

Ria Winkelmann

Mamma I/II

Dr. Senckenbergische Institute für Pathologie und Humangenetik
Ria.winkelmann@unimedizin-ffm.de

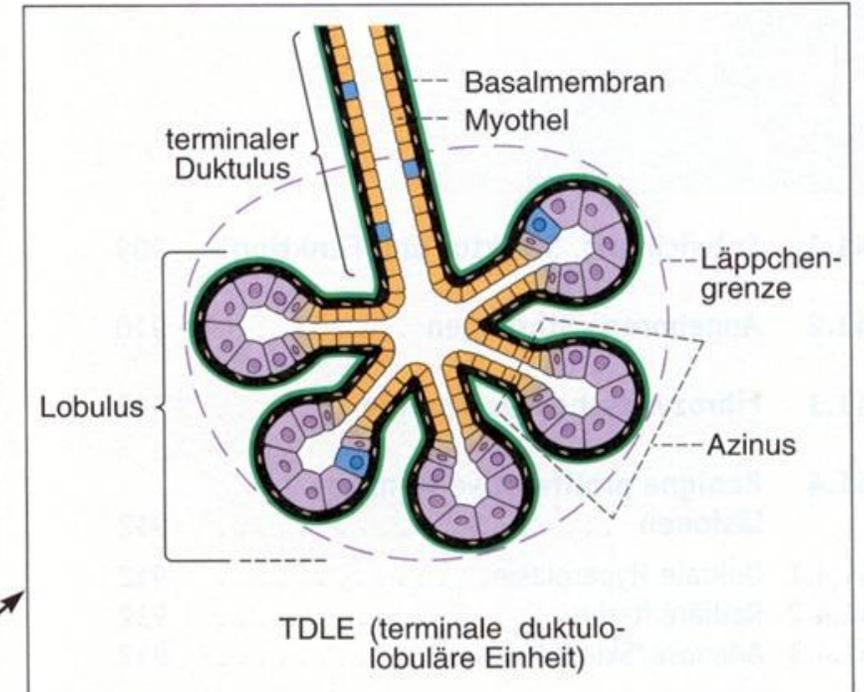
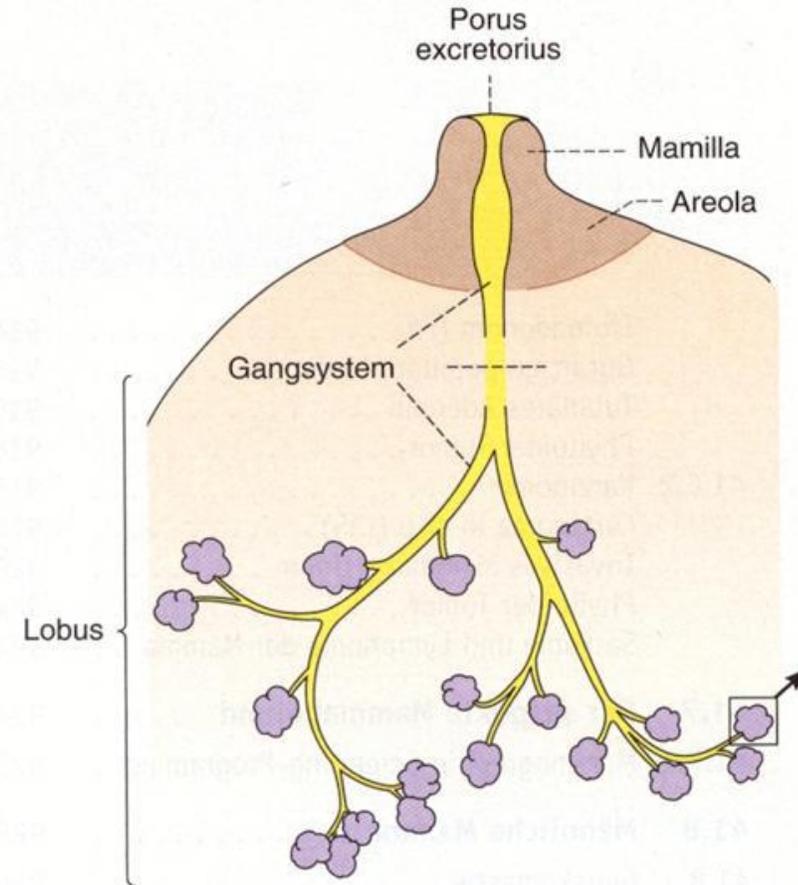
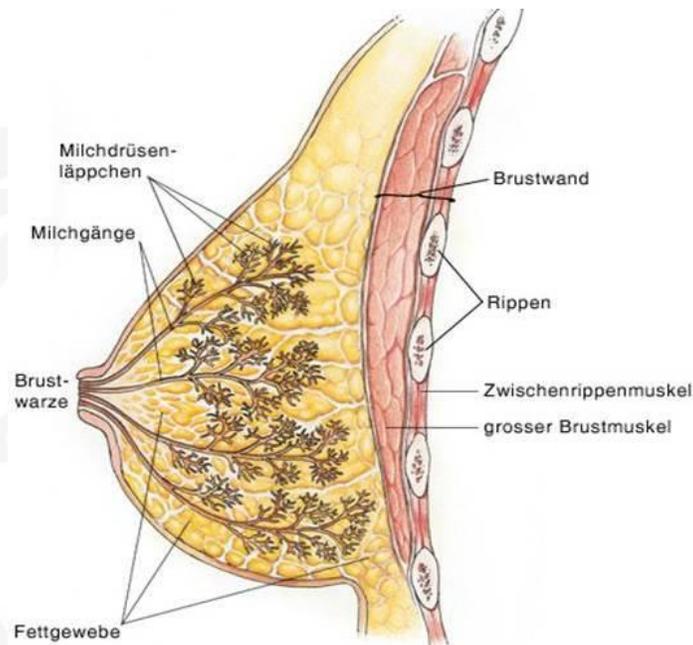


Inhalt

1. Anatomie/Histologie
2. Entzündliche Veränderungen
3. Benigne proliferative Läsionen
4. Nicht invasive maligne Neoplasien der Mamma: Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

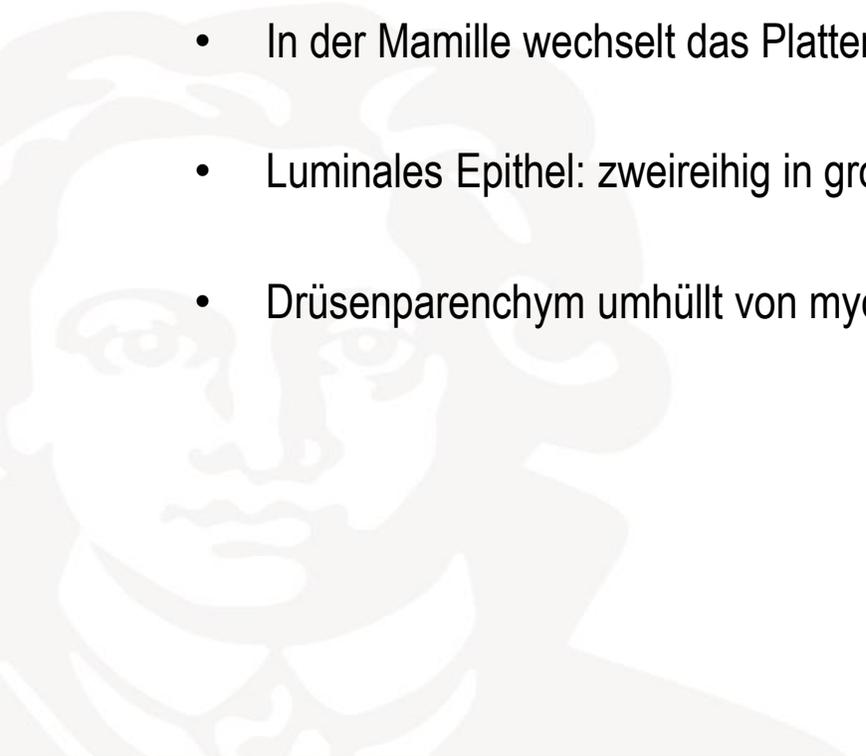


1. Anatomie/Histologie



Histologie

- Die Brustdrüse besteht aus Drüsengewebe und Stroma
- Stroma gliedert sich in Mantelstroma (umgibt Läppchen und Gänge), interlobuläres fibröses Stroma und Fettgewebe
- Jede Drüse enthält ein baumartiges Milchgangssystem mit Terminalen Gangsegmenten und Läppchen (TDLE)
- In der Mamille wechselt das Plattenepithel zu mehrschichtigem Drüsenepithel
- Luminales Epithel: zweireihig in großen Milchgängen, einreihig in kleinen Gängen und Läppchen
- Drüsenparenchym umhüllt von myoepithelialer Zellschicht und Basalmembran



Progenitorzellkonzept

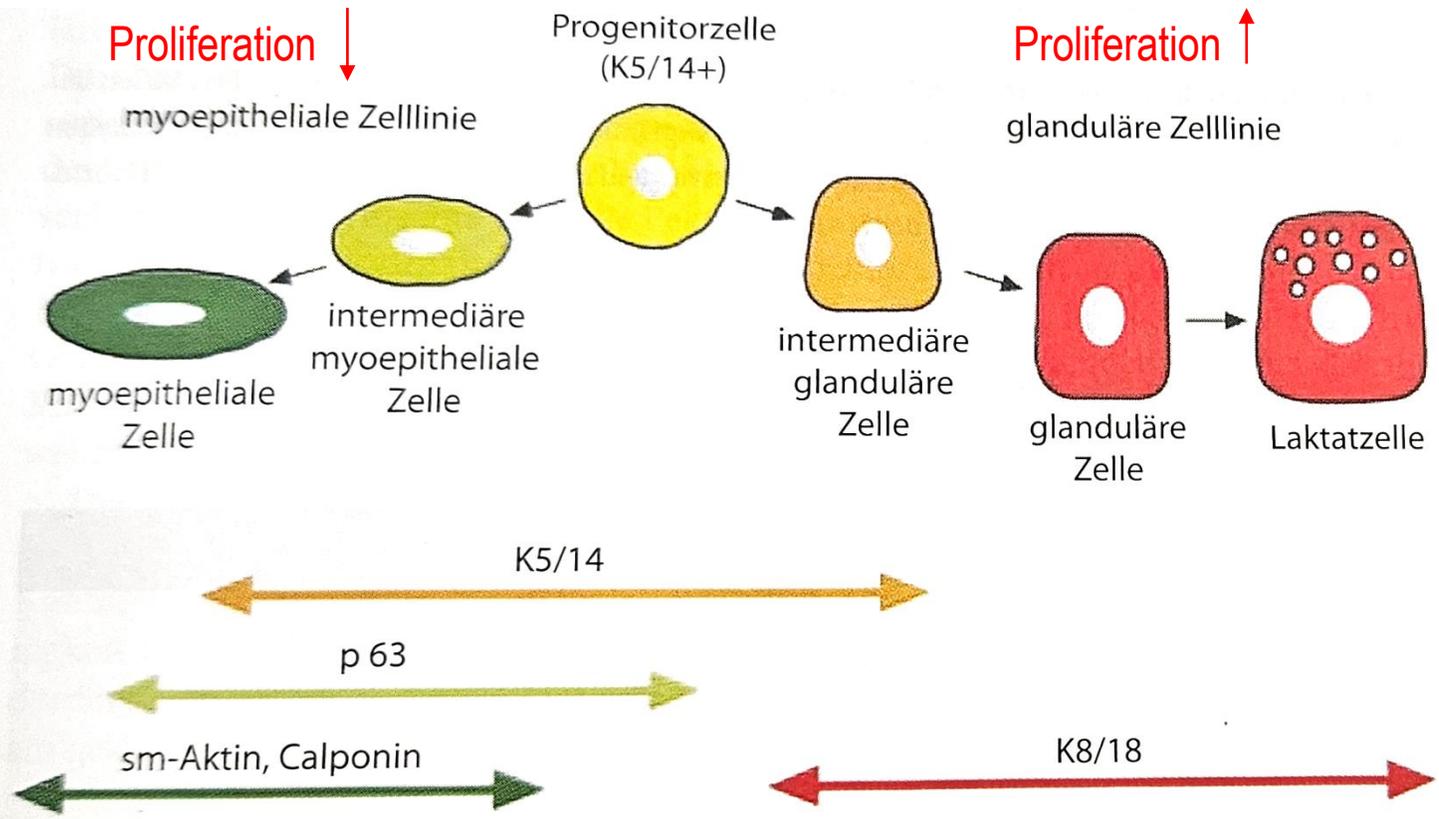


Abb. 1.3 Schematische Darstellung des Progenitorzellkonzepts der Mamma. Das glanduläre und myoepitheliale Kompartiment entwickeln sich aus einer gemeinsamen K5/K14-positiven Progenitorzell-

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

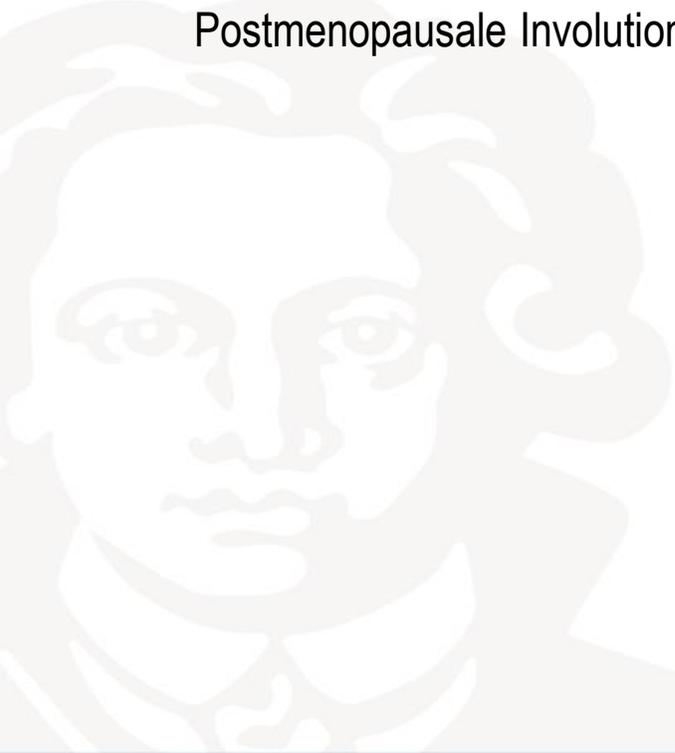
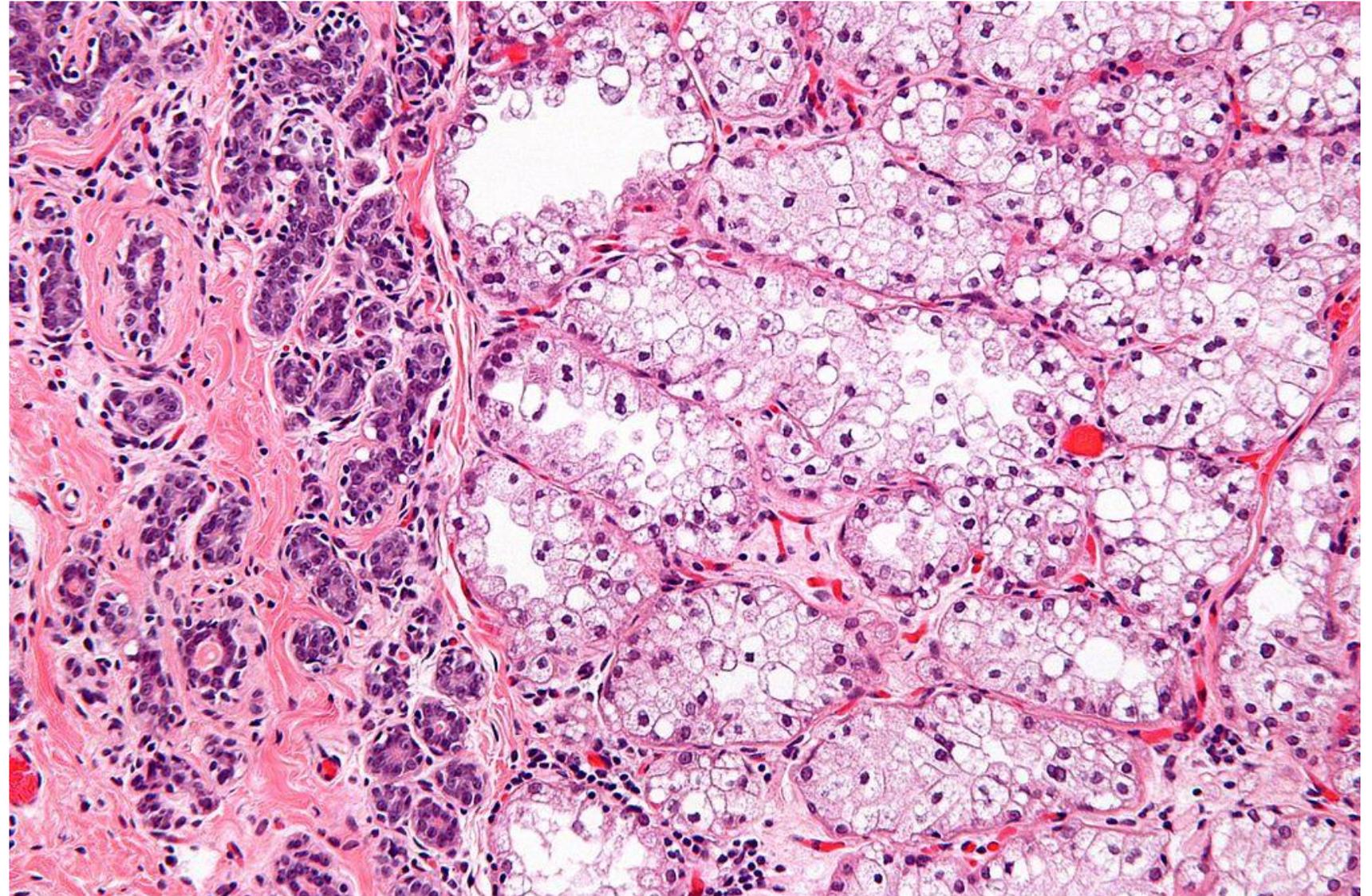
Physiologie

Wachstum und Entwicklung

Zyklus-Abhängigkeit

Schwangerschaft/ Laktation

Postmenopausale Involution



Pathologie der Brustdrüsenerkrankungen und ihre Verteilung

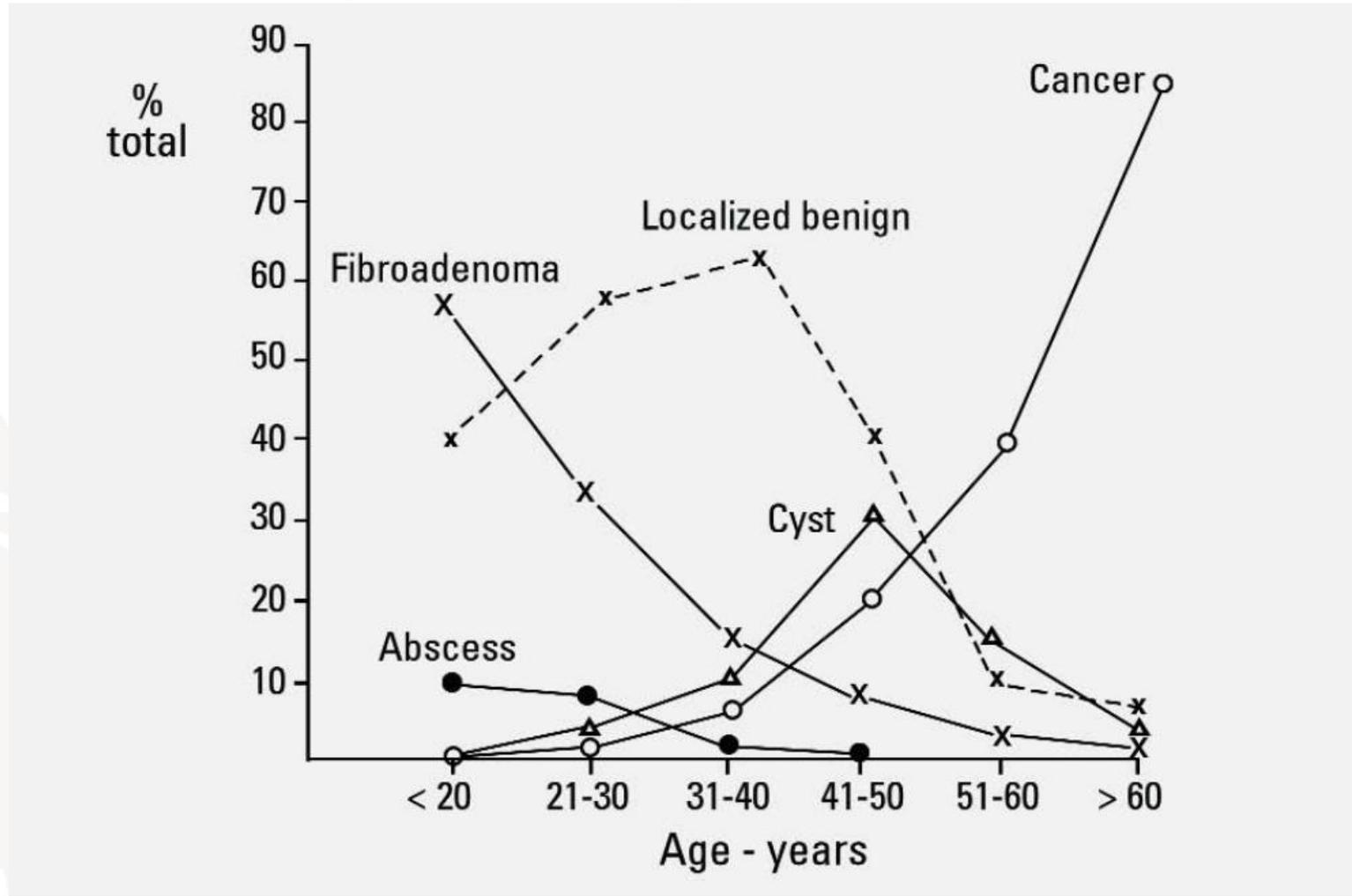


Fig. 1.07 Age distribution of benign and malignant breast lesions in patients presenting with a discrete breast lump. From Dixon and Sainsbury {707}.

TABELLE 1

Differenzialdiagnosen benigner Brustveränderungen, klassifiziert nach Leitsymptomen

Symptom	benigne Ursachen	Häufigkeit des Mammakarzinoms
Schmerzen (bei einseitigem Befund)	<ul style="list-style-type: none"> – Zysten – fibrozystische Mastopathie – Mammahyperplasie – Mastitis – postoperative Veränderungen 	2–7 % (7)
Tastbefund	<ul style="list-style-type: none"> – Zyste – fibrozystische Mastopathie – Fibroadenom – Lipom – Hamartom – pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) – intramammärer Lymphknoten 	8 % (1, e1)
Mamillensekretion	<ul style="list-style-type: none"> – Hypothyreose – Galaktorrhö – intraduktales Papillom – periduktale Mastitis – Duktektasien 	5–21 % (29, e26)

Stachs, Angrit; Stubert, Johannes; Reimer, Toralf; Hartmann, Steffi

Benigne Erkrankungen der weiblichen Brust

Dtsch Arztebl Int 2019; 116(33-34): 565-73; DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565

2. Entzündliche Veränderungen: Infektiöse Mastitis

- Mastitis durch pyogene Bakterien (*Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pyogenes*) am häufigsten im Rahmen der Schwangerschaft und Laktation (Mastitis puerperalis) oder als Superinfektion bei chronischen Entzündungen
- Tuberkulose
- Pilzinfektionen

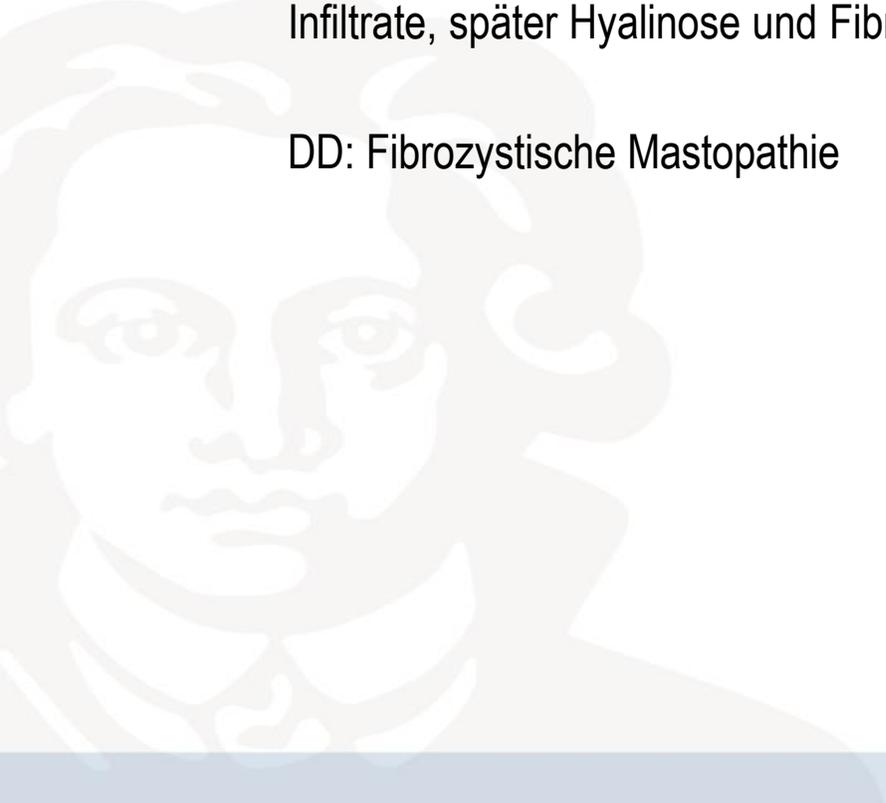


Nichtinfektiöse Mastitis: Periduktale Mastitis

(syn.: Plasmazellmastitis, Gangektasie, chronische Galaktophoritis (= Entzündung der Milchgänge))

- Vorwiegend prämenopausale Frauen
- Klinik:
Herdbefund, ggf. Retraktion der Haut bzw. Mamille, Mamillensekretion
- Mikroskopie:
Granulomatöse Entzündung der großen Gangstrukturen mit Sekretretention und Gangektasie, lymphoplasmazelluläre Infiltrate, später Hyalinose und Fibrose, Verkalkungen

DD: Fibrozystische Mastopathie



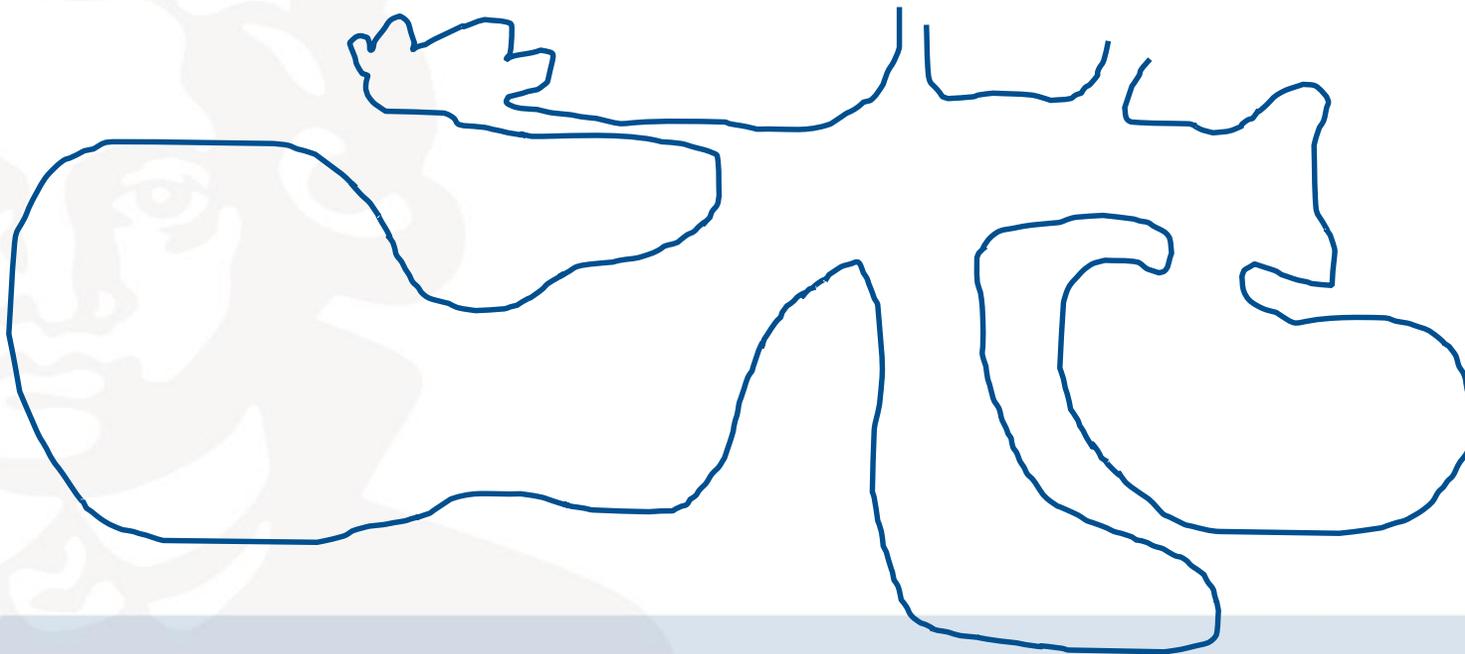
Benigne Läsionen: Fibrozystische Mastopathie

Definition: zystische Transformation der TDLE

50% der über 30 Jährigen zeigt Befunde

Makroskopie: weiß-beige durchzogenes Gewebe mit zystischen Veränderungen. Die Zysten mit teils gelblich bis bräunlicher Flüssigkeit gefüllt

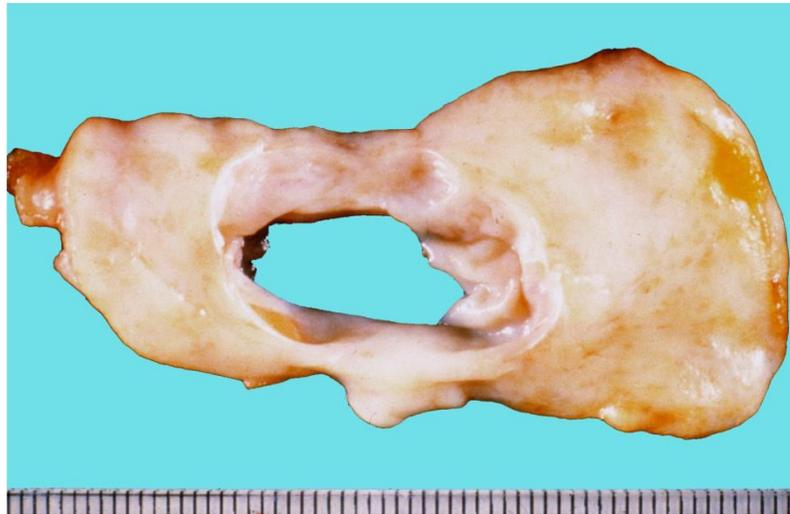
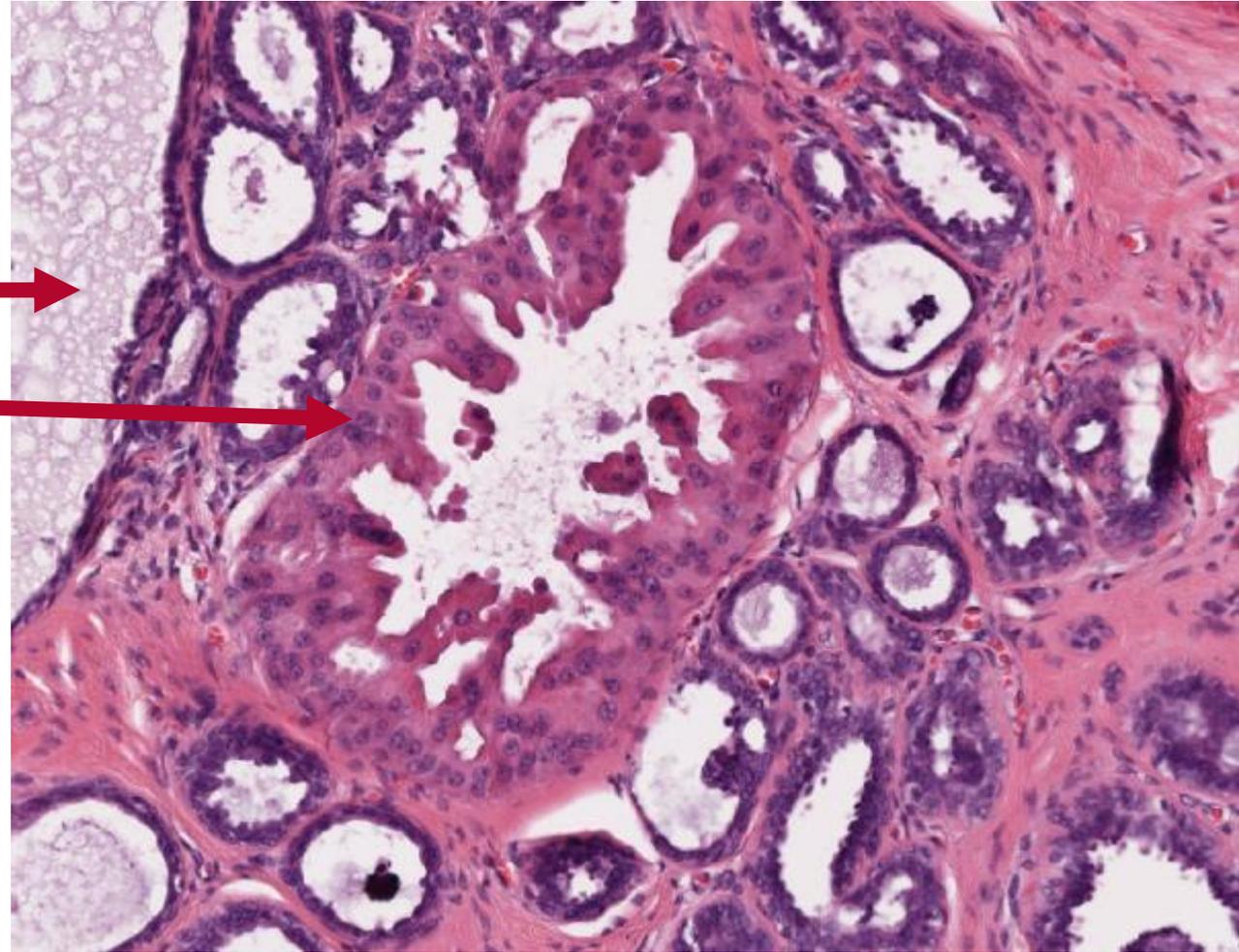
Mikroskopie: Fibrose, zystische Gangektasie mit ggf. Sekretstau, apokrine Metaplasie, Mikrokalk, entzündliche Infiltrate



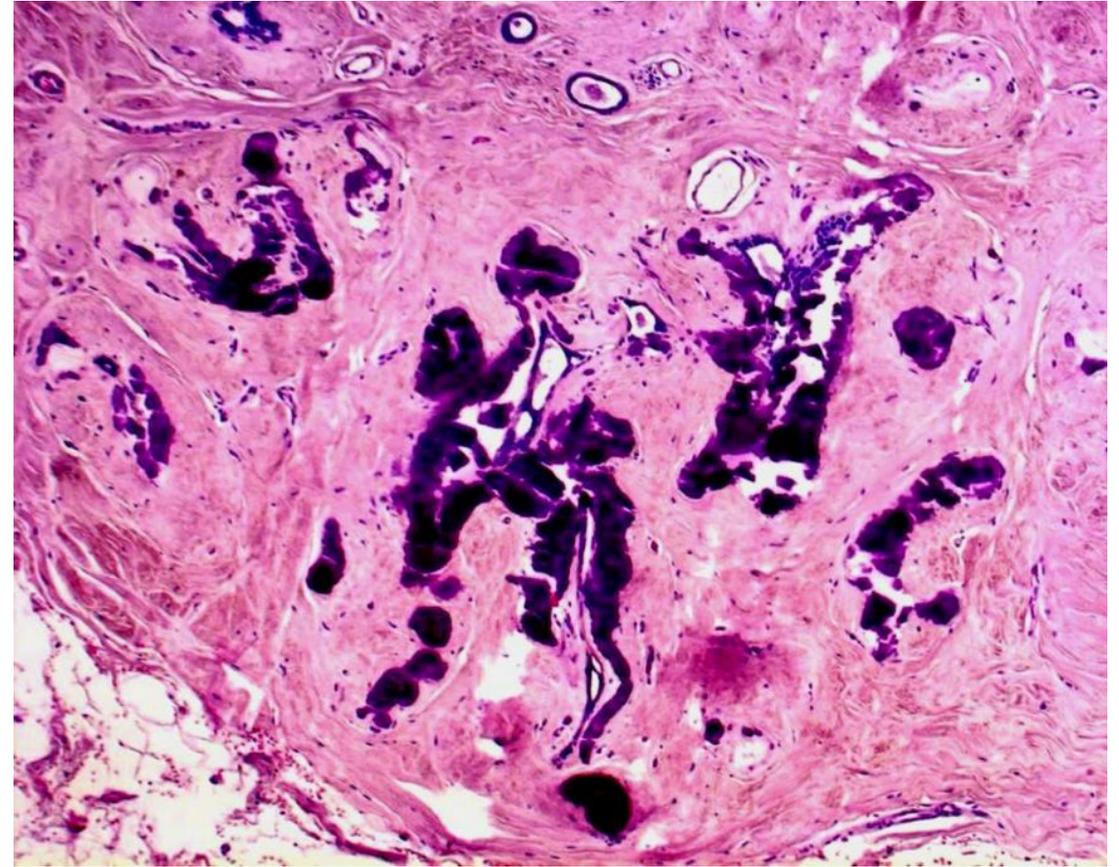
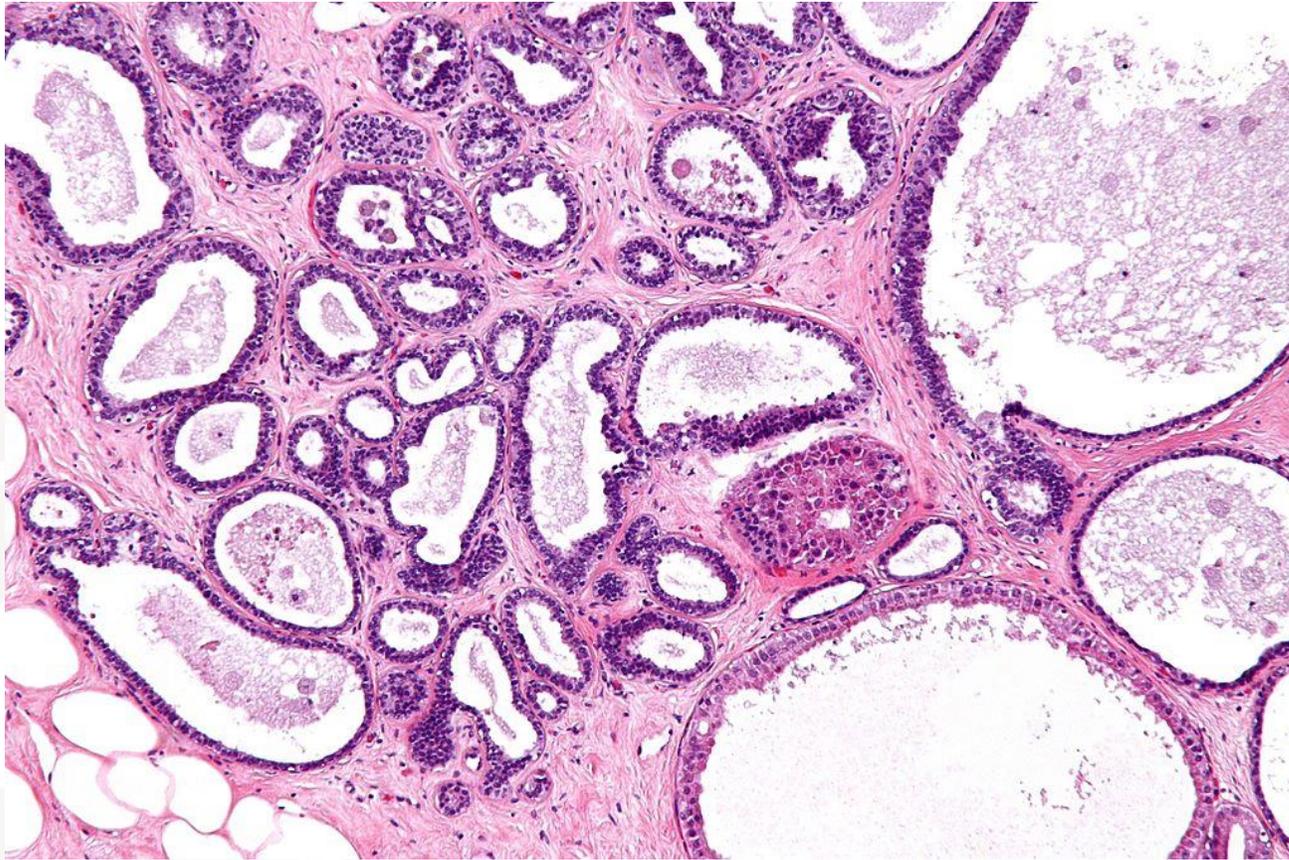
Fibrozystische Mastopathie

Zyste

Apokrine
Metaplasie

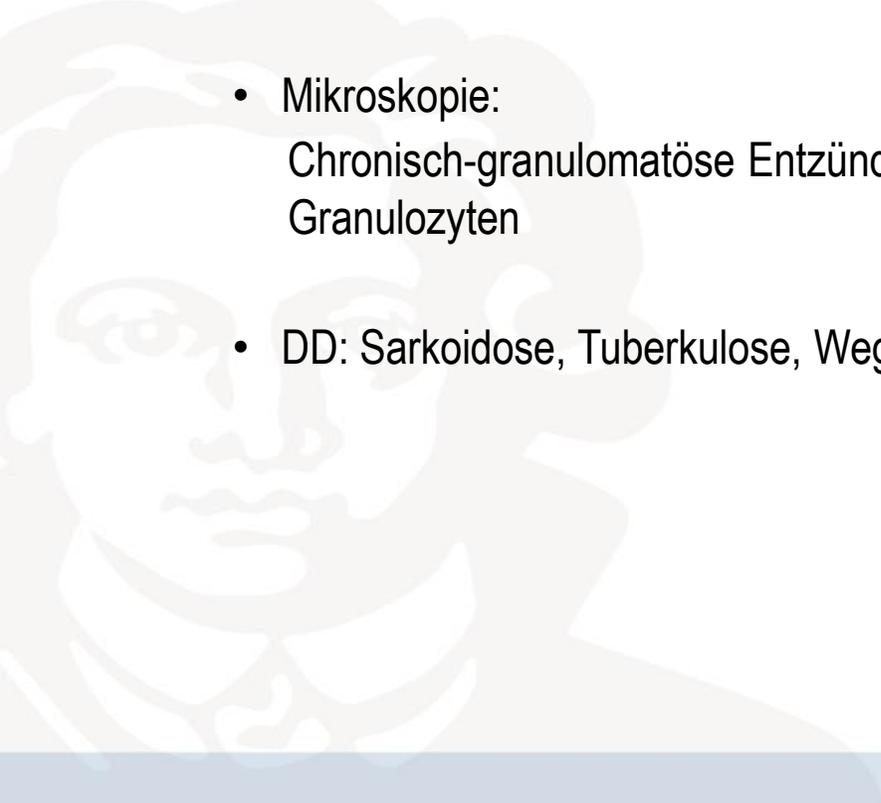


Fibrozystische Mastopathie



Nichtinfektiöse Mastitis: Idiopathische granulomatöse Mastitis

- Ätiologie: Unklar, lobulozentrische granulomatöse Entzündung
- Frauen zwischen 20.-40.LJ; häufig assoziiert mit vorausgegangener Schwangerschaft in ca. 20% bilateral
- Klinik:
Herdbefund
- Mikroskopie:
Chronisch-granulomatöse Entzündung mit Epitheloidzellen und Langerhans-Riesenzellen, kleine Mikroabszesse mit Granulozyten
- DD: Sarkoidose, Tuberkulose, Wegener Granulomatose, IgG4 assoziierte Mastitis



Fettnekrosen (nichteitrige Pannikulitis – örtlich begrenzte Entzündung)

Ursachen:

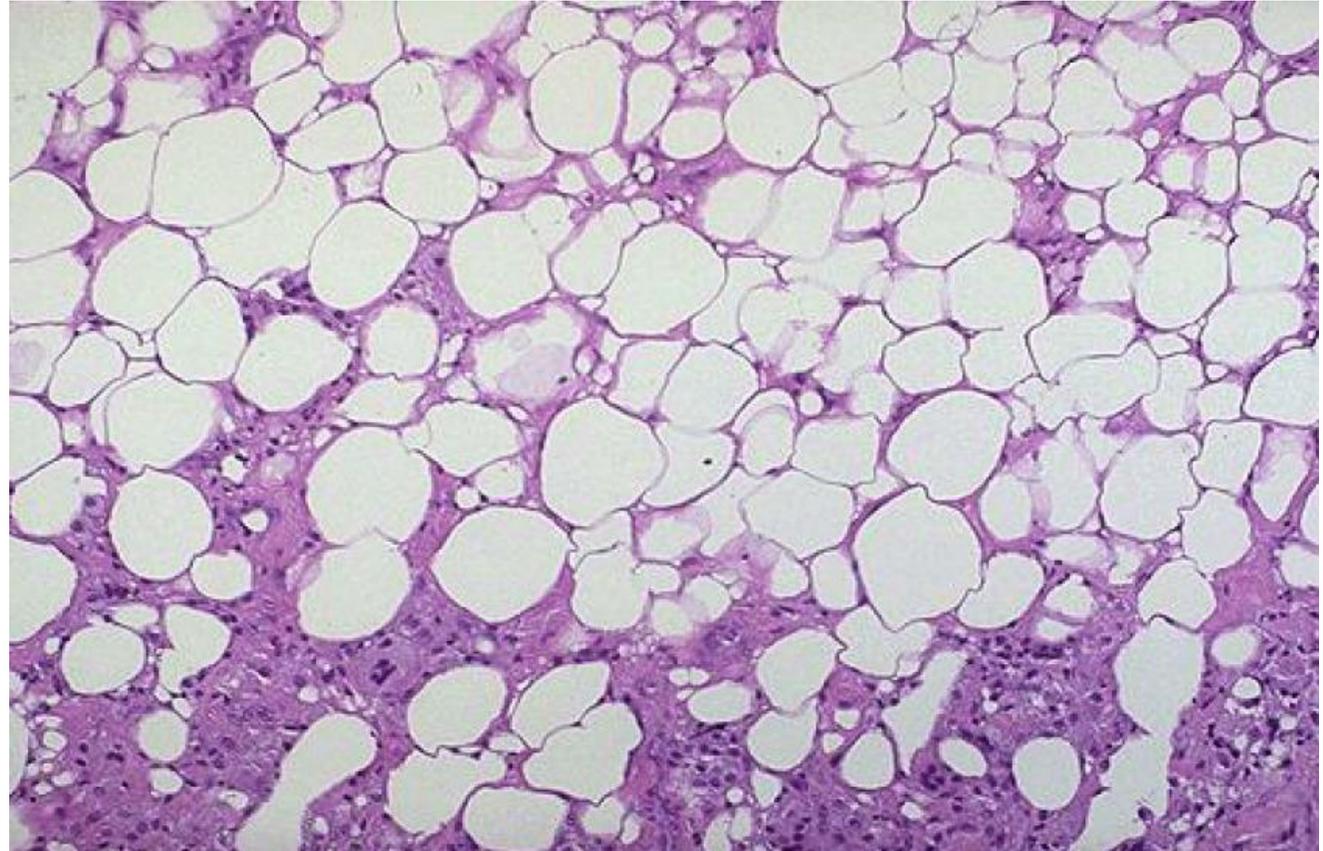
- Traumatisch, Operationen
- Lokale Ischämien

Klinik:

- Umschriebener, schmerzhafter Knoten
- Mögliche Retraktion der Haut

Mikroskopie:

- Einlagerung von Lipophagen
- Entzündliche Infiltrate und Nekrose
- Später: Fibrose oder regressiv-zystische Veränderungen (Ölzysten)



Weitere Nichtinfektiöse Mastitiden

Sarkoidose

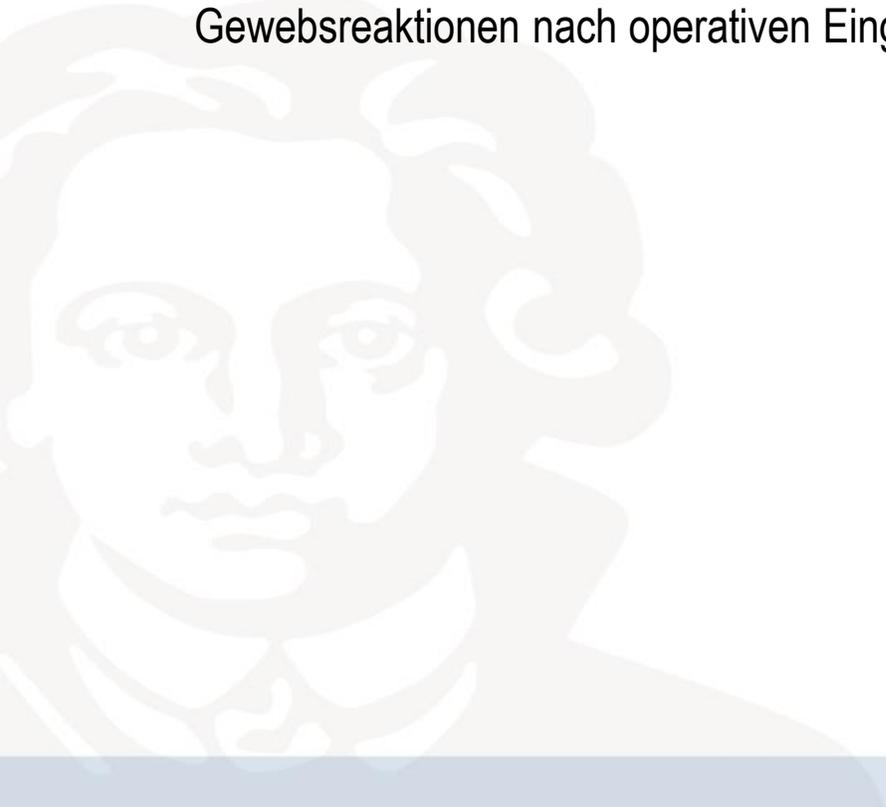
Sklerosierende lymphozytäre Lobulitis (syn. u.a. Lymphozytäre Mastopathie, diabetische Mastopathie)

Eosinophile Mastitis (z.B. i.R. parasitärer Erkrankungen)

Kumarinnekrose (Gewebsnekrose nach Antikoagulantienbehandlung – Imbalance zwischen zirkulierenden Gerinnungsfaktoren und antikoagulativen Faktoren)

Gewebsreaktionen auf Brustimplantate

Gewebsreaktionen nach operativen Eingriffen



3. Benigne proliferative Läsionen der Mamma

Benigne Läsionen zeigen mit zwei Ausnahmen (mikroglanduläre Adenose und Syringom der Mamille) den gleichen zellulären Aufbau wie das normale Mammaepithel

Beispiele:

Einfache duktale Hyperplasie

Sklerosierende Adenose

Radiäre Narbe

Intraduktales Papillom

Fibroadenom

Phyloides tumor

Gynäkomastie

Tubuläres Adenom

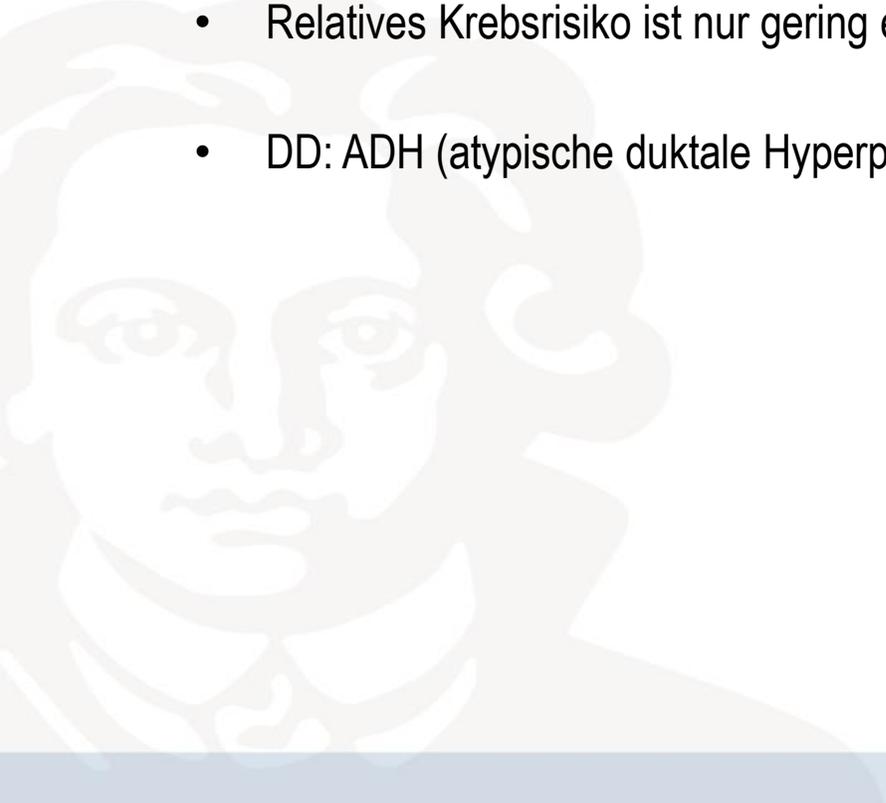
Adenome der Mamille

Adenomyoepitheliom

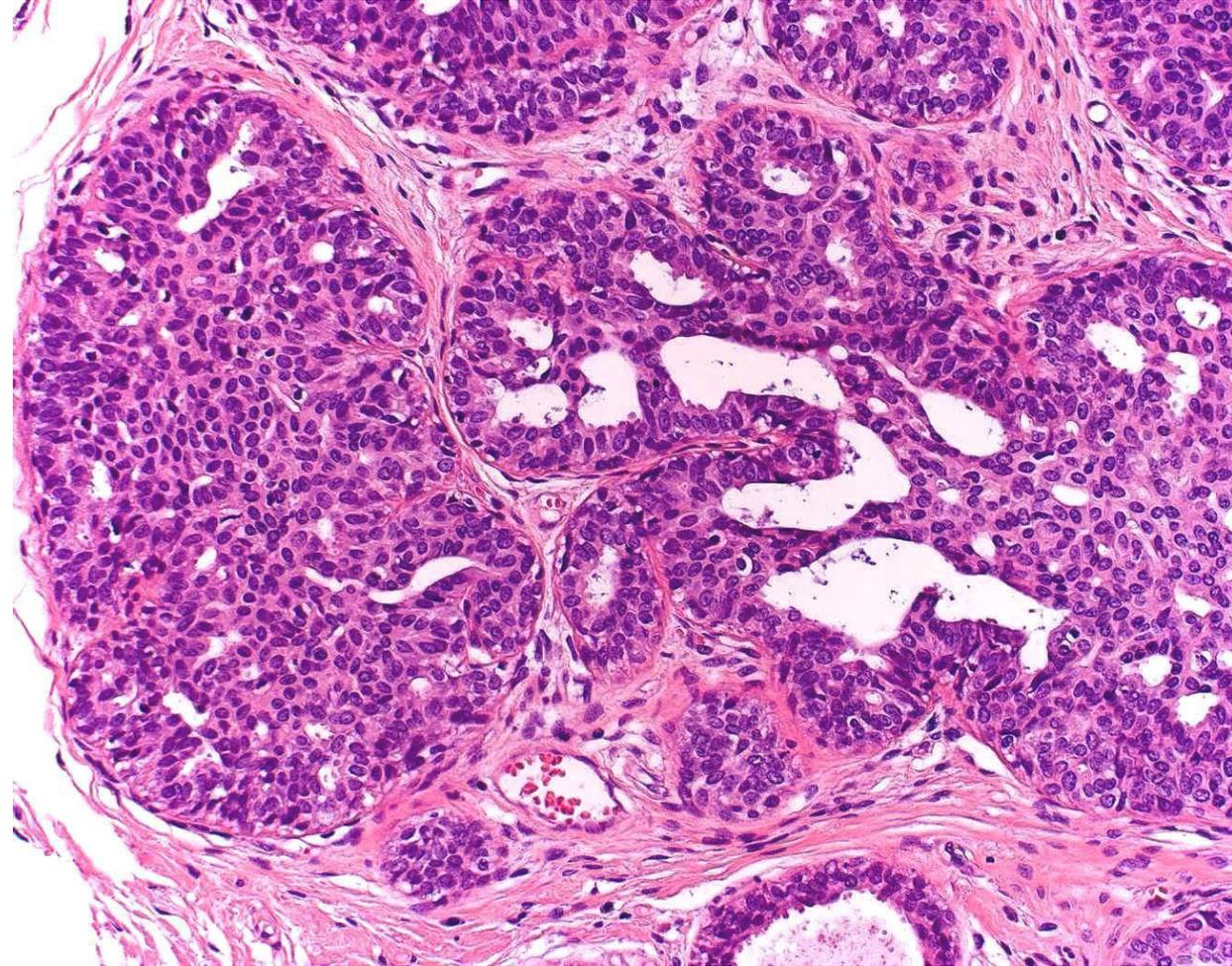
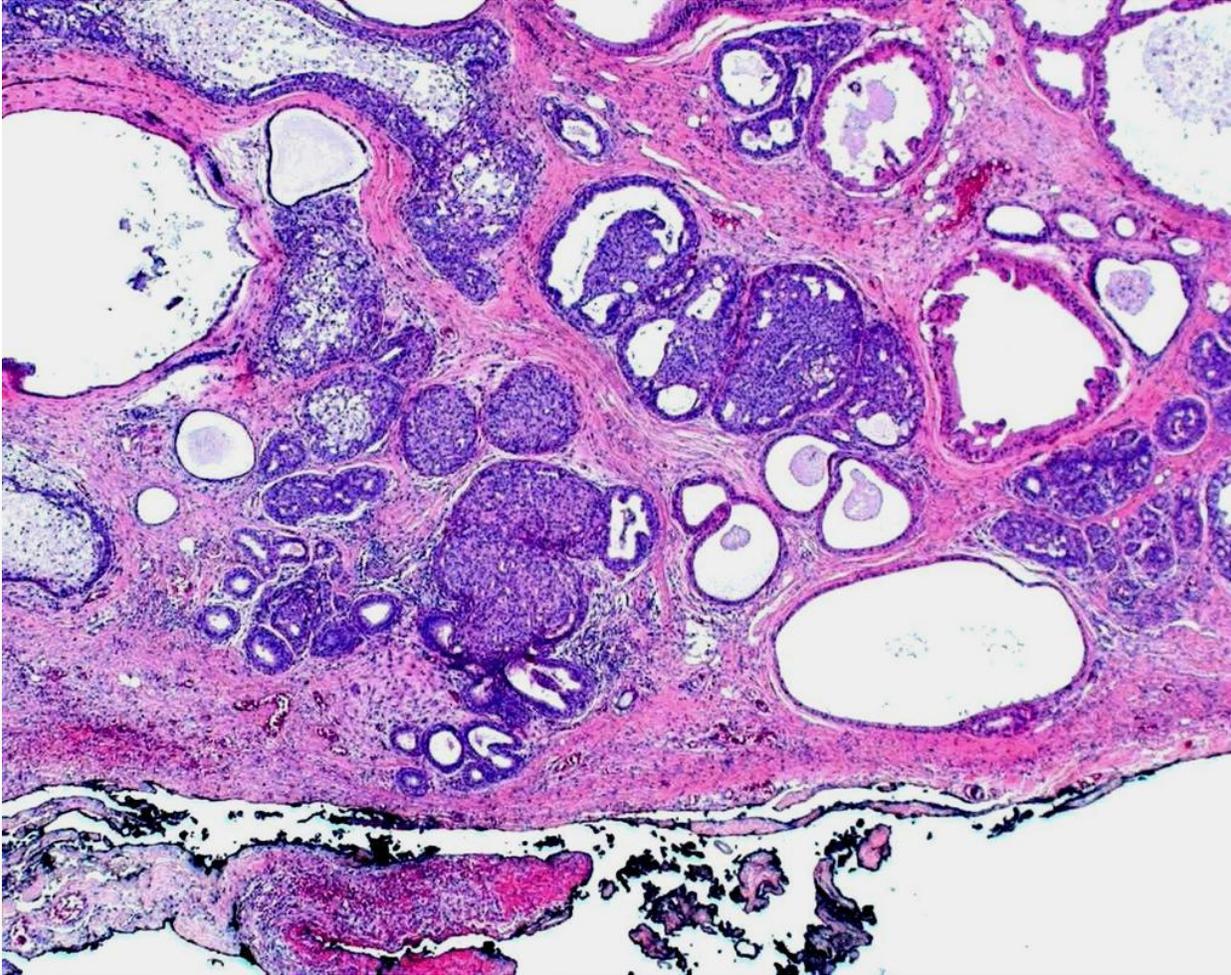
usw.

Benigne proliferative Läsionen: Einfache/gewöhnliche duktale Hyperplasie (UDH)

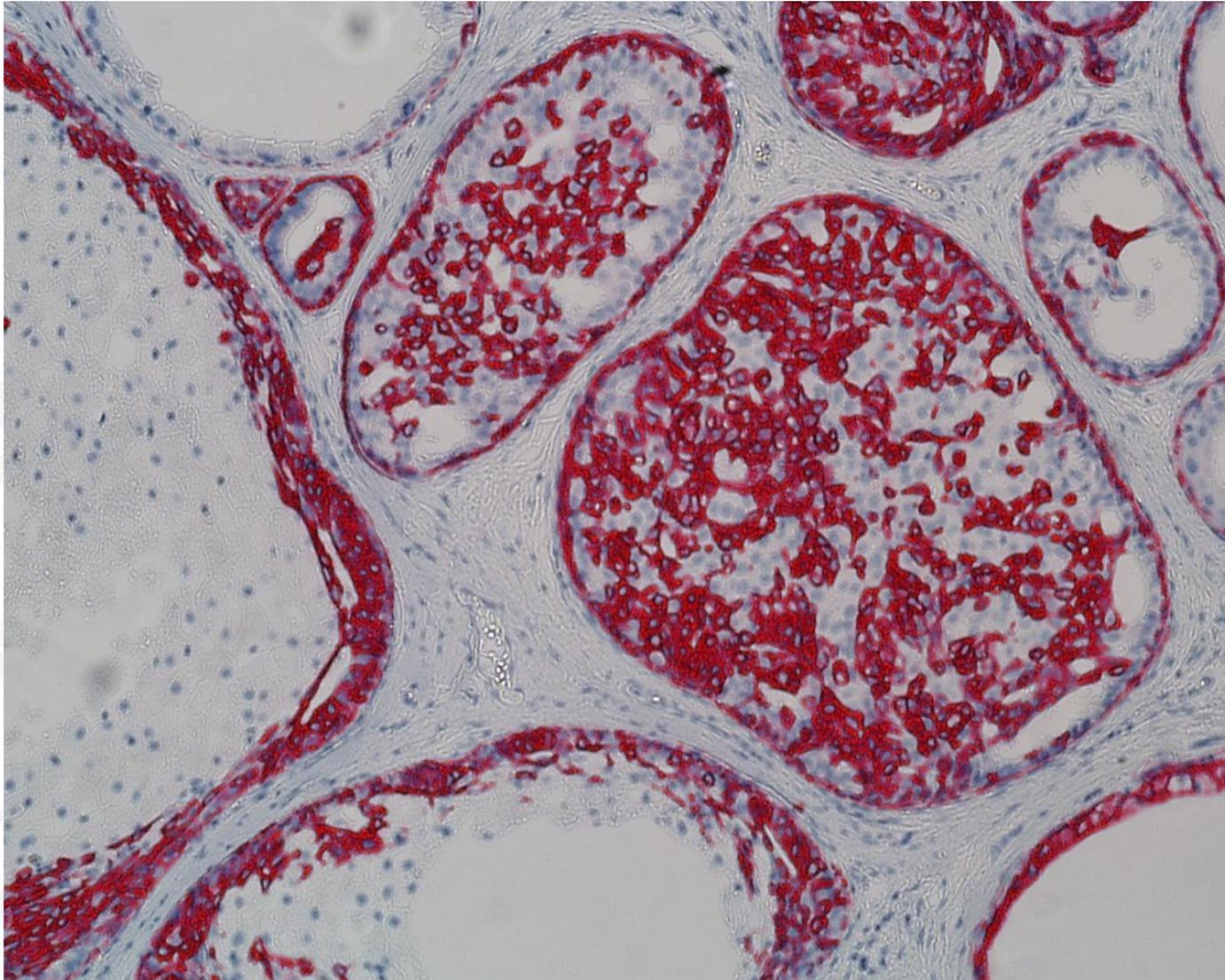
- Proliferation undifferenzierter glandulär determinierter Progenitorzellen (CK5 und/oder CK14+), intermediärer (CK5/14+ und CK8/18+) und glandulär differenzierter Zellen (CK8/18+)
- Radiologisch keine charakteristischen Veränderungen
- Mikroskopisch: Aufgeweitete Gangstrukturen mit heterogener Zellproliferation und Ausbildung unregelmäßiger Lumina
- Relatives Krebsrisiko ist nur gering erhöht
- DD: ADH (atypische duktale Hyperplasie), DCIS low grade



Einfache duktale Hyperplasie



Einfache duktale Hyperplasie: CK5/6- Immunhistochemie



Benigne proliferative Läsionen: Sklerosierende Adenose

Definition: Proliferation benigner tubulärer Drüsen mit teilw. Assoziation von Mikrokalk

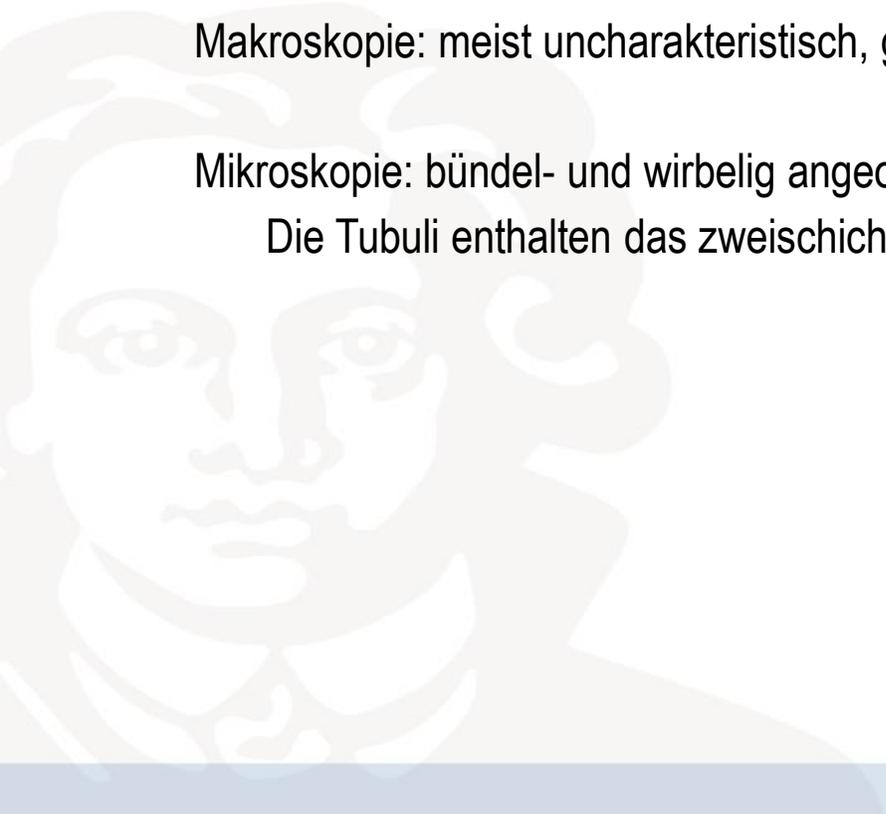
Radiologie: gruppierte punktförmige Mikroverkalkungen, Architekturstörungen, Herdbefund

Kann mit invasivem Karzinom assoziiert sein

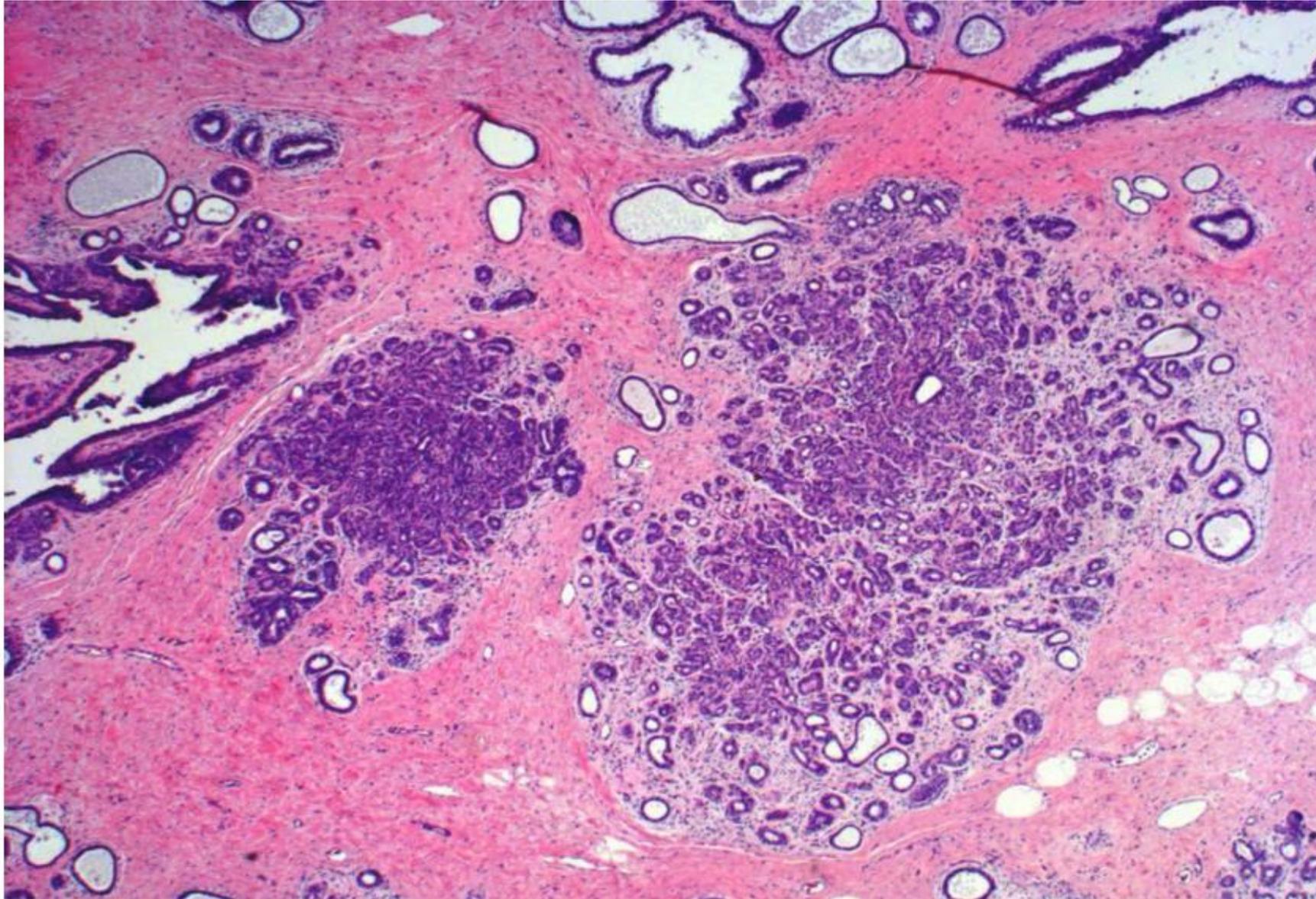
Makroskopie: meist uncharakteristisch, ggf. Herdbefund

Mikroskopie: bündel- und wirbelig angeordnete Tubuli oder Azini in lobulärer Architektur.

Die Tubuli enthalten das zweischichtige Epithel mit meist verdickter Basalmembran



Sklerosierende Adenose



Benigne proliferative Läsionen: Radiäre Narbe (komplexe sklerosierende Läsion)

Definition: Läsion mit einem zentral fibroelastotischen Kern und radiär auslaufende Parenchymstrukturen in einem bindegewebigen Stroma

Radiologie: Architekturstörung mit typischer strahlenförmiger Konfiguration

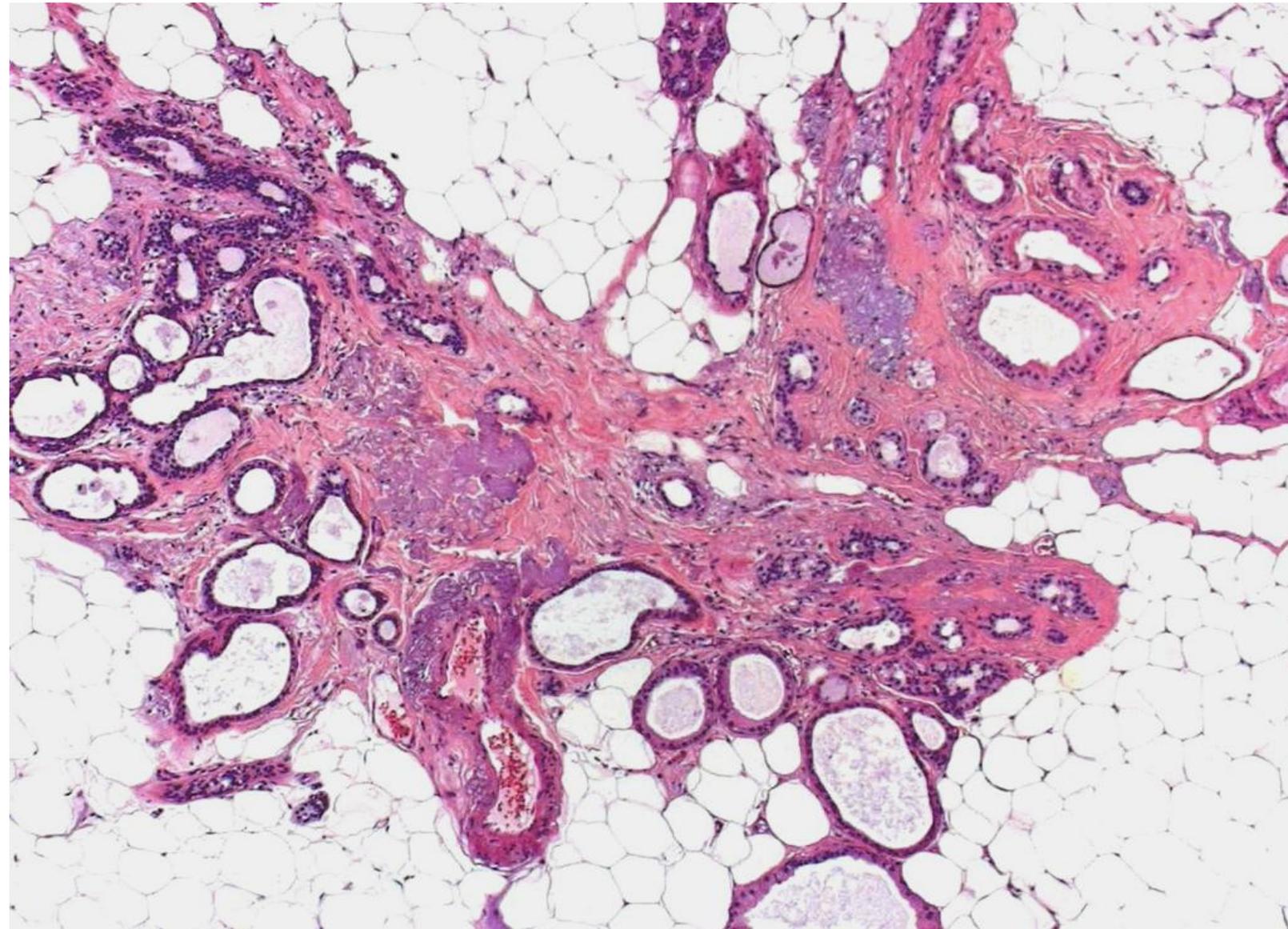
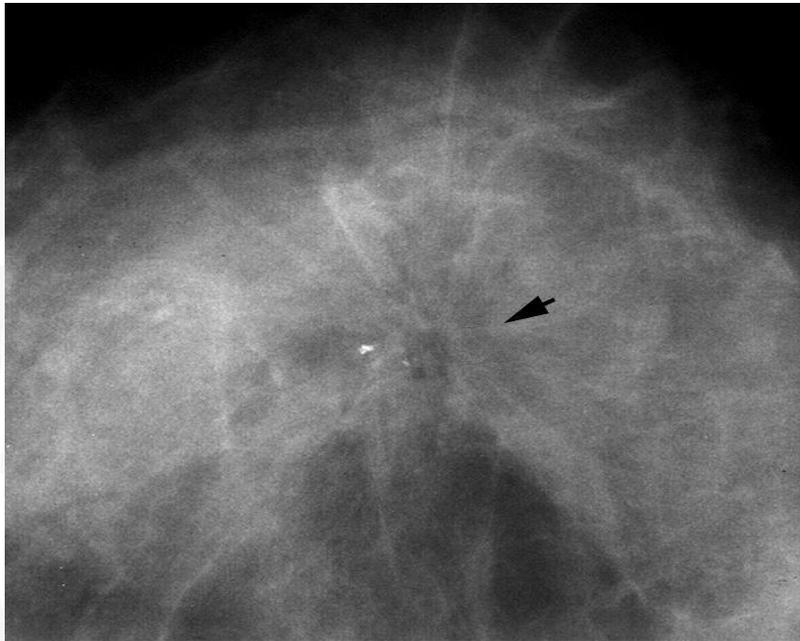
Makroskopie: glasig, unscharf abgrenzbarer Herdbefund mit elastischer Konsistenz

Mikroskopie: elastotisches Bindegewebe und unregelmäßige benigne tubuläre Proliferate



Radiäre Narbe

Spikuliert
Architekturstörung
mit oder ohne Mikrokalk



Benigne Papilläre Läsionen: Intraduktales Papillom

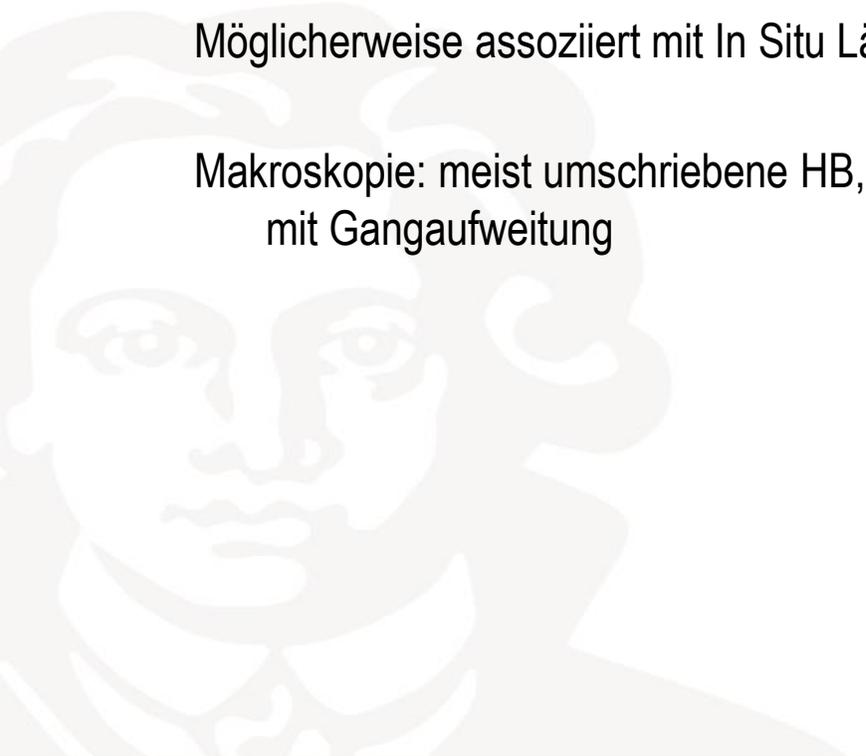
Definition: Papilläre Proliferation innerhalb eines größeren Gangsystems

Solitäre (Zentrale) (meist Mamillengänge) und multiple (periphere) Papillome

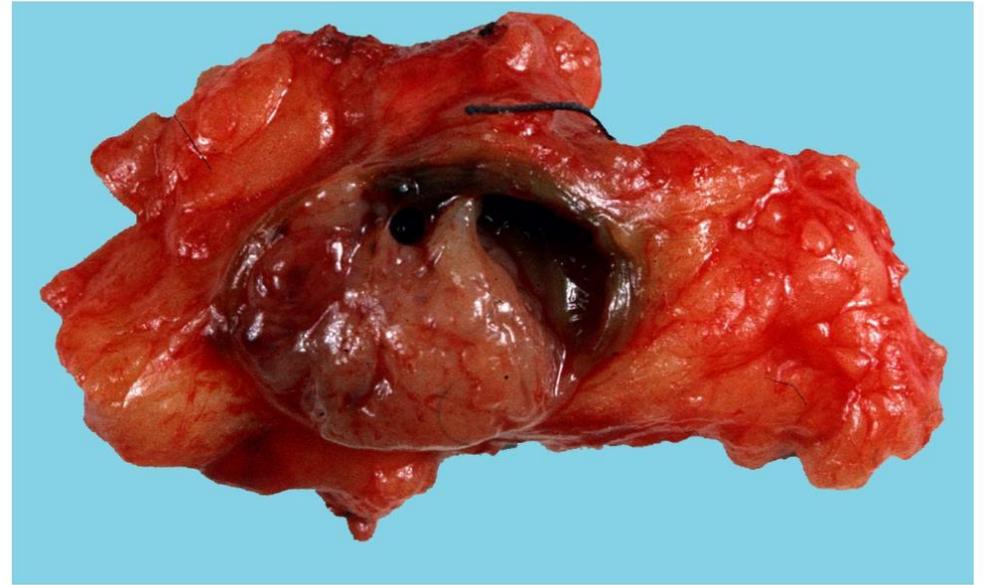
Bei unvollständiger Entfernung sind Rezidive möglich

Möglicherweise assoziiert mit In Situ Läsionen (Papillom mit ADH, Papilläres DCIS)

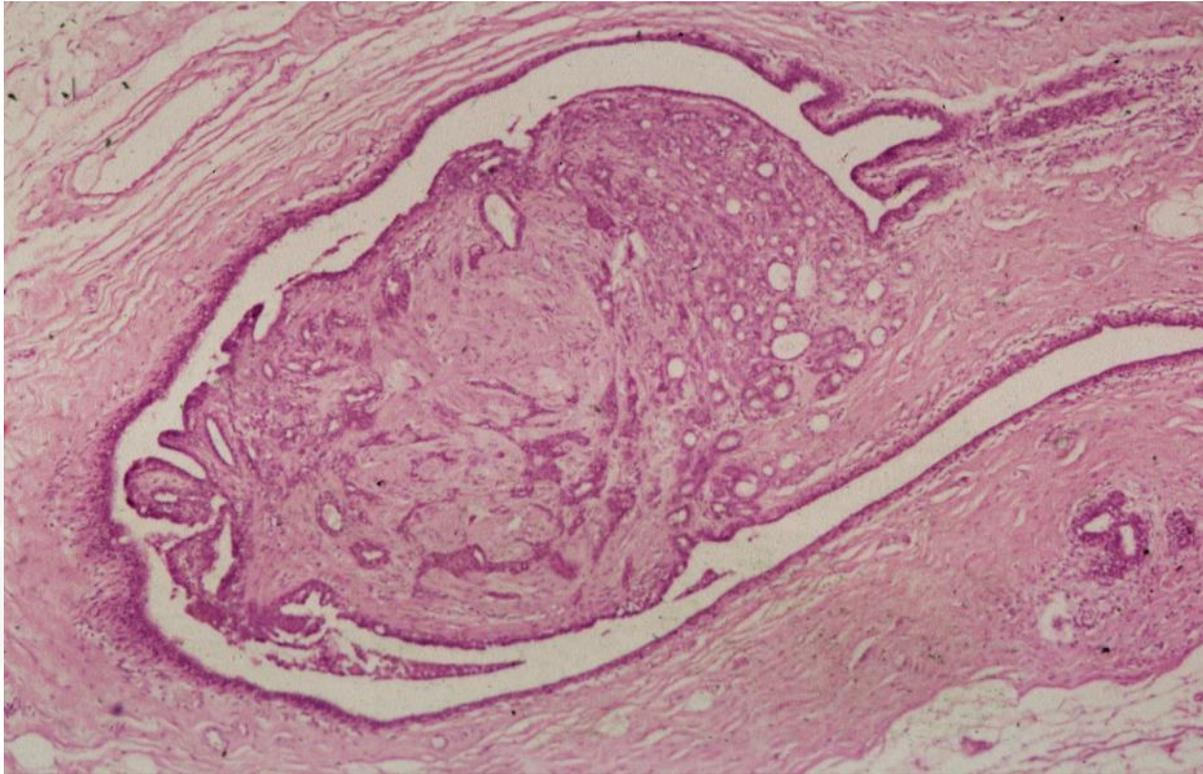
Makroskopie: meist umschriebene HB, zentrale Papillome verlegen meist die Gangsysteme und führen zu einer Sekretretention mit Gangaufweitung



Intraduktale(s) Papillom(e)



Intraduktales Papillom



Benigne Fibroepitheliale Tumoren: Fibroadenom

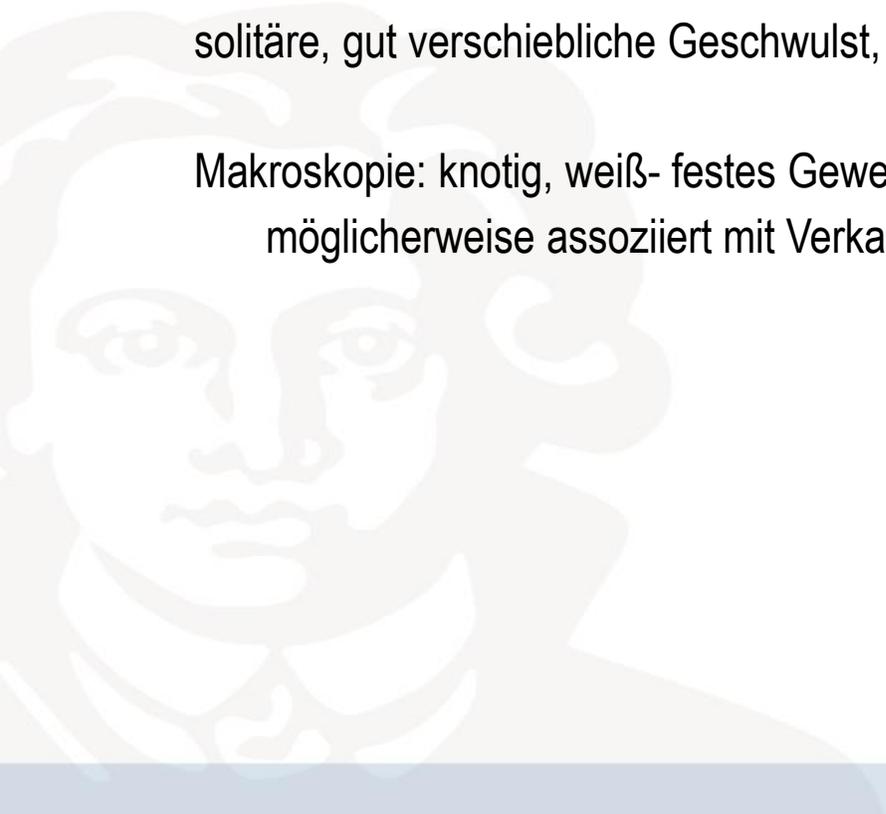
Definition: gut umschriebene biphasische Läsion die aus einer epithelialen und mesenchymalen Komponente aufgebaut ist

häufigster gutartiger Tumor der weiblichen Brustdrüse

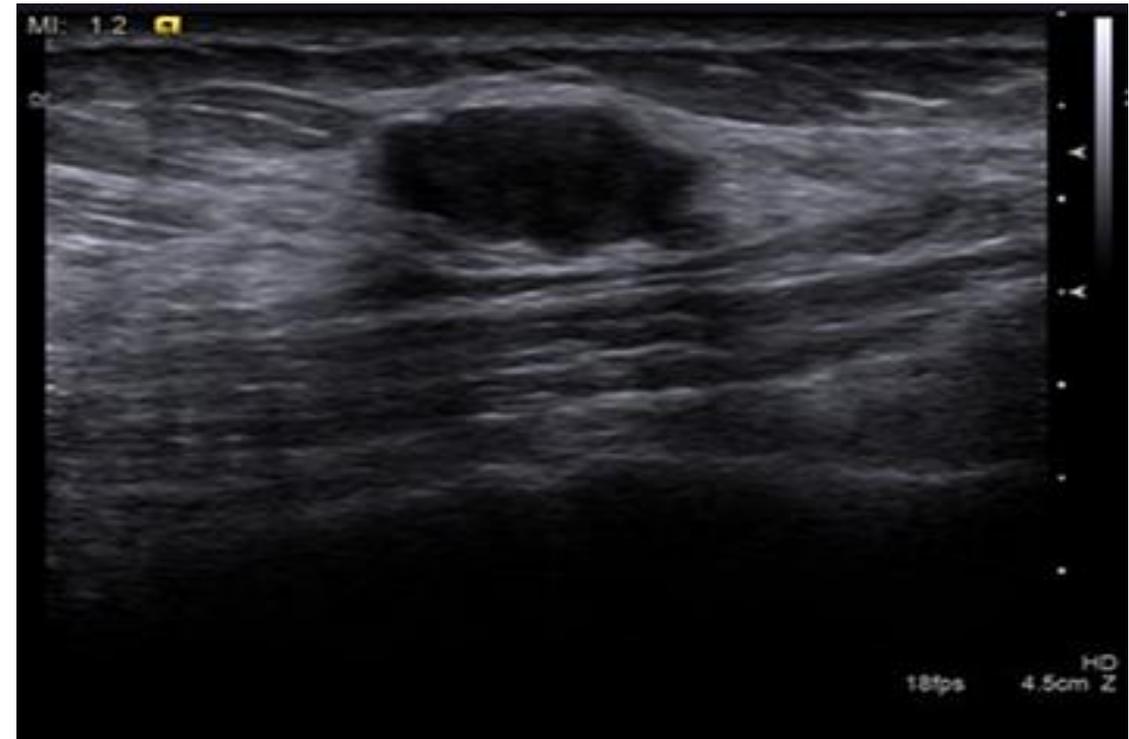
postpubertär, meistens vor dem 30. Lebensjahr

solitäre, gut verschiebliche Geschwulst, zumeist im oberen äußeren Quadranten

Makroskopie: knotig, weiß- festes Gewebe, in Schnittfläche vorquellend, 90% sind < 4 cm
möglicherweise assoziiert mit Verkalkungen



Fibroadenom



Fibroadenom

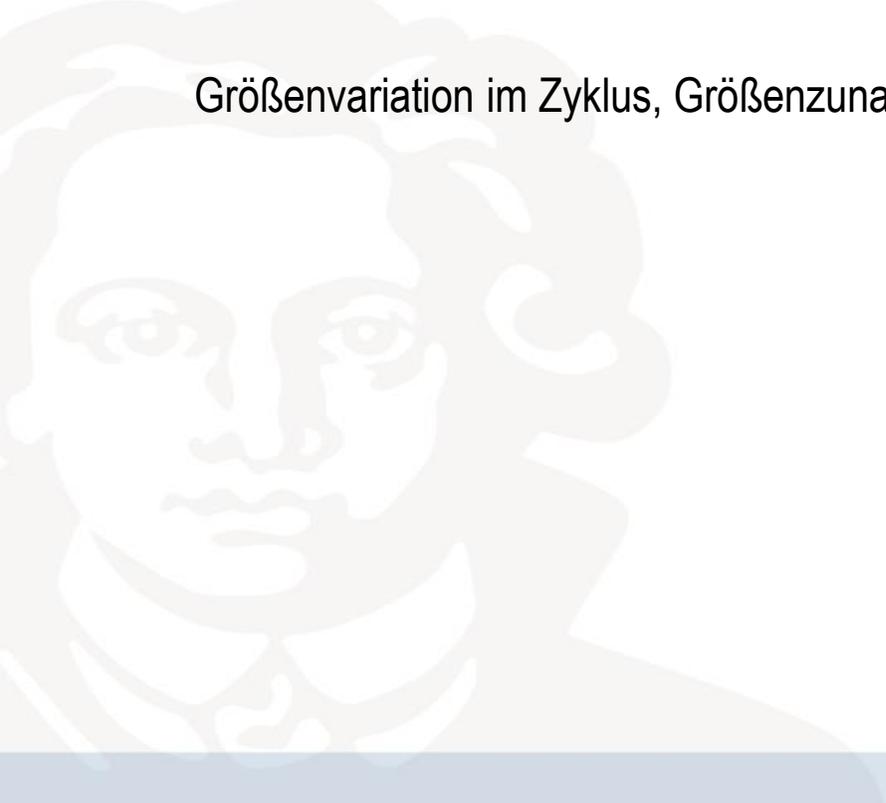
Mikroskopie: Umschriebene Läsion aus meist myxoid aufgetriebenem Stroma und Drüsenproliferaten

Intrakanalikuläre Variante: Hirschgeweihartig komprimierte Drüsenproliferate

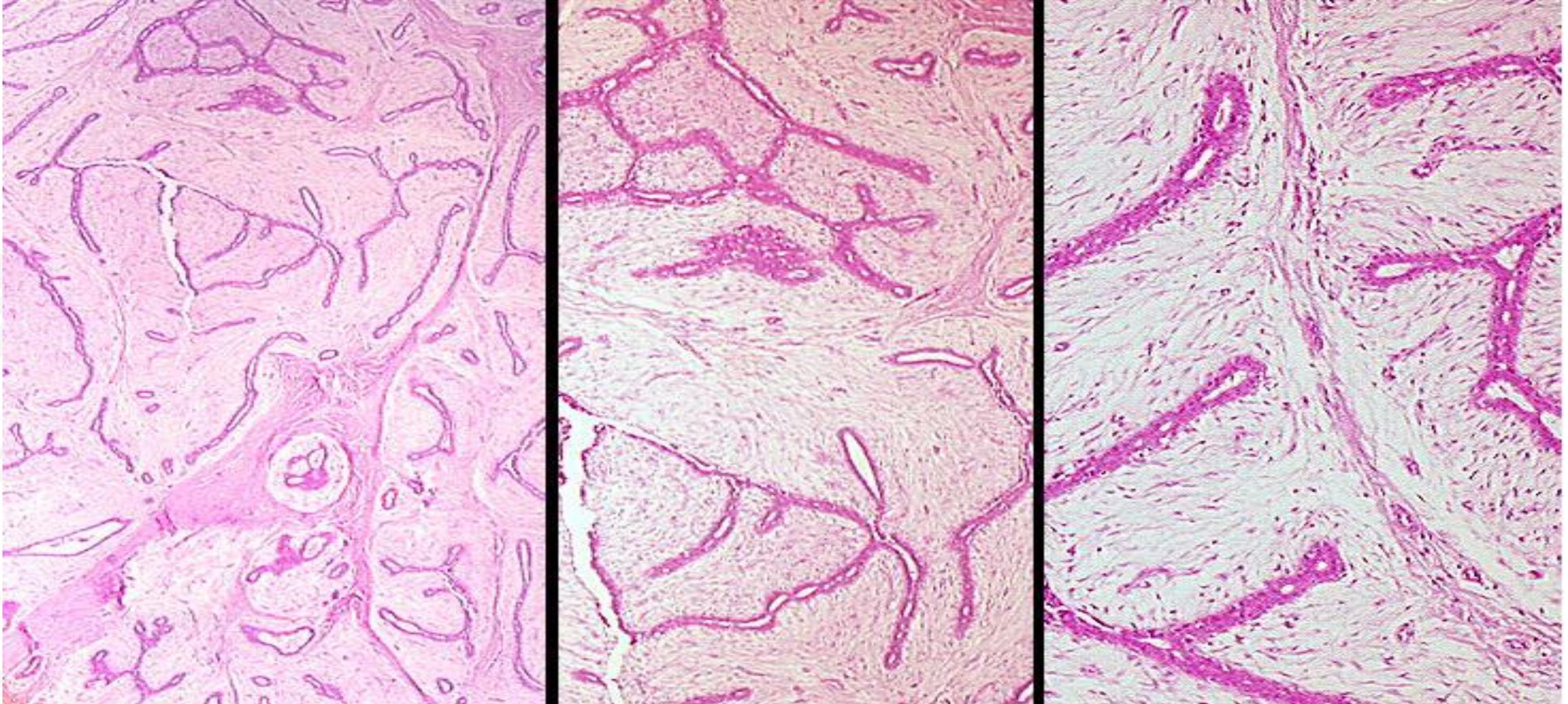
Perikanalikuläre Variante: Drüsen werden vom Stroma mantelförmig umhüllt

Ansprechen auf Steroidhormone

Größenvariation im Zyklus, Größenzunahme in der Schwangerschaft



Fibroadenom (intrakanalikuläre Variante)



Bildnachweis: <https://www.idr.med.fau.de/patho/71a.htm>

Fibroepitheliale Läsionen: Phyllodestumor

Beniger Phyllodestumor; Phyllodestumor borderline; maligner Phyllodestumor

Synonym: Cystosarkoma phyloides

Definition: biphasischer Tumor aus einem zellreichem sarkomatösen Stroma, welches die Drüsen zu blattartigen Spaltenkomprimiert

Makroskopie: Ähnlich wie Fibroadenom

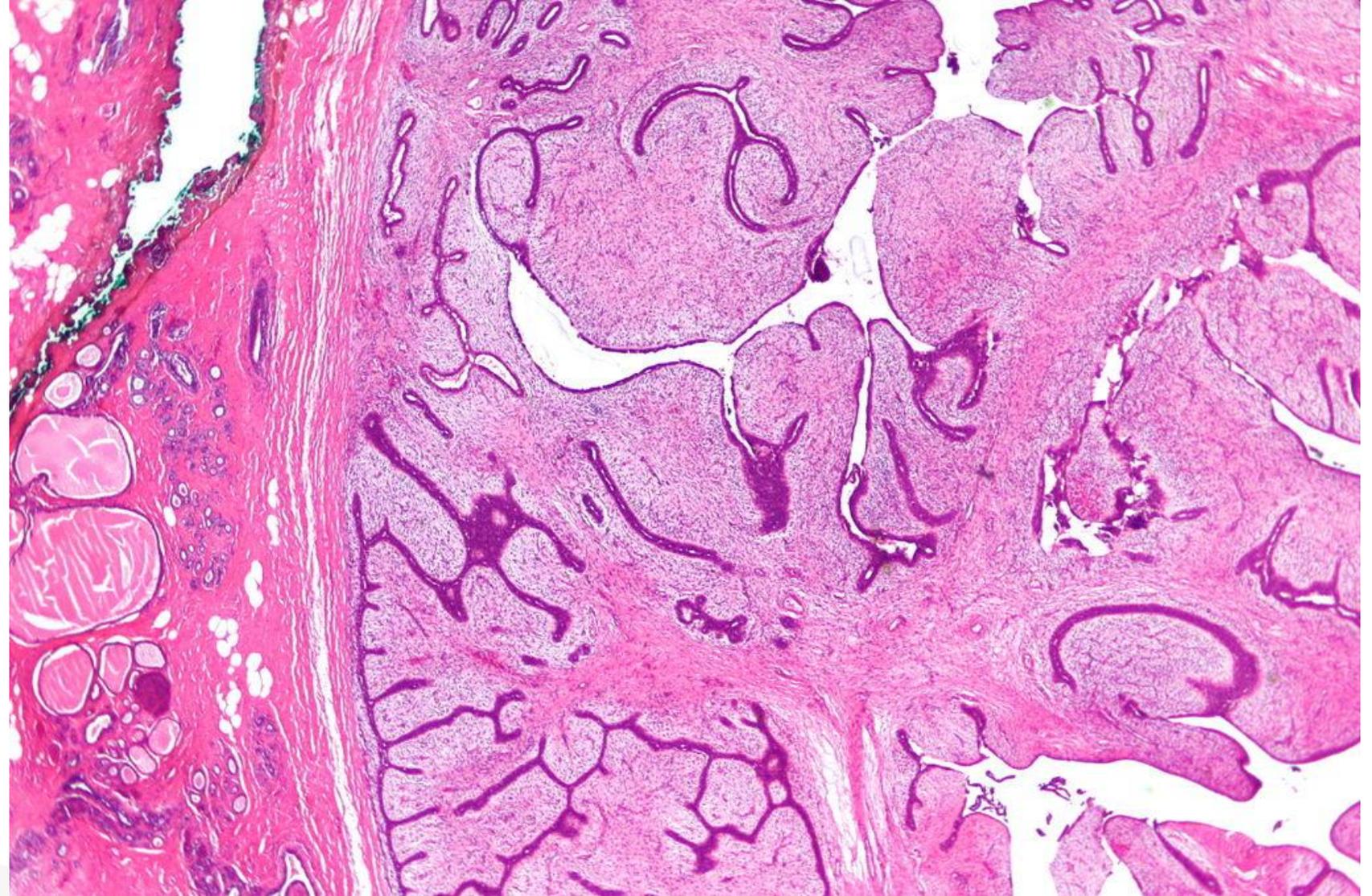
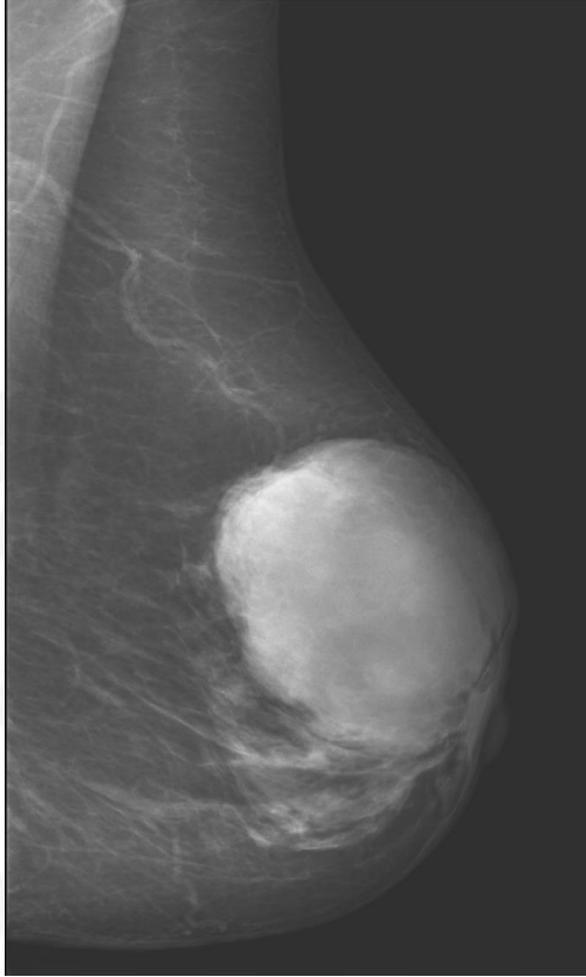
weis-gräuliche Schnittfläche, oft größer als FA (10-15 cm)

Mikroskopie: Fibroepitheliale Läsion, blattförmige Lappung, schlitzförmige Spalträume und mäßig zellreiches Stroma mit ggf. Kernatypien und vermehrt Mitosen

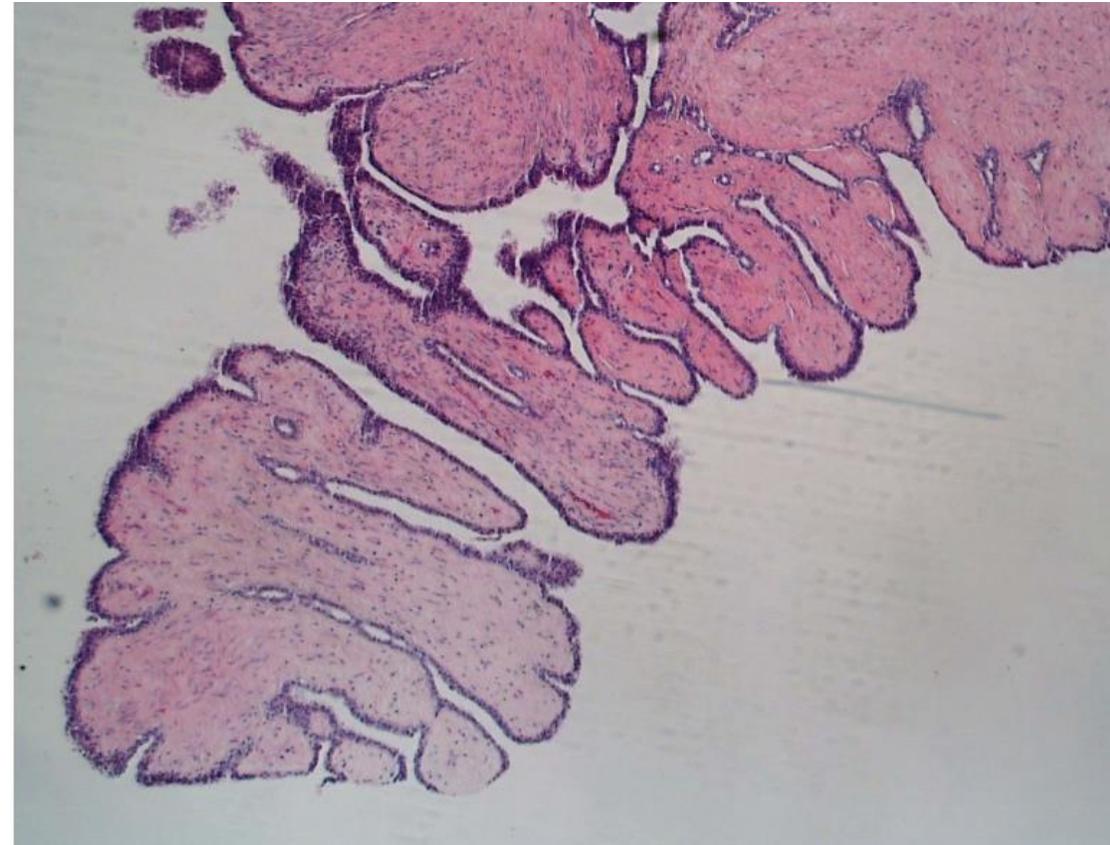
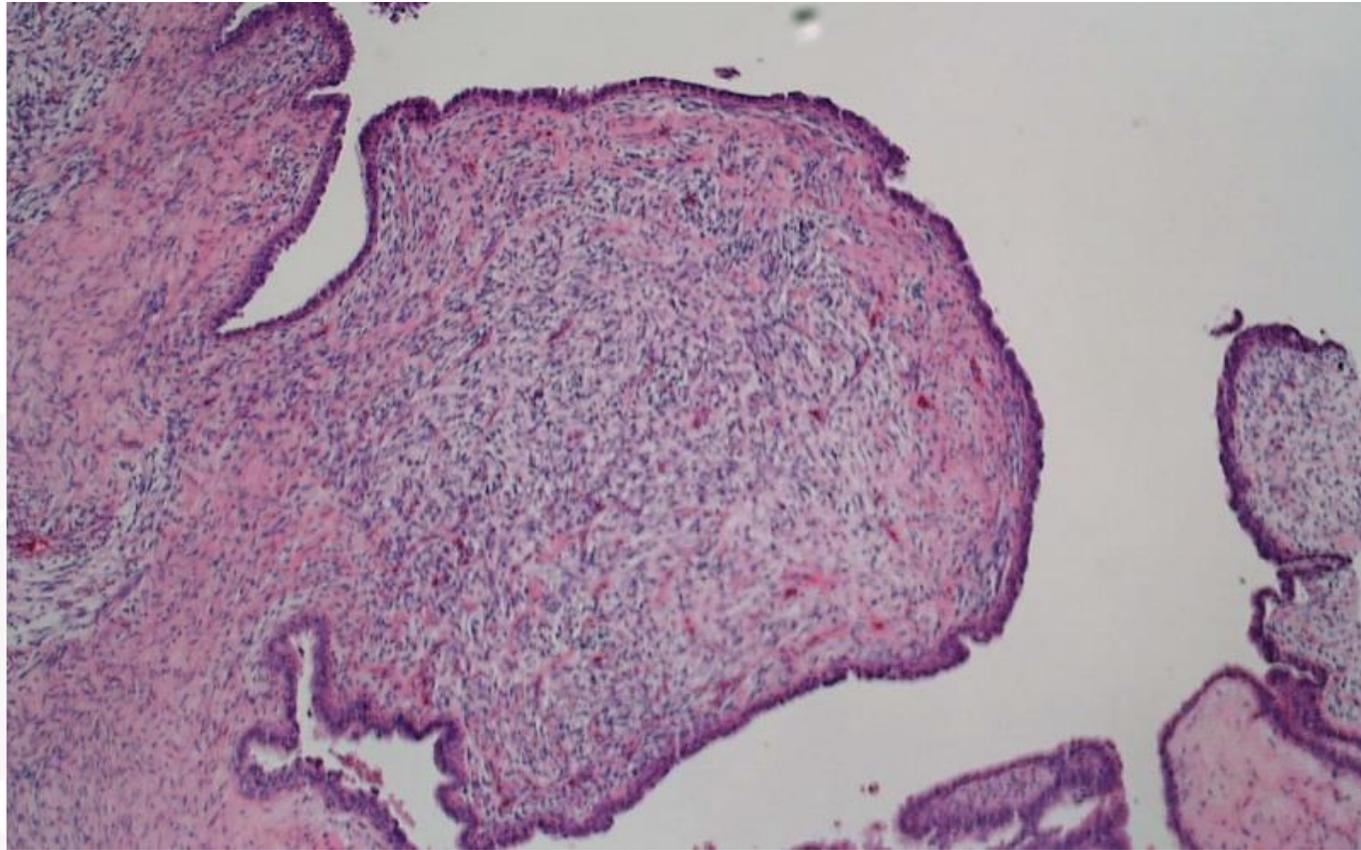
Dignitätsbeurteilung: Zelldichte des Stromas, Atypien der Stromazellen, Mitosenanzahl, unscharfe Begrenzung der Läsion zum umgebenen Gewebe

-> Lokalrezidive und Metastasen

Beniger Phyllodestumor Mammographie



Beniger Phyllodestumor



Definition: Gutartige Proliferation des Brustdrüsenkörpers beim Mann

Meist aufgrund einer hormonellen Dysregulation (Östrogen) entwicklungsbedingt oder pathologisch durch z.B. eine bestehende Leberzirrhose oder Medikamente

Mikroskopisch: tubuläre Proliferate mit büschelförmiger duktilärer Hyperplasie und periduktale Fibrose

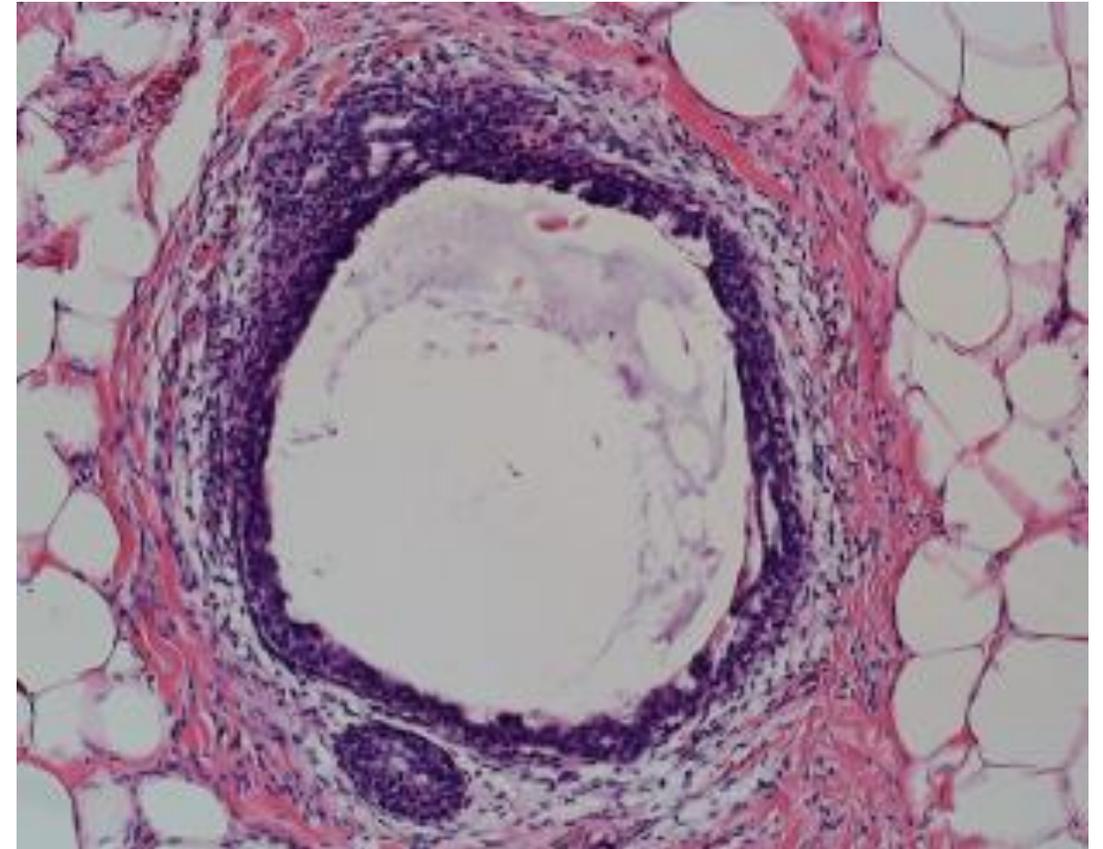
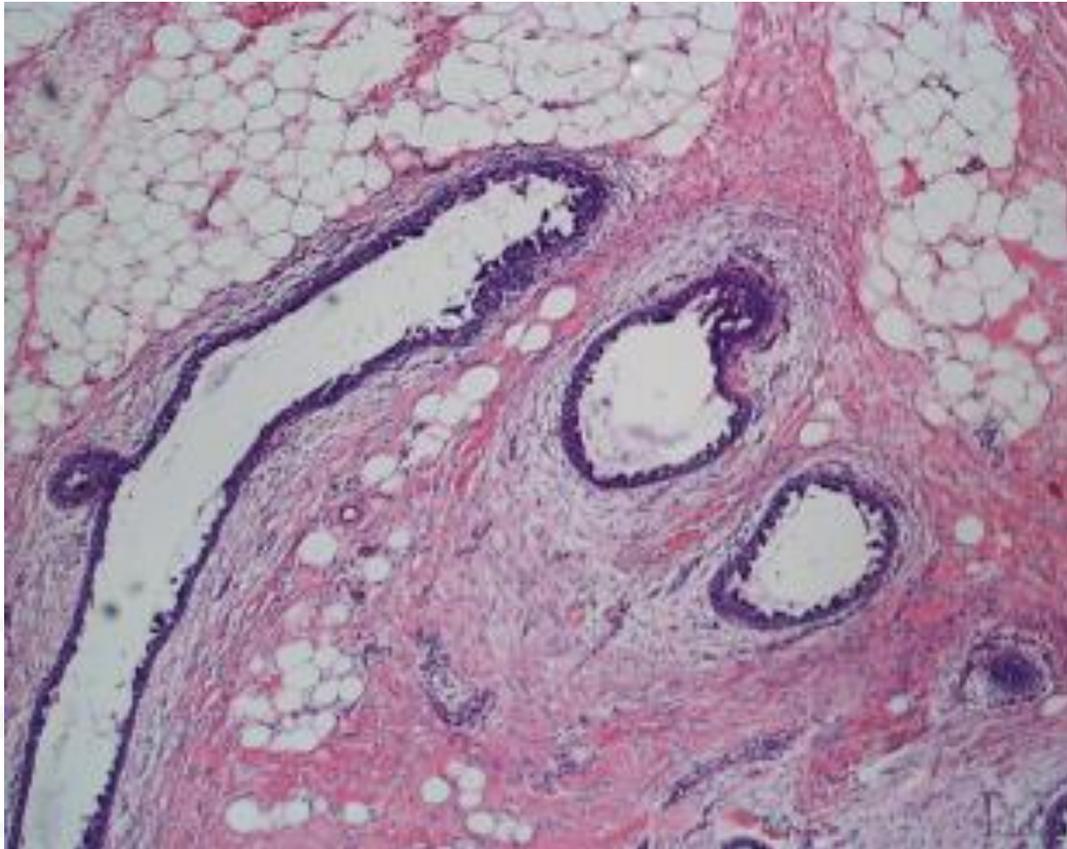


TABELLE 4

Biopsatklassifikation, adaptiert nach (15)

Kategorie	Definition	Diagnosen
B1	nicht verwertbar bzw. Normalgewebe	<ul style="list-style-type: none"> – nur Fettgewebe (Ausnahme: Lipom dann (B2)) – regressive Veränderungen/Involution – Laktationsveränderungen
B2	benigne Läsionen	<p>Herdbefund:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fibroadenom, Adenom – fibrozystische Läsionen, Adenose – Hamartom – komplett erfasstes kleines Papillom – pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) – Mastitis, Abszess – Fettgewebsnekrose <p>radiologisch relevanter Mikrokalk:</p> <ul style="list-style-type: none"> – fibrös-zystische Mastopathie/(papilläre) apokrine Metaplasie – blunt duct adenosis, sklerosierende Adenose – verkalkte Fettgewebsnekrose
B3	benigne Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial	<p>Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> – atypische duktale Hyperplasie (ADH) – flache epitheliale Atypie (FEA) – klassische lobuläre Neoplasie (LN; ALH und LCIS) <p>potenziell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloides tumor – intraduktales Papillom ohne/mit Atypien, nicht vollständig entfernt – radiäre Narbe beziehungsweise komplexe sklerosierende Läsion
B4	malignitätsverdächtig	
B5	Malignom	<p>B5a: In-situ-Karzinom B5b: invasives Karzinom B5c: nicht zu entscheiden, ob invasiv oder In-situ-Karzinom B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase</p>

ALH, atypische lobuläre Hyperplasie; DCIS, duktales Carcinoma in situ; LCIS, lobuläres Carcinoma in situ (klassisch); LN, lobuläre Neoplasie

Stachs, Angrit; Stubert, Johannes; Reimer, Toralf; Hartmann, Steffi

Benigne Erkrankungen der weiblichen Brust

Dtsch Arztebl Int 2019; 116(33-34): 565-73; DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565

Zusammenfassung

Anatomie/Histologie

Entzündliche Veränderungen

Benigne proliferative Läsionen

- Einfache duktale Hyperplasie

- Sklerosierende Adenose

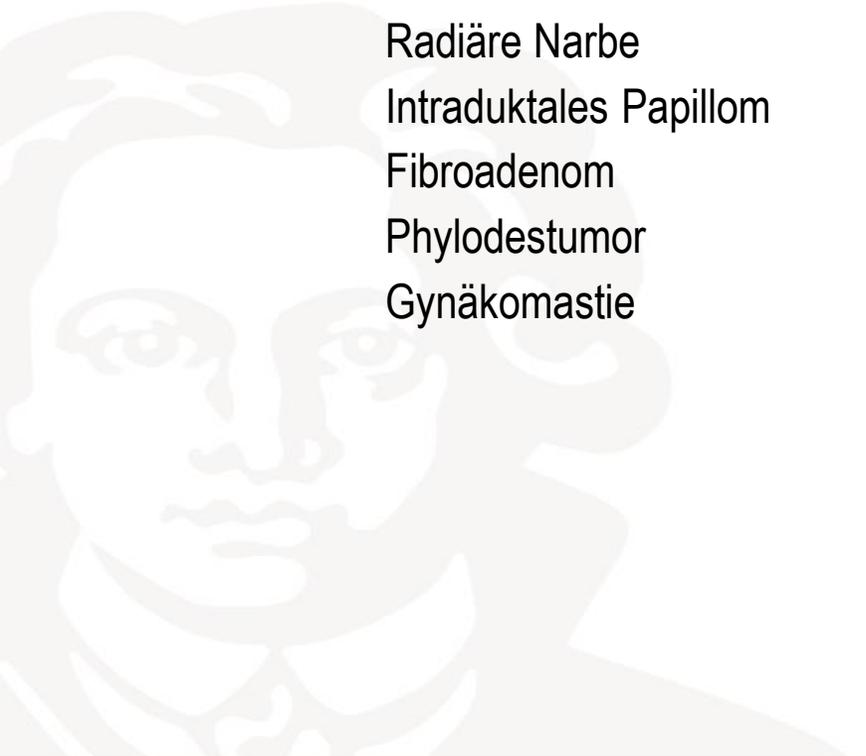
- Radiäre Narbe

- Intraduktales Papillom

- Fibroadenom

- Phylodestumor

- Gynäkomastie



Ausblick: Maligne Neoplasien der Mamma

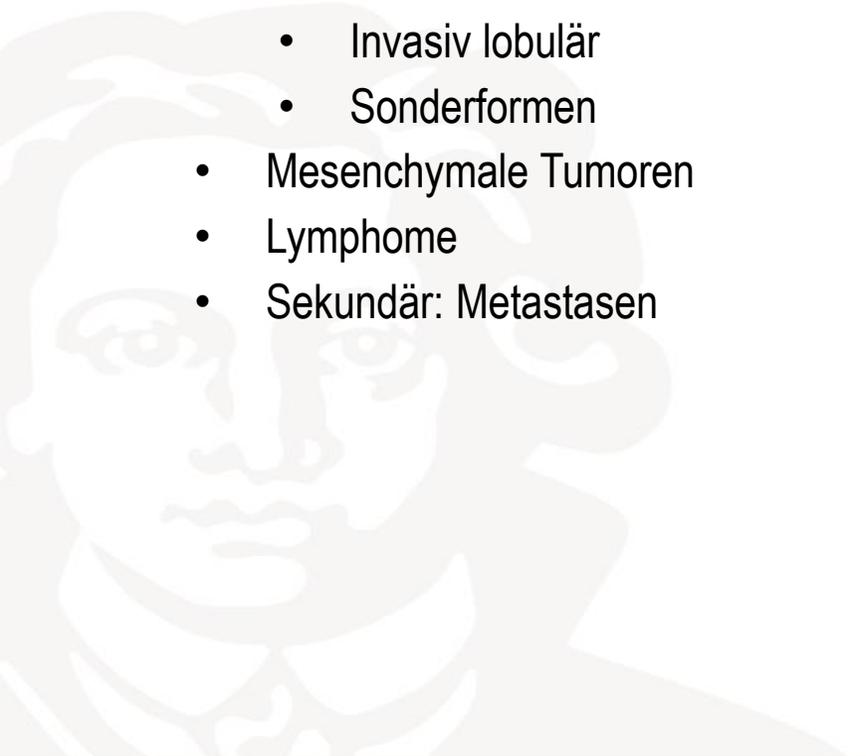
Epithelial

Nicht Invasiv

- Duktales Carcinoma in Situ
- Lobuläres Carcinoma in Situ

Invasiv

- invasives Mammakarzinom, kein spezifischer Typ (NST)
- Invasiv lobulär
- Sonderformen
- Mesenchymale Tumoren
- Lymphome
- Sekundär: Metastasen



Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

