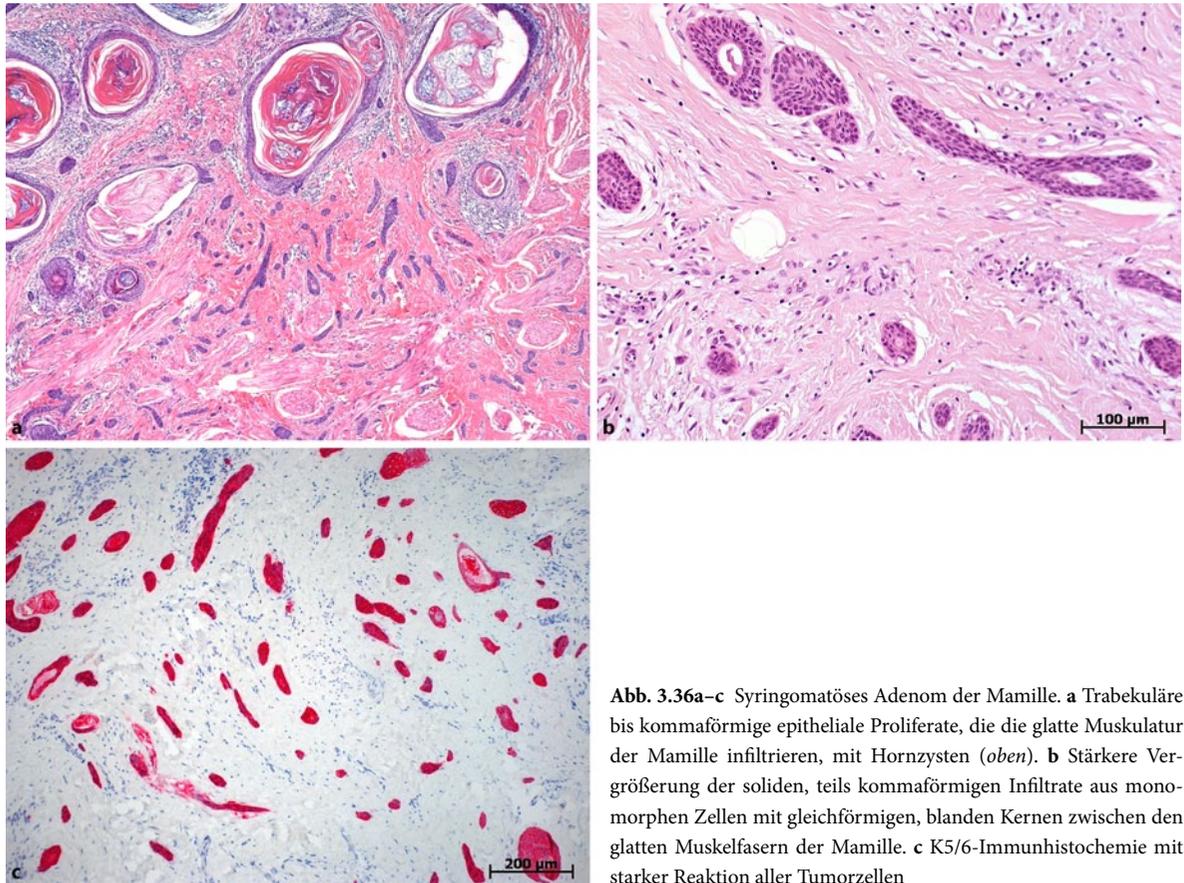
**Interpretation der MIB.** Diese Läsionen sollten als B3 eingeordnet werden.

**Differentialdiagnose.** Die wichtigsten Differentialdiagnosen der Adenome der Mamille umfassen die anderen Formen der Mamillenadenome und insbesondere invasive Karzinome (Abb. 3.38).

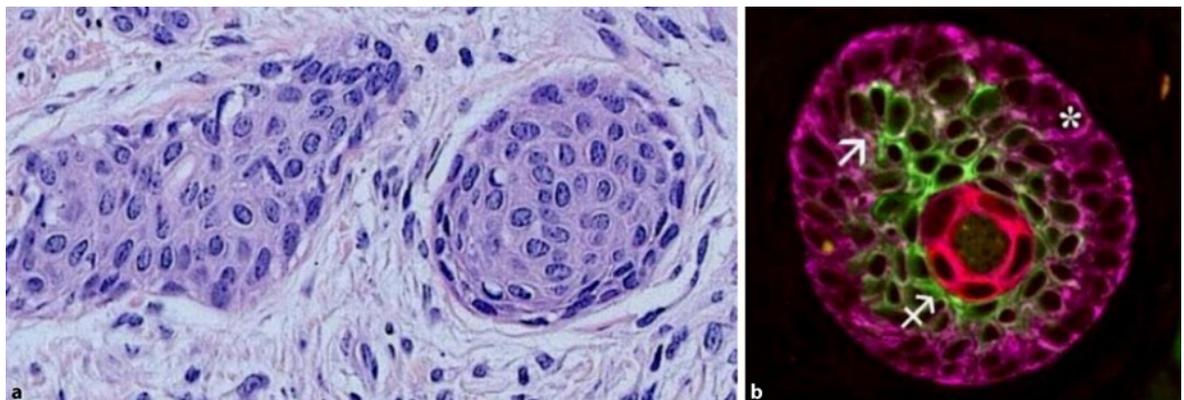


**Abb. 3.35a–c** Adenomatöses Adenom der Mamille. **a** Randlicher Bereich mit infiltrativem Wachstum mit einzelnen Drüsen zwischen den glatten Muskelfaserbündeln der Mamille. Beachte die deutliche desmoplastische Stromareaktion mit herdförmig lymphozytären Infiltraten. **b** K5-Immunhistochemie mit positiver Reaktion selbst kleinster Epithelproliferationen. **c** SMA-Immunhistochemie mit starker positiver Reaktion der myoepithelialen Zellen





**Abb. 3.36a–c** Syringomatöses Adenom der Mamille. **a** Trabekuläre bis kommaförmige epitheliale Proliferate, die die glatte Muskulatur der Mamille infiltrieren, mit Hornzysten (oben). **b** Stärkere Vergrößerung der soliden, teils kommaförmigen Infiltrate aus monomorphen Zellen mit gleichförmigen, blanden Kernen zwischen den glatten Muskelfasern der Mamille. **c** K5/6-Immunhistochemie mit starker Reaktion aller Tumorzellen



**Abb. 3.37a–e** Syringomatöses Adenom der Mamille. **a** HE-Bild. **b** Dreifach-Immunfluoreszenz für K5/6 (violett), K8/18 (rot) und K10 (grün). Die K5/6-positiven Proliferate zeigen Übergänge in eine

glanduläre (rot) bzw. eine plattenepitheliale Differenzierung (grün). (Fortsetzung siehe nächste Seite)

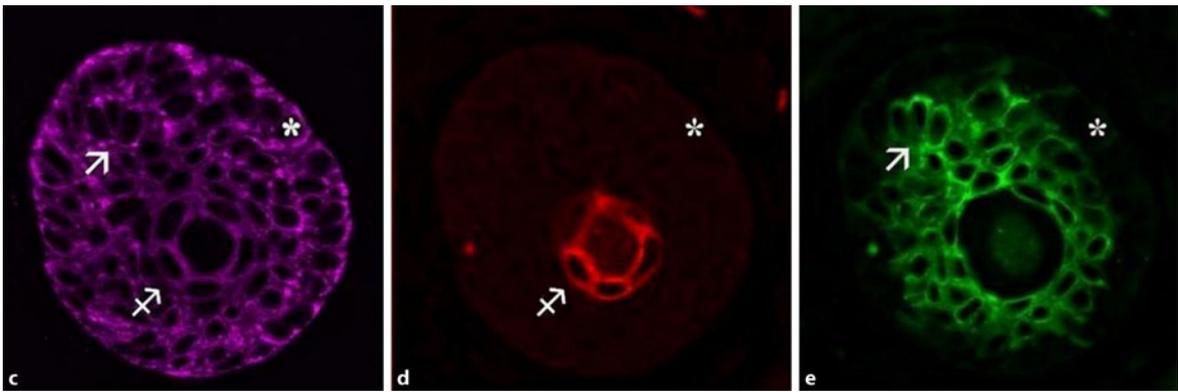


Abb. 3.37c–e Dreifach-Immunfluoreszenz mit Einzelkanalardarstellung für K5/6 (violett), K8/18 (rot) und K10 (grün)

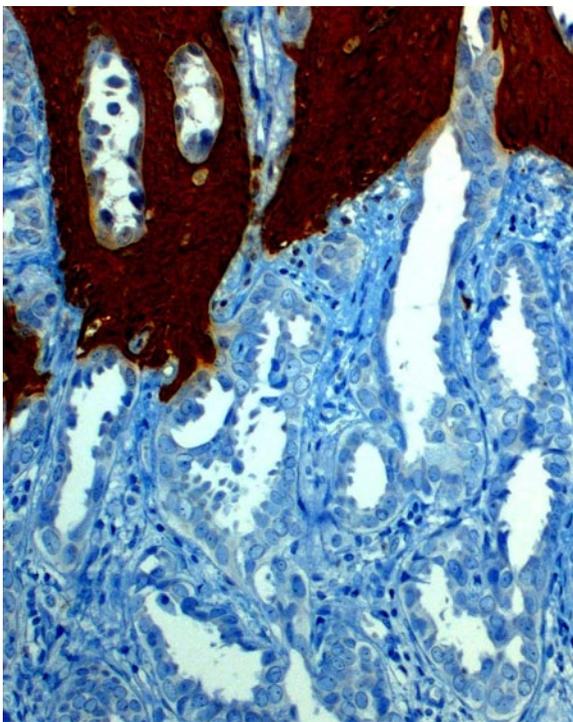


Abb. 3.38 Tubuläres Karzinom. K5/6-Immunhistochemie mit starker Expression basaler Keratine in der Mamillenepidermis (braun). Die drüsigen Verbände des tubulären Karzinoms sind negativ

## Fibroepitheliale Tumoren

Fibroepitheliale Tumoren sind biologisch unterschiedliche Läsionen. Einige stellen tumorartige hyperplastische Formationen dar wie die Fibroadenome, andere, wie die phylloiden Tumoren, werden als Neoplasie des periduktalen/perilobulären Stromas interpretiert.

### Fibroadenom

ICD-0 9010/0

Synonym: Adenofibrom

**Definition.** Fibroadenome sind gut umschriebene benigne biphasische Läsionen, die aus einer epithelialen und einer mesenchymalen Komponente bestehen. Sie entwickeln sich aus Läppchen bzw. TDLEs.

Die bisherigen Daten legen den Schluss nahe, dass es sich um Hyperplasien des lobulären Epithels und seines Stromas handelt [101], wobei die Interaktion zwischen diesen beiden Komponenten pathogenetisch von Bedeutung zu sein scheint [103, 173, 223].

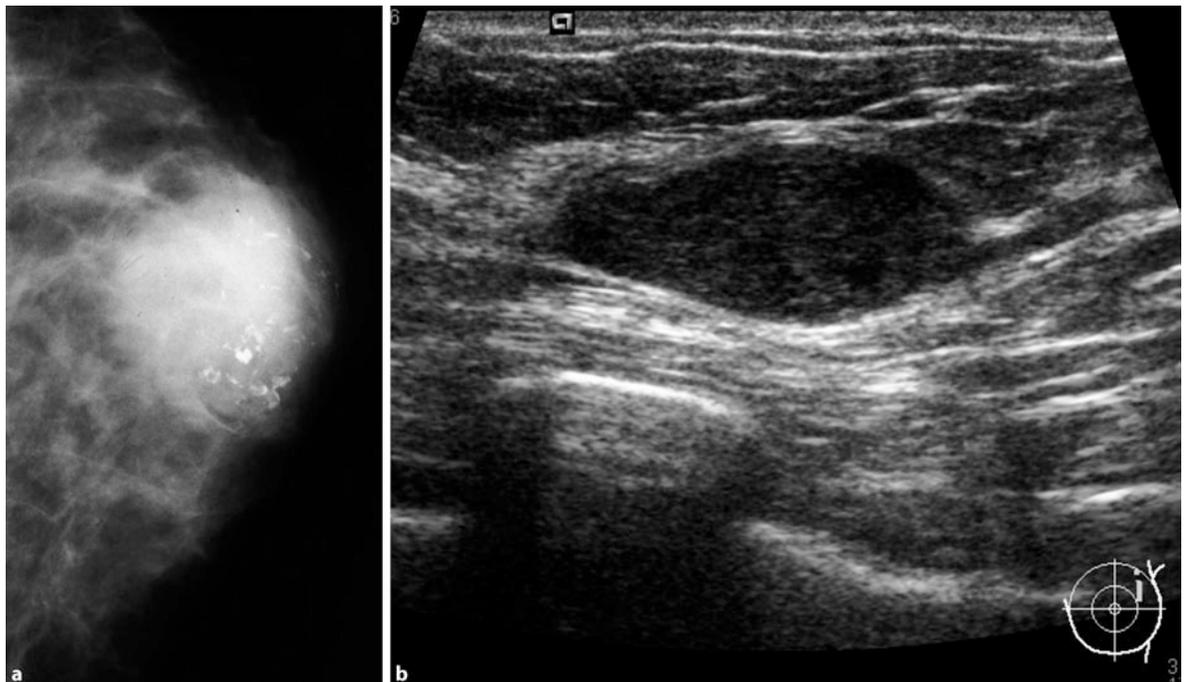
**Epidemiologie, Klinik und Prognose.** Am häufigsten erkranken Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, selten nur in der Adoleszenz und postmenopausal [66]. Etwa 90% aller Fibroadenome sind kleiner als 4cm [66]. In etwa 15% treten synchron oder metachron weitere Fibroadenome ipsi- (zumeist im gleichen Quadranten) oder kontralateral auf. Klinisch im-

ponieren sie als mobile Tumoren mit einer Tendenz zur Vergrößerung am Ende des Menstruationszyklus und während der Schwangerschaft. Epitheliale Hyperplasien sind mit einem leichten relativen Krebsrisiko behaftet. Interessanterweise sind die seltenen atypischen epithelialen Proliferationen duktaalen und lobulären Typs in Fibroadenomen nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert.

**Radiologie.** Mammographisch präsentieren sich Fibroadenome als rundlich-ovale, manchmal lobulierte Herde mit einer parenchymäquivalenten Dichte und einer homogenen Binnenstruktur. Im Fibroadenom kann es zu pleomorphen, popcornartigen Verkalkungen kommen (Abb. 3.39a). Im Ultraschall stellen sich die Herde als runde/ovale oder lobulierte und glatt begrenzte Herdbefunde mit einem häufig inhomogenen Binnenecho dar (Abb. 3.39b). Das MRT zeigt in älteren Fibroadenomen eine geringe Signalintensität in der T2-Gewichtung und wenig Kontrast-Enhancement mit Gadolinium. Junge, ödematöse oder myxoide und zellreiche Fibroadenome zeigen eine intermediäre oder starke Signalintensität mit stärkerem Kontrast-Enhancement in T2-gewichteten Bildern.

**Morphologie.** *Makroskopisch* sind Fibroadenome runde, etwas knollige Läsionen mit grau-weißer Schnittfläche und einer mittleren Größe von 1–3 cm. Kleinere Fibroa-

denome werden aufgrund von Verkalkungen häufiger im Screening beobachtet. *Mikroskopisch* handelt es sich um einen biphasischen Tumor, dessen Stroma entweder Drüsenproliferate umhüllt (perikanalikuläres Fibroadenom; Abb. 3.40a) oder diese verformt und komprimiert (intrakanalikuläres Fibroadenom; Abb. 3.40b) [135, 158]. Die Drüsen zeigen eine normale epitheliale Zweisechichtung. Das Stroma kann myxoid, fibrös-zellulär oder sklerosiert sein. Die myxoiden Fibroadenome sind zellärmer. Gelegentlich findet man einzelne oder zahlreiche Stromariesenzellen, die multiple hyperchromatische oder vesikuläre Kerne enthalten [10, 151]. Glattmuskuläre [69, 102, 181] oder knöcherne Metaplasien [193] sowie pseudoangiomatöse Hyperplasien [102] sind selten nachweisbar. Fokal kann ein hyperzelluläres Stroma mit erhöhter Zahl von mitotischen Figuren beobachtet werden [52, 101, 166, 210]. Die epitheliale Komponente kann eine Reihe von Veränderungen aufweisen wie z. B. benigne epitheliale Proliferationen und/oder Metaplasien. Sobald ein Fibroadenom derartige Veränderungen aufweist, wird es als *komplexes Fibroadenom* bezeichnet (Abb. 3.41). Die häufigsten epithelialen Veränderungen stellen apokrine Metaplasien und sklerosierende Adenosen dar [9]. Zysten und Kalzifikationen werden selten nachgewiesen. Die komplexen Veränderungen sind gewöhnlich nicht mit einer epithelialen Hyperplasie im angrenzenden Gewebe vergesellschaftet [102]. Infarzierungen werden nur selten beobachtet.



**Abb. 3.39a,b** Fibroadenom. **a** Mammographie mit typischen popcornartigen Verkalkungen. **b** Sonographie mit inhomogenem Binnenecho. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. R. Schulz-Bischof, Universität Erlangen)

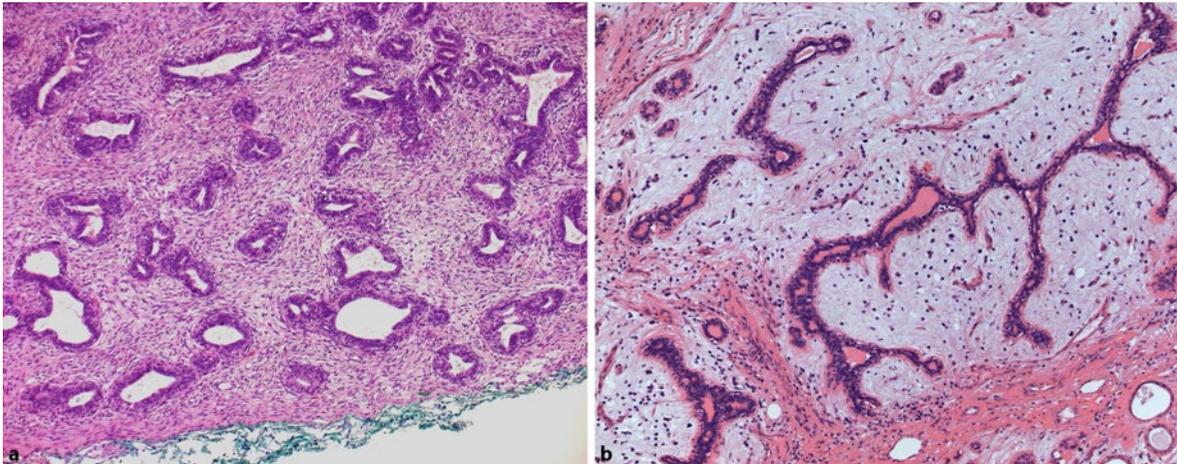


Abb. 3.40a,b Fibroadenom. a Typisches perikanalikuläres Fibroadenom. b Intrakanalikuläres Fibroadenom mit myxoidem Stroma

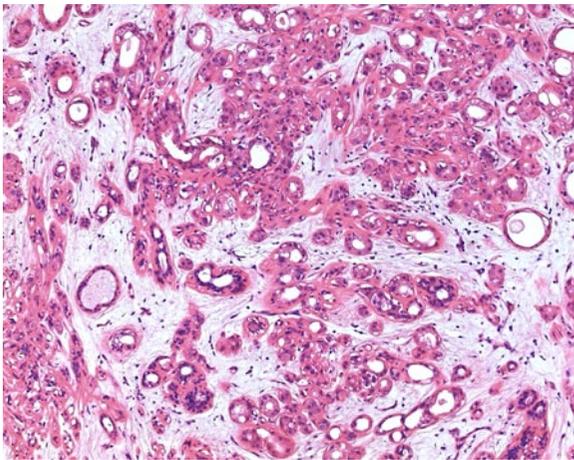


Abb. 3.41 Komplexes Fibroadenom. Im vorliegenden Fall mit sklerosierender Adenose

Atypische Proliferationen duktales oder lobulären Typs werden in bis zu 2 % der Fibroadenome beobachtet [28]; die Angaben zum DCIS in Fibroadenomen schwanken zwischen 0,1 und 2,0 % [44, 102]. Fibroadenome mit einem DCIS zeigen in 38–50 % eine In-situ-Neoplasie im angrenzenden Gewebe [102, 146]. Daher sollte in dieser Situation das umgebende Gewebe mit entfernt werden. Invasive Karzinome innerhalb von Fibroadenomen sind extrem selten [67, 212].

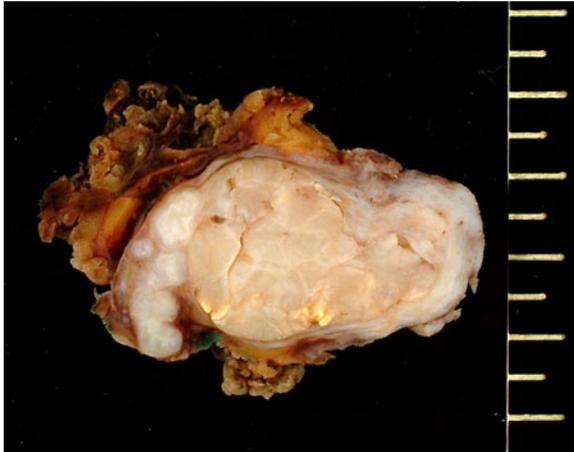
Einige Autoren betrachten das juvenile Fibroadenom als einen Subtyp, der durch rasches Wachstum mit Deformierung der Brustdrüse gekennzeichnet ist. Diese Fibroadenome werden jedoch nicht ausschließlich bei jungen Frauen beobachtet [60], so dass ihre Abgrenzung von den übrigen Fibroadenomen fragwürdig ist [60, 119, 149].

**Immunhistochemie:** Das Epithel der Fibroadenome zeigt die für benigne Tubuli typische K5/K14-, K8/18- und SMA-Immunreaktion. Der ER wird gewöhnlich in den Epithelien exprimiert, während der PR sowohl im Epithel als auch in Stromazellen nachweisbar ist [156, 161, 209]. Stromazellen exprimieren auch EGFR-2 sowie nukleäres Beta-Catenin [174]. CD34- und bcl-2-Expressionen sind im Vergleich zum normalen Brustdrüsenepithel in Fibroadenomen ausgeprägter.

**Molekulargenetik.** Die Mehrheit der Fibroadenome (84 %) weist 6q-Alterationen auf [207]. Die molekularen Daten zur Klonalität sind uneinheitlich [64, 94, 129, 131]. Die reduzierte Apoptosezahl im Vergleich zur mitotischen Aktivität in Fibroadenomen scheint darauf hin zu deuten, dass Gene, die die Proliferation und Apoptose regulieren, eine Rolle bei der Entstehung von Fibroadenomen spielen könnten.

**Interpretation der MIB.** In eindeutigen Fällen ist die B2-Kategorie angebracht. Tumoren, bei denen eine Unterscheidung zum phylloiden Tumor nicht sicher ist, sollten als B3 klassifiziert werden.

**Differentialdiagnose.** Die Differentialdiagnose umfasst das Hamartom, tubuläre Adenome, die sklerosierende lobuläre Hyperplasie und besonders phylloide Tumoren. Hamartome sind durch ihren normalen, duktales-lobulären Aufbau gekennzeichnet. Die sklerosierende lobuläre Hyperplasie ist eine umschriebene, kleine Läsion mit lobulärer Architektur. Das tubuläre Adenom enthält azinäres/tubuläre Elemente mit relativ spärlichem Stroma. Phylloide Tumoren zeigen eine dominierende Stromakomponente mit erhöhter Zellularität und erhöhter mitotischer Aktivität, insbesondere des periduktalen Stromas.



**Abb. 3.42** Phylloider Tumor mit grauweiß-glasiger Schnittfläche, blattartiger Zeichnung und multinodulärem Aufbau

### Phylloider Tumor

ICD-0 9020/1 (*benigner Phyllodestumor*)

ICD-0 9020/0 (*Phyllodestumor borderline*)

ICD-0 9020/3 (*maligner Phyllodestumor*)

**Synonyme:** Zystosarkom, periduktaler Stromatumor, Cystosarcoma phylloides, Phyllodestumor (WHO)

**Definition.** Diese Neoplasie zeigt ein ähnliches Wachstumsmuster wie intrakanalikuläre Fibroadenome, weist

aber ein zellreicheres sarkomatöses neoplastisches Stroma auf, das die Drüsen zu blattartigen Spalten komprimiert.

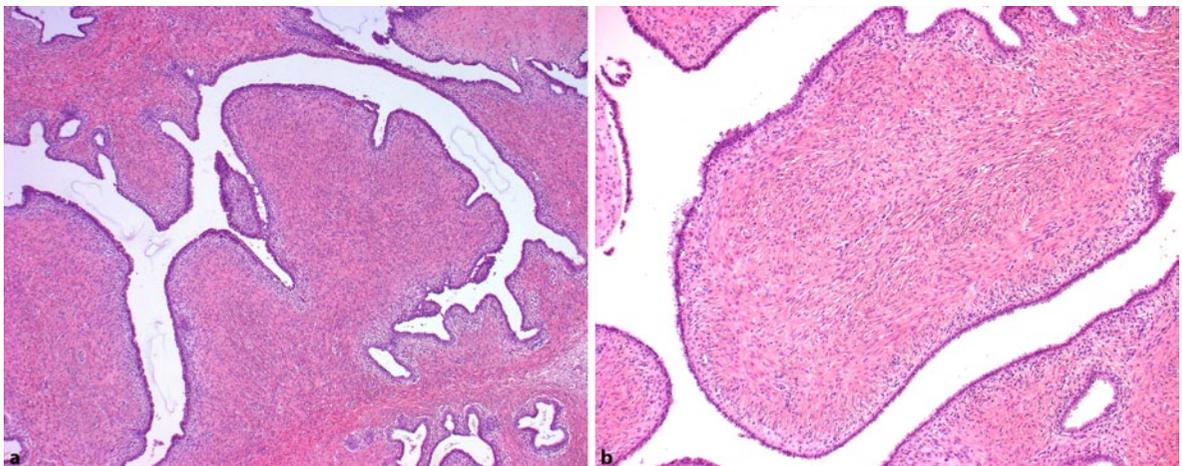
Der Begriff phylloider Tumor ist 1838 von Johannes Müller eingeführt worden und hat sich heutzutage weitgehend durchgesetzt, wenn auch die Begriffe Cystosarcoma phylloides oder Sarcoma phylloides immer noch von einigen Autoren benutzt werden [166].

Das charakteristische Merkmal ist mit zunehmender Malignität die Dominanz der Stromakomponente. Letztere zeigt eine erhöhte Zellularität mit Zell- und Kernatypien und erhöhte Proliferationsaktivität oder sogar ein sarkomatöses Erscheinungsbild.

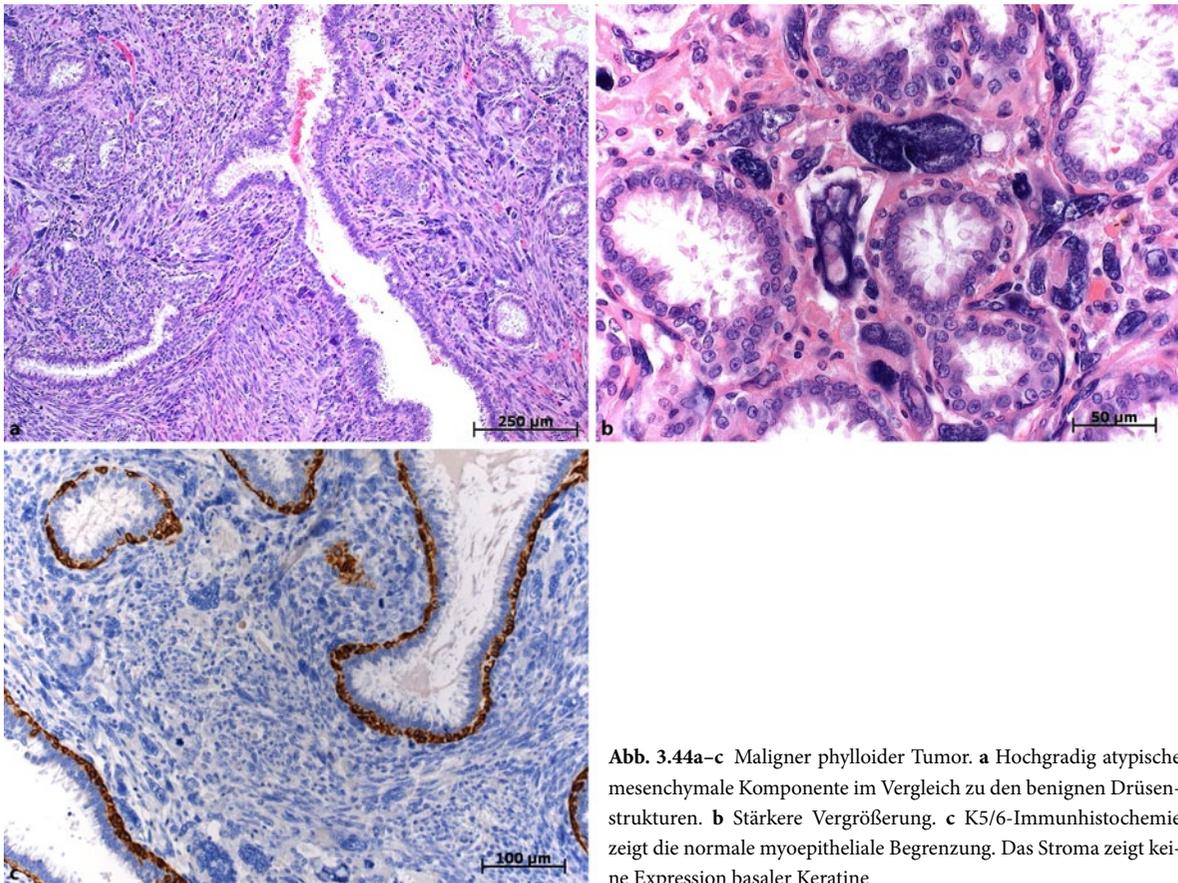
**Epidemiologie, Klinik und Prognose.** Die Inzidenz phylloider Tumoren liegt bei 0,5% aller Mammatumoren und 3% der fibroadenomatösen Tumoren. Das mittlere Alter liegt mit 45 Jahren etwa 15 Jahre über dem der Fibroadenompatientinnen. Die Tumoren können, allerdings selten, auch bei jüngeren Patientinnen auftreten.

Klinisch sind schnelles Wachstum und Größe Hinweise auf einen phylloiden Tumor bei der Abgrenzung von einem Fibroadenom. Gelegentlich kommen auch multifokale phylloide Tumoren in einer oder sogar in beiden Mammæ vor.

Benigne phylloide Tumoren zeigen bei unvollständiger Entfernung eine hohe lokale Rezidivrate. In einer Studie von 51 benignen phylloiden Tumoren traten 14 lokale Rezidive, etwa 6 davon innerhalb eines Jahres auf. Dagegen wurden bei 3–25% der malignen phylloiden Tumoren Metastasen sowie ebenfalls Lokalrezidive beobachtet [71, 159, 166]. Die Metastasierung erfolgt gewöhnlich hämatogen (Lunge, Herz, gelegentlich ZNS) und selten (<1%) in regionäre Lymphknoten.



**Abb. 3.43a,b** Benigner phylloider Tumor. **a** Typischer blattartiger Aufbau. **b** Die epithelialen Strukturen liegen in einem zellreichen Stroma



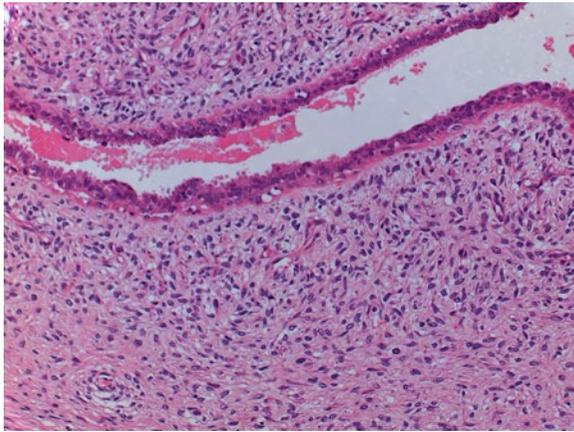
**Abb. 3.44a–c** Maligner phylloider Tumor. **a** Hochgradig atypische mesenchymale Komponente im Vergleich zu den benignen Drüsenstrukturen. **b** Stärkere Vergrößerung. **c** K5/6-Immunhistochemie zeigt die normale myoepitheliale Begrenzung. Das Stroma zeigt keine Expression basaler Keratine

Die Therapie bei phylloiden Tumoren besteht in der kompletten Exzision mit einem tumorfreien Resektionsrand von mindestens 10 mm. Die routinemäßige axilläre Lymphadenektomie ist beim phylloiden Tumor unabhängig von Malignitätsgrad nicht indiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt zwischen 65 und 90 % [198].

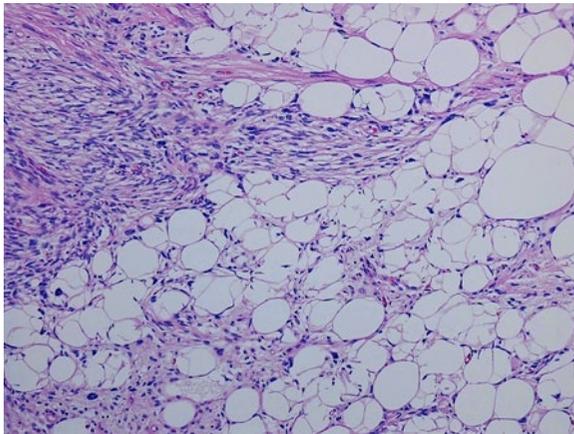
Die Mitoserate hat prognostische Bedeutung. In einer Untersuchung zeigten alle phylloiden Tumoren mit mindestens 15 Mitosen/10 HPFs Metastasen [168]. Weitere prognostische Faktoren sind Kernpolymorphie, Nekrosen und invasives Wachstum.

**Radiologie.** Mammographisch präsentieren sich phylloide Tumoren als große solitäre runde, gut begrenzte Herdbefunde oder Konglomerate von mehreren Herden. Im Ultraschall stellt der phylloide Tumor eine echoarme Läsion dar, die in Teilen sogar zystisch oder solide sein kann und unscharfe Grenzen aufweist. Im MRT zeigen die Tumoren eine rasche und starke Aufnahme von Kontrastmitteln, so dass gut begrenzte Adenokarzinome nicht sicher abgegrenzt werden können.

**Morphologie.** *Makroskopisch* stellen die Tumoren gut begrenzte Läsionen dar. Sie können aus einem einzelnen Herd oder aus mehreren Knoten bestehen (Abb. 3.42). Die Schnittfläche ist grau-weiß, glasig und derb, mit blattartigen Spalträumen, teilweise mit abgerundeten Konturen, die sich aus der Schnittebene herauslösen. Nekrosen kommen insbesondere bei malignen Formen vor. *Mikroskopisch* sieht man einen intrakanalikulären Tumortyp mit blattartigen oder halbmondförmigen zirkulären Spaltbildungen, die von einem zweischichtigen Drüsenepithel ausgekleidet werden. Die epithelialen Strukturen sind von einem zellreichen Stroma umgeben (Abb. 3.43). Koexistierende Fibroadenome werden in etwa 40 % nachgewiesen. Das Stroma zeigt charakteristischerweise eine Kondensation in periduktalen Arealen. Myxoide Veränderungen werden häufig gefunden, während pseudoangiomatöse Stromahyperplasien [222] sehr selten sind. Ebenfalls selten sind lipomatöse oder andere Metaplasien des Stromas. Das Ausmaß von Zellularität, Zahl der Mitosen pro HPF und Kernpolymorphie sowie Invasion und Nekrosen sind Hinweise auf Malignität (Abb. 3.44). Das Epithel kann apokrine



**Abb. 3.45** Benigner phylloider Tumor. Tumor mit ausgeglichenem Verhältnis von Epithel zu Stroma; die Stromakomponente mit nur geringer Polymorphie

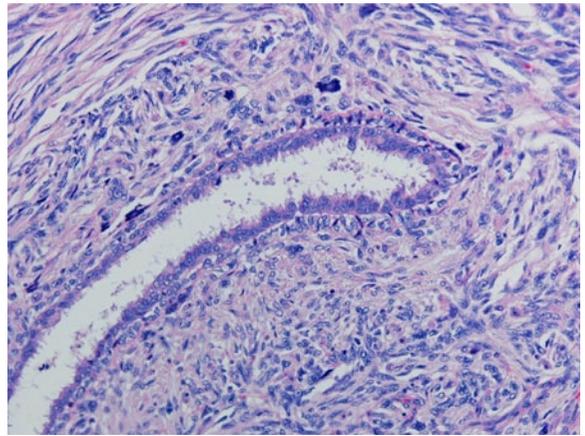


**Abb. 3.46** Phylloider Borderline-Tumor mit infiltrativem Wachstum. Der Stromaanteil ähnelt jenem eines niedrig-malignen Fibrosarkom

oder eine einfache duktale Hyperplasien, selten auch eine atypische lobuläre Neoplasie aufweisen.

**Graduierungssysteme.** Aufgrund der intratumoralen Heterogenität sollte das Grading nur an Exzisionspräparaten durchgeführt werden. Bevorzugt wird ein dreigliedriges System, das benigne, borderline und maligne phylloide Tumoren unterscheidet. Es basiert auf folgenden Kriterien:

- Benigne Tumoren stellen zumeist gut umschriebene Tumoren dar mit randlich „infiltrierenden Tochterknoten“. Das Verhältnis von Epithel zu Stroma ist ausgeglichen und die Stromazellen zeigen keine oder nur eine geringe Polymorphie mit weniger als 4 Mitosen in 10 HPFs (1,6–2/mm<sup>2</sup>) (Abb. 3.45). Etwa 65 % aller phylloiden Tumoren sind benigne.



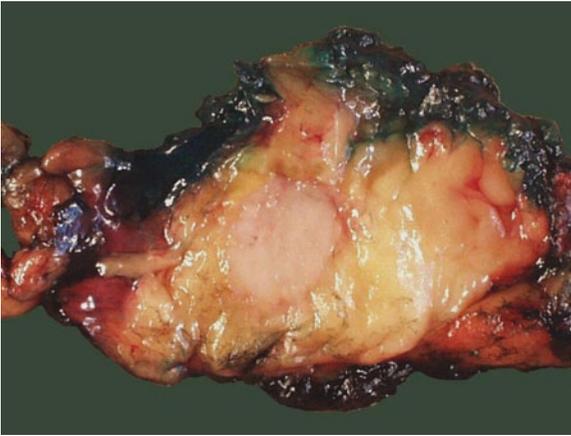
**Abb. 3.47** Maligner phylloider Tumor. Stromakomponente mit ausgeprägter Kernpolymorphie und zahlreichen Mitosen

- Borderline Tumoren zeigen häufiger infiltratives Wachstum (Abb. 3.46) und eine epitheliale Hyperplasie. Der Stromaanteil ähnelt dem eines niedrig-malignen Fibrosarkoms und die Mitoserate liegt zwischen 5 und 9/10 HPFs.
- Maligne phylloide Tumoren haben eine dominierende Stromakomponente, zeigen infiltratives Wachstum, eine hohe mitotische Aktivität von 10 oder mehr Mitosen/10 HPFs, starke Kernatypien, heterologe Stromadifferenzierungen und Nekrosen (Abb. 3.47). Sie machen etwa 30 % aller phylloiden Tumoren aus.

Von einigen Autoren wird die mitotische Aktivität als wichtigstes Kriterium der Dignitätseinschätzung angesehen [148]. Andere betrachten die Merkmalskombination als entscheidend.

**Immunhistochemie:** Die epithelialen Strukturen zeigen eine Expression von K5/14 und K7/8/18 sowie von myoepithelialen Markern im basalen Epithel [170]. Die Stromakomponente ist K5/14-negativ (s. Abb. 3.44c). Die Stromazellen exprimieren Vimentin und CD34 [33, 124], c-kit und SMA sind häufiger in malignen phylloiden Tumoren nachweisbar [33, 175]. Molekulare Daten sind zurzeit noch widersprüchlich und spielen in der täglichen Diagnostik keine Rolle [19, 215].

**Interpretation der MIB.** In Stanzbiopsien kann die Differentialdiagnose zwischen Fibroadenom und phylloidem Tumor schwierig sein; in diesen Fällen sowie bei benignen und Borderline-Tumoren ist die Kategorie B3 adäquat. Maligne Läsionen werden als B5c klassifiziert.



**Abb. 3.48** Adenomyoepithelialer Tumor: Etwas unscharf begrenzter Tumor mit glasiger Schnittfläche. (Aus: [19])

**Differentialdiagnose.** Die Differentialdiagnose umfasst die adenomyoepithelialen Tumoren (K5/K14- und SMA-positiv; s. unten), Stromasarkome und metaplastische spindelzellige Sarkome.

### Adenomyoepitheliale Tumoren

**Definition.** Diese Tumoren bilden eine heterogene Gruppe seltener benignen, Borderline- oder hoch malignen mono- oder biphasischer adenomyoepithelialer Tumoren. Der Name geht auf Hamperl zurück [75].

Allen Tumoren dieser Entität ist die Expression basaler Keratine gemeinsam, so dass konzeptionell ihr epitheliales und myoepitheliales Differenzierungspotential am besten unter dem Stichwort Progenitorzellläsion erfasst wird [65, 80, 82].

**Epidemiologie, Klinik und Prognose.** Adenomyoepitheliome sind selten. Die Altersspanne reicht vom 26.–82. Lebensjahr. In der Regel stellen sie palpable und/oder mammographisch erfassbare Herdbefunde dar.

80% der adenomyoepithelialen Tumoren sind benigne [25]; da aber insgesamt nur kleine Fallzahlen publiziert wurden, sind Dignitätskriterien bis heute nicht ausreichend definiert. Eine blande Zytologie, ein biphasisches Muster, keine oder wenige Mitosen und eine gute Begrenzung sind Merkmale benigner Tumoren.

Dagegen weisen Tumoren mit malignem Verlauf meist einen mesenchymalen Phänotyp (eine maligne Transformation der epithelialen Komponente ist sehr selten) und eine erhöhte Mitosefrequenz auf, wobei zu berücksichtigen ist, dass benigne Adenomyoepitheliome mit 3–13 Mitosen/HPF und eindeutig maligne Läsionen mit 3 Mitosen/10 HPF beschrieben worden

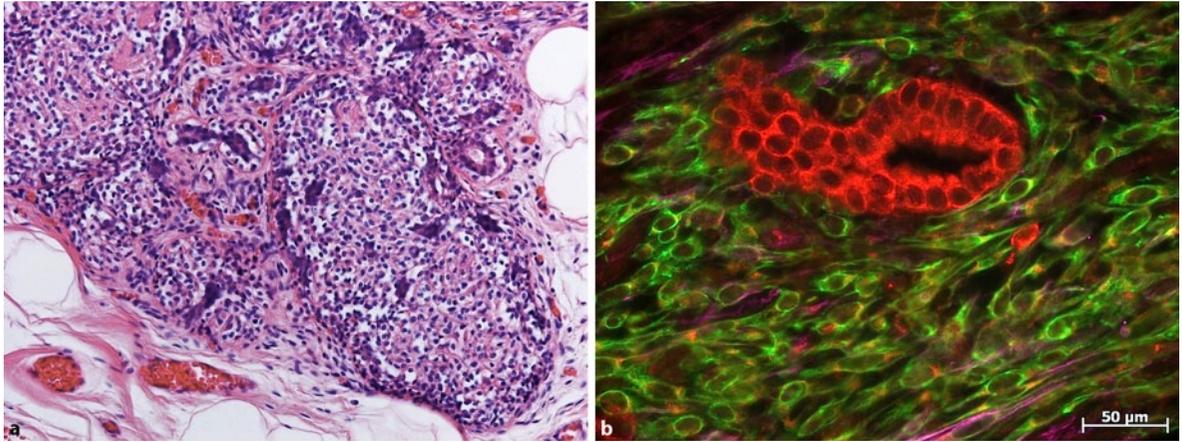
sind. Nukleäre Atypien sind ebenso wie Nekrosen und infiltratives Wachstum weitere Hinweise auf Malignität. Infiltratives Wachstum ist jedoch eine physiologische Eigenschaft myoepithelialer Zellen, die somit allein kein Beweis für Malignität ist. Die Einschätzung der biologischen Wertigkeit dieser Neoplasien ist daher schwierig. Die Einordnung in eine „Borderline“-Kategorie ist für Läsionen, die nur einen Teil der oben angeführten Malignitätsmerkmale aufweisen, zu empfehlen. In der jüngeren Literatur dürfte nach Meinung der Autoren ein Teil der als metaplastische Spindelzellkarzinome („fibromatosis-like“ Karzinome) publizierten Fälle den adenomyoepithelialen Tumoren zuzuordnen sein [23].

Wie bei den phylloiden Tumoren ist eine komplette Entfernung mit breitem Sicherheitssaum (mindestens 1 cm) anzustreben, da die Rezidivneigung sowohl bei benignen als auch malignen Läsionen groß ist. Bei 13 von 35 als maligne eingestuften adenomyoepithelialen Tumoren fanden sich Lokalrezidive und in 8 Fällen eine Fernmetastasierung; dieses jedoch nur bei einer Tumorgroße von über 2 cm. Lymphknotenmetastasen fanden sich lediglich in 2 Fällen [25, 77, 96].

**Morphologie.** *Makroskopisch* handelt es sich meist um eine gut umschriebene Läsion mit glatter oder auch lobulierter Begrenzung und glasiger Schnittfläche. Nur manchmal ist sie unregelmäßig begrenzt (Abb. 3.48) und zeigt spikuliert Herde [1]. *Mikroskopisch* enthalten die biphasischen Adenomyoepitheliome (Abb. 3.49a) gut differenzierte tubuläre Drüsen sowie myoepitheliale Proliferate, die sich manschettenartig um die Drüsenformationen legen. Die myoepithelialen Zellen schwärmen häufig in das periglanduläre Bindegewebe aus und haben den Kontakt zum Drüsenepithel verloren. Daneben ist in vielen Fällen eosinrotes, oft bandförmiges basalmembranartiges Material abgelagert (s. unten). Gelegentlich finden sich Reste eines Papilloms, einer sklerosierenden Adenose oder eines tubulären Adenoms im Bereich des Adenomyoepithelioms wie auch umgekehrt adenomyoepitheliale Differenzierungen in diesen benignen Läsionen vorkommen können.

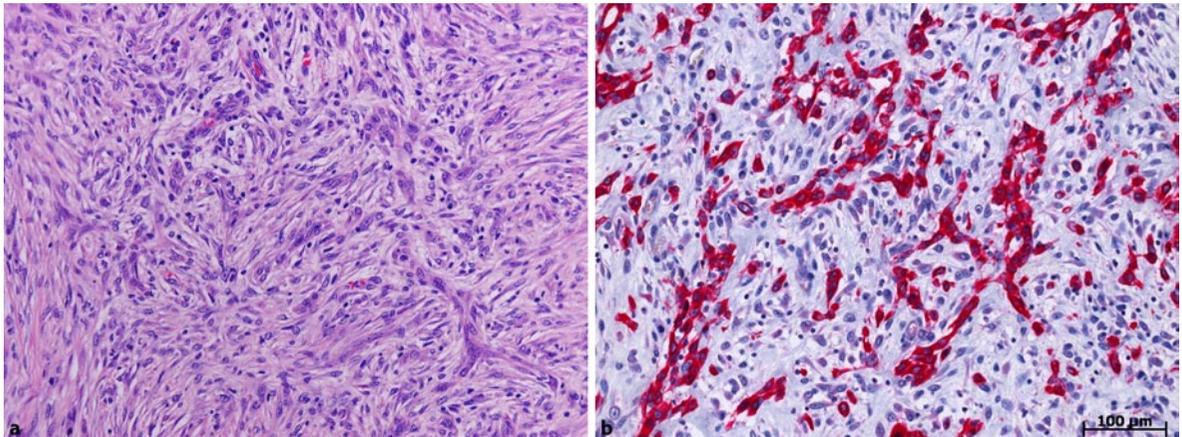
Monophasische adenomyoepitheliale Tumoren (Abb. 3.50a) bestehen überwiegend aus spindelzelligen, sternförmigen, plasmazytoiden oder hellzelligen Elementen. Der Tumor kann faszikuläre oder storiforme Muster aufweisen. Der glanduläre Anteil beschränkt sich in diesen Läsionen teilweise auf retikuläre epitheliale Strukturen, die sich mit basalen und luminalen Keratinen darstellen lassen (s. unten). In 25% der adenomyoepithelialen Tumoren kann man eine plattenepitheliale Metaplasie beobachten (Abb. 3.51).

**Immunhistochemie:** Immunhistochemisch exprimieren die drüsigen Komponenten der biphasischen Tumoren zumeist K8/18 und K5/K14, die myoepithelialen Komponenten SMMHC, SMA und CD10 [185], in Ko-



**Abb. 3.49a,b** Adenomyoepithelialer Tumor, biphasisch, alveolär. **a** HE-Färbung. Zwischen den trabekulären Drüsenkomplexen myoepitheliale Zellproliferate, die nicht mehr an die Drüsenstrukturen gebunden sind. **b** Dreifach-Immunhistochemie für K5/6 (grün),

K8/18 (rot) und SMA (violett). Beachte, dass die myoepithelialen Zellen zum Teil K5/6 und SMA exprimieren und nicht mehr an die Drüsenstrukturen gebunden sind

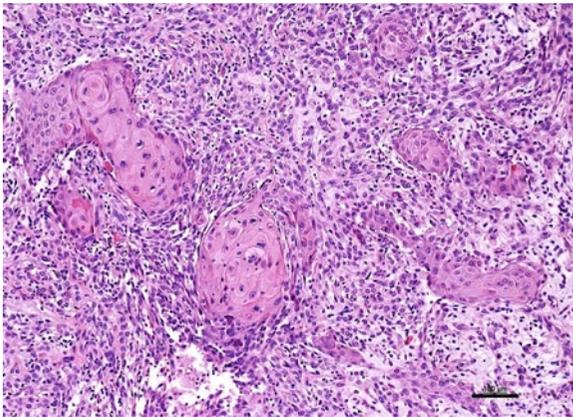


**Abb. 3.50a,b** Adenomyoepithelialer Tumor, monophasisch. **a** Überwiegend spindelzellig aufgebauter Tumor mit teils retikulären kompakteren Zellverbänden. **b** K5/6-Immunhistochemie mit starker Reaktion der retikulären Zellverbände

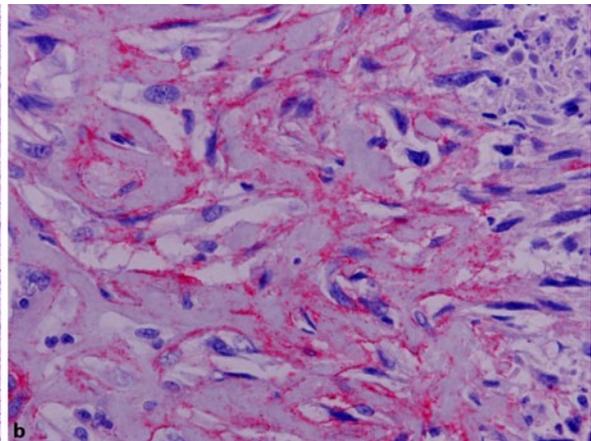
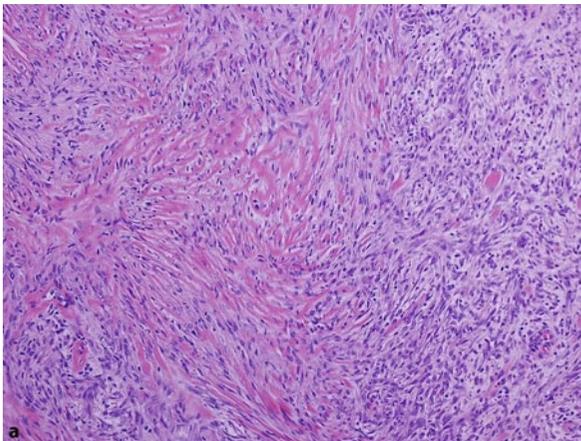
expression mit p63, K5/14 (Abb. 3.49b) und Vimentin. In monophasischen Tumoren mit rein mesenchymalem Phänotyp lässt sich eine glanduläre Differenzierung nur an Hand der positiven K8/18-Immunhistochemie ausmachen. Die plattenepitheliale Metaplasie entwickelt sich aus K5/14 positiven Progenitorzellen und exprimiert K10. AMT bilden häufig basalmembranähnliches, hyalines Material, das herdförmig oder diffus abgelagert sein kann (Abb. 3.52).

**Interpretation der MIB.** Benigne und Borderline-Läsionen werden als B3, maligne Tumoren als B5d klassifiziert.

**Differentialdiagnose.** Differentialdiagnostisch sind bei biphasischen Adenomyoepitheliomen in erster Linie das tubuläre Adenom und das (häufig in Spuren nachweisbare) Papillom abzugrenzen. Monophasische Adenomyoepitheliome sind von spindelzelligen (mesenchymalen) Läsionen wie Sarkomen und phylloiden Tumoren durch die fehlende Expression von K5/14 bei Letzteren zu unterscheiden. Die Abgrenzung maligner monophasischer Adenomyoepitheliome von metaplastischen Karzinomen ist schwierig, zumal beide K5/14 exprimieren. Extrazelluläre Matrixbildung (Knorpel/Knochen) spricht für ein metaplastisches Karzinom. Das seltene Spindelzelladenokarzinom zeigt nach den Erfahrungen der Autoren einen rein glandulären Phänotyp mit entsprechend fehlender myoepithelialer Dif-



**Abb. 3.51** Adenomyoepithelialer Tumor, monophasisch mit plattenepithelialer Metaplasie



**Abb. 3.52a,b** Adenomyoepithelialer Tumor, monophasisch. **a** Teils mit Ablagerung basalmembranartigen eosinophilen Materials. **b** Immunhistochemische Darstellung von Kollagen IV in dem basalmembranartigen Material

ferenzierung. Bei Metastasen ist zu berücksichtigen, dass morphologisch identische Tumoren in den Speicheldrüsen und in Hautanhangsgebilden vorkommen.

## Literatur

1. Accurso A, Donofrio V, Insabato L, Mosella G (1990) Adenomyoepithelioma of the breast. A case report. *Tumori* 76:606–610
2. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW (2003) Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum Pathol* 34:234–239
3. Alle KM, Henshall SM, Field AS, Sutherland RL (1998) Cyclin D1 protein is overexpressed in hyperplasia and intraductal carcinoma of the breast. *Clin Cancer Res* 4:847–854
4. Allred DC, O'Connell P, Fuqua SAW, Kent Osborne C (1994) Immunohistochemical studies of early breast cancer evolution. *Breast Cancer Res Treat* 32:13–18
5. American College of Radiology (2003) Illustrated breast imaging report and data system (BI-RADS). Reston, VA
6. Anbazhagan R, Osin PP, Bartkova J, Nathan B, Lane EB, Gusterson BA (1998) The development of epithelial phenotypes in the human fetal and infant breast. *J Pathol* 184:197–206
7. Andersen JA, Gram JB (1984) Radial scar in the female breast. A long-term follow-up study of 32 cases. *Cancer* 53:2557–2560
8. Anderson TJ, Battersby S (1985) Radial scars of benign and malignant breasts: comparative features and significance. *J Pathol* 147:23–32
9. Azzopardi JG (1979) Problems in breast pathology. W.B. Saunders, London

10. Borean K, Tron VA, Churg A, Clement PB (1986) Mammary fibroadenoma with multinucleated stromal giant cells. *Am J Surg Pathol* 10:823–827
11. Berg WA, Hruban RH, Kumar D et al (1996) Lessons from mammographic-histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 16:1111–1130
12. Betta PG, Merlini E, Seymandi PL (1993) Juvenile papillomatosis of the breast in a 2 1/2 year-old female infant after exposure to an estrogen ointment. *Breast Dis* 6:207–210
13. Bhagvan BS, Patchefsky A, Koss LG (1973) Florid subareolar duct papillomatosis (nipple adenoma) and mammary carcinoma: report of 3 cases. *Hum Pathol* 4:289–295
14. Biernat W, Jablkowski W (2000) Syringomatous adenoma of the nipple. *Pol J Pathol* 51:201–202
15. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P (1993) Reproducibility and validity of pathologic classifications of benign breast disease and implications for clinical applications see comments.. *Cancer* 71:3908–3913
16. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG (1993) Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 71:3896–3907
17. Böcker W, Moll R, Poremba C et al (2002) Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 82:737–746
18. Böcker W, Moll R, Dervan P et al (2002) Usual ductal hyperplasia of the breast is a committed stem (progenitor) cell lesion distinct from atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *J Pathol* 198:458–467
19. Böcker W (2006) Preneoplasia of the breast. A new conceptual approach to proliferative breast disease. Saunders Elsevier, München
20. Böcker W, Bier B, Freytag G et al (1992) An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part I: Normal breast and benign proliferative lesions. *Virchows Arch A* 421:315–322
21. Böcker W, Bier B, Freytag G et al (1992) An immunohistochemical study of the breast using antibodies to basal and luminal keratins, alpha-smooth muscle actin, vimentin, collagen IV and laminin. Part II: Epitheliosis and ductal carcinoma in situ. *Virchows Arch A* 421:323–330
22. Brenner RJ, Jackman RJ, Parker SH et al (2002) Percutaneous core needle biopsy of radial scars of the breast: when is excision necessary? *AJR Am J Roentgenol* 179:1179–1184
23. Brogi E (2004) Benign and malignant spindle cell lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol* 21:57–64
24. Buhl JS, Fischermann K, Johansen H, Petersen B (1968) Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. *Surg Gynecol Obstet* 127:1307–1312
25. Bult P, Verwiel JM, Wobbles T, Kooy-Smiths MM, Biert J, Holland R (2000) Malignant adenomyoepithelioma of the breast with metastasis in the thyroid gland 12 years after excision of the primary tumor. Case report and review of the literature. *Virchows Arch* 436:158–166
26. Burdick C, Rinehart RM, Matsumoto T, O'Connell TJ, Heisterkamp CW (1965) Nipple adenoma and Paget's disease in a man. *Arch Surg* 91:835–839
27. Cardenosa G, Eklund GW (1991) Benign papillary neoplasms of the breast: mammographic findings. *Radiology* 181:751–755
28. Carter BA, Page DL, Schuyler P et al (2001) No elevation in long-term breast carcinoma risk for women with fibroadenomas that contain atypical hyperplasia. *Cancer* 92:30–36
29. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR (1983) A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 128:467–477
30. Carter D, Orr SL, Merino MJ Intraductal papillary carcinoma of the breast. After mastectomy, radiotherapy or excisional biopsy alone. *Cancer* 52: 14–19
31. Carter DJ, Rosen PP (1991) Atypical apocrine metaplasia in sclerosing lesions of the breast: a study of 51 patients. *Mod Pathol* 4:1–5
32. Chan JK, Ng WF (1987) Sclerosing adenosis cancerized by intraductal carcinoma. *Pathology* 19:425–428
33. Chen CM, Chen CJ, Chang CL, Shyu JS, Hsieh HF, Harn HJ (2000) CD34, CD117, and actin expression in phyllodes tumor of the breast. *J Surg Res* 94:84–91
34. Ciatto S, Morrone D, Catarzi S, Del Turco MR, Bianchi S, Ambrogetti D, Cariddi A (1993) Radial scars of the breast: review of 38 consecutive mammographic diagnoses. *Radiology* 187:757–760
35. Ciatto S, Andreoli C, Cirillo A et al (1991) The risk of breast cancer subsequent to histologic diagnosis of benign intraductal papilloma follow-up study of 339 cases. *Tumori* 77:41–43
36. Clement PB, Azzopardi JG (1983) Microglandular adenosis of the breast – a lesion simulating tubular carcinoma. *Histopathology* 7:169–180
37. Cohen MA, Sferlazza SJ (2000) Role of sonography in evaluation of radial scars of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 174:1075–1078
38. Costa A (1974) A little known variant of pure adenoma of the breast: pure apocrine cell adenoma (with a classification of breast adenomas). *Arch De Vecchi Anat Patol* 60:393–401
39. Cutler SJ, Black MM, Mork T, Harvei S, Freeman C (1969) Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast. *Cancer* 24:653–667
40. Davies JD (1973) Neural invasion in benign mammary dysplasia. *J Pathol* 109:225–231
41. de Paredes ES, Abbitt PL, Tabbarah S, Bickers MA, Smith DC (1990) Mammographic and histologic correlations of microcalcifications. *Radiographics* 10:577–589

42. Diallo R, Schaefer KL, Poremba C et al (2001) Monoclonality in normal epithelium and in hyperplastic and neoplastic lesions of the breast. *J Pathol* 193:27–32
43. Diaz NM, McDivitt RW, Wick MR (1991) Microglandular adenosis of the breast. An immunohistochemical comparison with tubular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 115:578–582
44. Diaz NM, Palmer JO, McDivitt RW (1991) Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast. A clinicopathologic study of 105 patients. *Am J Clin Pathol* 95:614–622
45. Dietrich CU, Pandis N, Teixeira MR, Bardi G, Gerdes AM, Andersen JA, Heim S (1995) Chromosome abnormalities in benign hyperproliferative disorders of epithelial and stromal breast tissue. *Int J Cancer* 60:49–53
46. DiPiro PJ, Gulizia JA, Lester SC, Meyer JE (2000) Mammographic and sonographic appearances of nodular adenosis. *AJR Am J Roentgenol* 175:31–34
47. Done SJ, Arneson NC, Ozcelik H, Redston M, Andrusis IL (1998) mutations in mammary ductal carcinoma in situ but not in epithelial hyperplasias. *Cancer Res* 58(58):785–789
48. Douglas-Jones AG, Pace DP (1997) Pathology of R4 spiculated lesions in the breast screening programme. *Histopathology* 30:214–220
49. Draheim JH, Neubecker RD, Sprinz H (1959) An unusual tumor of the breast resembling eccrine spiradenoma. *Am J Clin Pathol* 31:511–516
50. Dupont WD, Page DL (1985) Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146–151
51. Durham JR, Fechner RE (2000) The histologic spectrum of apocrine lesions of the breast. *Am J Clin Pathol* 113:3–18
52. Elston CW, Ellis IO (1998) *The breast*. Harcourt Brace, Edinburgh
53. Ely KA, Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL (2001) Core biopsy of the breast with atypical ductal hyperplasia: a probabilistic approach to reporting. *Am J Surg Pathol* 25:1017–1021
54. Eusebi V, Azzopardi JG (1976) Vascular infiltration in benign breast disease. *J Pathol* 118:9–16
55. Eusebi V, Casadel GP, Bussolati G, Azzopardi JG (1987) Adenomyoepithelioma of the breast with distinctive type of apocrine adenosis. *Histopathology* 11:305–315
56. Eusebi V, Collina G, Bussolati G (1989) Carcinoma in situ in sclerosing adenosis of the breast: an immunocytochemical study. *Semin Diagn Pathol* 6:146–152
57. Eusebi V, Millis RR, Cattani MG, Bussolati G, Azzopardi JG (1986) Apocrine carcinoma of the breast. A morphologic and immunocytochemical study. *Am J Pathol* 123:532–541
58. Fechner RE (1996) Carcinoma in situ involving sclerosing adenosis. *Histopathology* 28:570
59. Fechner RE (1981) Lobular carcinoma in situ in sclerosing adenosis. A potential source of confusion with invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 5:233–239
60. Fekete P, Petrek J, Majmudar B, Someren A, Sandberg W (1987) Fibroadenomas with stromal cellularity. A clinicopathologic study of 21 patients. *Arch Pathol Lab Med* 111:427–432
61. Fenoglio C, Lattes R (1974) Sclerosing papillary proliferations in the female breast. A benign lesion often mistaken for carcinoma. *Cancer* 33:691–700
62. Finlay ME, Liston JE, Lunt LG, Young JR (1994) Assessment of the role of ultrasound in the differentiation of radial scars and stellate carcinomas of the breast. *Clin Radiol* 49:52–55
63. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV (1998) Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 122:1053–1055
64. Fletcher JA, Pinkus GS, Weidner N, Morton CC (1991) Lineage-restricted clonality in biphasic solid tumors. *Am J Pathol* 138:1199–1207
65. Foschini MP, Eusebi V (1998) Carcinomas of the breast showing myoepithelial cell differentiation. A review of the literature. *Virchows Arch* 432:303–310
66. Foster ME, Garrahan N, Williams S (1988) Fibroadenoma of the breast: a clinical and pathological study. *J R Coll Surg Edinb* 33:16–19
67. Gebrim LH, Bernardes Jr JR, Nazario AC, Kemp C, Lima GR (2000) Malignant phyllodes tumor in the right breast and invasive lobular carcinoma within fibroadenoma in the other: case report. *Sao Paulo Med J* 118:46–48
68. Gobbi H, Dupont WD, Simpson JF et al (1999) Transforming growth factor-beta and breast cancer risk in women with mammary epithelial hyperplasia. *J Natl Cancer Inst* 91:2096–2101
69. Goodman ZD, Taxy JB (1981) Fibroadenomas of the breast with prominent smooth muscle. *Am J Surg Pathol* 5:99–101
70. Gould VE, Rogers DR, Sommers SC (1975) Epithelial-nerve intermingling in benign breast lesions. *Arch Pathol* 99:596–598
71. Grimes MM (1992) Cystosarcoma phyllodes of the breast: histologic features, flow cytometric analysis, and clinical correlations. *Mod Pathol* 5:232–239
72. Gunhan-Bilgen I, Memis A, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y (2002) Sclerosing adenosis: mammographic and ultrasonographic findings with clinical and histopathological correlation. *Eur J Radiol* 44:232–238
73. Haagensen CD, (1986) Abnormalities of breast growth, secretion, and lactation of physiological origin, in diseases of the breast, Bd 3. Saunders, Philadelphia, S 56–74
74. Haagensen Jr DE (1991) Is cystic disease related to breast cancer? *Am J Surg Pathol* 15:687–694

75. Hamperl H (1970) The myoepithelia (myoepithelial cells). Normal state; regressive changes; hyperplasia; tumors. *Curr Top Pathol* 53:161–220
76. Hamperl H (1975) Strahlige Narben und obliterierende Mastopathie. *Virchows Arch A* 369:55–68
77. Heller EL, Fleming JC (1950) Fibrosing adenomatosis of the breast. *Am J Clin Pathol* 20:141–146
78. Hendrick JW (1957) Intraductal papilloma of the breast. *Surg Gynaecol Obstet* 105:215–223
79. Hertel BF, Zaloudek C, Kempson RI (1976) Breast adenomas. *Cancer* 37:2891–2905
80. Heywang-Koebrunner S, Schreer I (1996) Bildgebende Mammadiagnostik. Thieme, Stuttgart
81. Hungermann D, Roeser K, Buerger H, Jäkel T, Löning T, Herbst H (2002) Relative paucity of gross genetic alterations in myoepitheliomas and myoepithelial carcinomas of salivary glands. *J Pathol* 198:487–494
82. Hungermann D, Buerger H, Oehlschlegel C, Herbst H, Boecker W (2005) Adenomyoepithelial tumours and myoepithelial carcinomas of the breast – a spectrum of monophasic and biphasic tumours dominated by immature myoepithelial cells. *BMC Cancer* 5:92
83. Hungermann D, Weigel S, Korsching E, Heindel W, Bocker W, Decker T (2009) Diagnostics of microcalcifications from minimally invasive biopsies in mammography screening: Results from the prevalence phase. *Pathologe* 30:31–35
84. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ (1999) Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 340:430–436
85. James BA, Cranor ML, Rosen PP (1993) Carcinoma of the breast arising in microglandular adenosis. *Am J Clin Pathol* 100:507–513
86. James K, Bridger J, Anthony PP (1988) Breast tumour of pregnancy ('lactating' adenoma). *J Pathol* 156:37–44
87. Jarasch ED, Nagle RB, Kaufmann M, Maurer C, Bicker WJ (1988) Differential diagnosis of benign epithelial proliferations and carcinomas of the breast using antibodies to cytokeratins. *Hum Pathol* 19:276–289
88. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, Rogers LW (1989) Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 64:1977–1983
89. Jiao YE, Nakamura S, Oikawa T, Sugai T, Uesugi N (2001) Sebaceous gland metaplasia in intraductal papilloma of the breast. *Virchows Arch* 438:505–508
90. Johnson TL, Kini SR (1991) Cytologic features of collagenous spherulosis of the breast. *Diagn Cytopathol* 7:417–419
91. Jones MW, Norris HJ, Snyder RC (1989) Infiltrating syringomatous adenoma of the nipple. A clinical and pathological study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 13:197–201
92. Joshi MG, Lee AK, Pedersen CA, Schnitt S, Camus MG, Hughes KS (1996) The role of immunocytochemical markers in the differential diagnosis of proliferative and neoplastic lesions of the breast. *Mod Pathol* 9:57–62
93. Kaneko M, Arihiro K, Takeshima Y, Fujii S, Inai K (2002) Loss of heterozygosity and microsatellite instability in epithelial hyperplasia of the breast. *J Exp Ther Oncol* 2:9–18
94. Kasami M, Vnencak-Jones CL, Manning S, Dupont WD, Jensen RA, Page DL (1998) Monoclonality in fibroadenomas with complex histology and phyllodol features. *Breast Cancer Res Treat* 50:185–191
95. Kasami M, Vnencak-Jones CL, Manning S, Dupont WD, Page DL (1997) Loss of heterozygosity and microsatellite instability in breast hyperplasia. No obligate correlation of these genetic alterations with subsequent malignancy. *Am J Pathol* 150:1925–1932
96. Kdous M, Hachicha R, Gamoudi A, Boussem H, Benna F, Hechiche M, Attia I, Rahal K (2004) Breast myoepithelioma. Report of a new case and review of literature. *Tunis Med* 82:324–328
97. Kilgore AR, Fleming R, Ramos MD (1953) The incidence of cancer with nipple discharge and the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. *Surg Gynaecol Obstet* 96:649–660
98. Kirwan SE, Denton ER, Nash RM, Humphreys S, Mitchell MJ (2000) Multiple 14G stereotactic core biopsies in the diagnosis of mammographically detected stellate lesions of the breast. *Clin Radiol* 55:763–766
99. Koenig C, Dadmanesh F, Bratthauer GL, Tavassoli FA (2000) Carcinoma arising in microglandular adenosis: an immunohistochemical analysis of 20 intraepithelial and invasive neoplasms. *Int J Surg Pathol* 8:303–315
100. Kraus FT, Neubecker RB (1962) The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. *Cancer* 15:444–455
101. Kuijper A, Buerger H, Simon R et al (2002) Analysis of the progression of fibroepithelial tumours of the breast by PCR-based clonality assay. *J Pathol* 197:575–581
102. Kuijper A, Mommers EC, van der Wall E, van Diest PJ (2001) Histopathology of fibroadenoma of the breast. *Am J Clin Pathol* 115:736–742
103. La Rosa S, Sessa F, Colombo L, Tibiletti MG, Furlan D, Capella C (2001) Expression of acidic fibroblast growth factor (aFGF) and fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) in breast fibroadenomas. *J Clin Pathol* 54:37–41
104. Lakhani SR, Slack DN, Hamoudi RA, Collins N, Stratton MR (1996) Detection of allelic imbalance indicates that a proportion of mammary hyperplasia of usual type are clonal neoplastic proliferations. *Lab Invest* 74:129–135
105. Lanyi M (1986) Diagnosis and differential diagnosis of breast calcifications. Springer, Berlin Heidelberg New York
106. Lee KC, Chan JK, Gwi E (1996) Tubular adenosis of the breast. A distinctive benign lesion mimicking invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 20:46–54
107. Lefkowitz M, Lefkowitz W, Wargotz ES (1994) Intraductal (intracystic) papillary carcinoma of the breast and its variants: a clinicopathological study of 77 cases. *Hum Pathol* 25:802–809

108. Lewison EF, Lyons Jr JG (1953) Relationship between benign breast disease and cancer. *Arch Surg* 66:94–114
109. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD (1998) The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories. *AJR Am J Roentgenol* 171:35–40
110. Linell F, Ljungberg O, Andersson I (1980) Breast carcinoma. Aspects of early stages, progression and related problems. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1–233
111. Lininger RA, Park WS, Man YG, Pham T, MacGrogan G, Zhuang Z, Tavassoli FA (1998) LOH at 16p13 is a novel chromosomal alteration detected in benign and malignant microdissected papillary neoplasms of the breast. *Hum Pathol* 29:1113–1118
112. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA (1992) A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer published erratum appears in *JAMA* 1992; 267: 1780. *JAMA* 267:941–944
113. Lui M, Dahlstrom JE, Bell S, James DT (2001) Apocrine adenoma of the breast: diagnosis on large core needle biopsy. *Pathology* 33:149–152
114. MacErlean DP, Nathan BE (1972) Calcification in sclerosing adenosis simulating malignant breast calcification. *Br J Radiol* 45:944–945
115. MacGrogan G, Moinfar F, Raju U, Tavassoli FA, Devilee P (2003) Intraductal papillary neoplasms. In: *Tumours of the breast and female genital organs*. IARC Press, Lyon, S 76–80
116. Maluf HM, Koerner FC, Dickersin GR (1998) Collagenous spherulosis: an ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 22:239–248
117. Marshall LM, Hunter DJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Byrne C, London SJ, Colditz GA (1997) Risk of breast cancer associated with atypical hyperplasia of lobular and ductal types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:297–301
118. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA, Rubin GL, Gersell D (1992) Histologic types of benign breast disease and the risk for breast cancer. *Cancer* 69:1408–1414
119. Mies C, Rosen PP (1987) Juvenile fibroadenoma with atypical epithelial hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 11:184–190
120. Millis RR, Eusebi V (1995) Microglandular adenosis of the breast. *Adv Anat Pathol* 2:10–18
121. Mitnick JS, Vazquez MF, Harris MN, Roses DF (1989) Differentiation of radial scar from scirrhous carcinoma of the breast: mammographic-pathologic correlation. *Radiology* 173:697–700
122. Mommers EC, van Diest PJ, Leonhart AM, Meijer CJ, Baak JP (1998) Expression of proliferation and apoptosis-related proteins in usual ductal hyperplasia of the breast. *Hum Pathol* 29:1539–1545
123. Moore SW, Pearce J, Ring E (1961) Intraductal papilloma of the breast. *Surg Gynaecol Obstet* 112:153–158
124. Moore T, Lee AH (2001) Expression of CD34 and bcl-2 in phyllodes tumours, fibroadenomas and spindle cell lesions of the breast. *Histopathology* 38:62–67
125. Murad TM, Contesso G, Mouriessie H (1981) Papillary tumors of large lactiferous ducts. *Cancer* 48:122–133
126. Nagle RB, Böcker W, Davis JR, Heid HW, Kaufmann M, Lucas DO, Jarasch ED (1986) Characterization of breast carcinomas by two monoclonal antibodies distinguishing myoepithelial from luminal epithelial cells. *J Histochem Cytochem* 34:869–881
127. Nielsen BB (1987) Adenosis tumour of the breast – a clinicopathological investigation of 27 cases. *Histopathology* 11:1259–1275
128. Nielsen BB, Holm-Nielsen P, Kiear HR (1993) Microglandular adenosis of the breast concomitant with secretory carcinoma. *Path Res Pract* 189:769
129. Noguchi S, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H, Tanaka H (1995) Demonstration of polyclonal origin of giant fibroadenoma of the breast. *Virchows Arch* 427:343–347
130. Noguchi S, Yokouchi H, Aihara T, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H (1995) Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis. *Cancer* 76:1779–1785
131. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H (1993) Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res* 53:4071–4074
132. O'Connell P, Fischbach K, Hilsenbeck S, Mohsin SK, Fuqua SA, Clark GM, Osborne CK, Allred DC (1999) Loss of heterozygosity at D14S62 and metastatic potential of breast cancer see comments. *J Natl Cancer Inst* 91:1391–1397
133. O'Malley FP, Page DL, Nelson EH, Dupont WD (1994) Ductal carcinoma in situ of the breast with apocrine cytology. Definition of a borderline category. *Hum Pathol* 25:164–168
134. Oberman HA, Markey BA (1991) Noninvasive carcinoma of the breast presenting in adenosis. *Mod Pathol* 4:31–35
135. Ohtani H, Sasano N (1984) Stromal cells of the fibroadenoma of the human breast. An immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 404:7–16
136. Ohuchi N, Abe R, Kasai M (1984) Possible cancerous change of intraductal papillomas of the breast. A 3-D reconstruction study of 25 cases. *Cancer* 54:605–611
137. Orel SG, Evers K, Yeh IT, Troupin RH (1992) Radial scar with microcalcifications: radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 183:479–482
138. Osin PP, Anbazhagan R, Bartkova J, Nathan B, Gusteron BA (1998) Breast development gives insights into breast disease. *Histopathology* 33:275–283
139. Page DL, Dupont WD (1990) Premalignant conditions and markers of elevated risk in the breast and their management. *Surg Clin North Am* 70:831–851