

Lobuläre Neoplasie

vorgestellt von Dr. Beate Richter
im Rahmen der interdisziplinären
Mammakonferenz als anerkannte
Veranstaltung der ÄK Hannover
im Brustzentrum der
Henriettenstiftung Hannover



**Institut für
PATHOLOGIE**

Hannover, d. 21.08.2009

Lobuläre Neoplasie (LN)

Definition n. WHO

Intraepitheliale neoplastische Veränderungen der Drüsenläppchen werden als Lobuläre Neoplasie (LN) bezeichnet. Sie umfasst alle Varianten atypischer kleinzelliger Epithelproliferate auf dem Niveau der Azini von der atypischen lobulären Hyperplasie bis zum Carcinoma lobulare in situ (nach WHO).

Der Begriff Lobuläre Neoplasie wurde ausschließlich für lobuläre intraepitheliale Neoplasien (LIN) und nicht für invasive Karzinome verwendet.

Bratthauer und Tavassoli konnten zeigen, dass das Risiko für synchrone und metachrone Karzinome von der Typisierung und Zelldifferenzierung der lobulären intraepithelialen Neoplasie abhängt.

Bratthauer und Tavassoli haben folgende **Einteilung der LN** vorgeschlagen:

Tab. 1 Histologische Kriterien, Häufigkeiten und Tumorrisiko der Subklassifikation der lobulären intraepithelialen Neoplasie (LIN). (Nach [11])

	Histologische Kriterien	Anzahl	Assoziierte DCIS	Häufigkeit assoziierter IDC	Häufigkeit assoziierter ILC
LIN 1	Locker kohäsive Zellproliferationen, die TDLU partiell oder vollständig ausfüllen und nicht nennenswert distendieren. Häufig Ausbildung von Restlumina	65 (8,4%)	5 (7,7%)	8 (12,3%)	1 (1,5%)
LIN 2	Atypische Zellproliferationen, die zumindest einige Ductuli in der TDLU ausfüllen Die TDLU distendiert, die typische Architektur aber erhalten	618 (79,7%)	91 (14,7%)	58 (9,4%)	52 (8,2%)
LIN 3	Atypische Zellproliferationen, die die TDLU ausfüllen und maximal distendieren, oder seltener mit signifikanter Kernpleomorphie oder einer reinen Population von Siegelringzellen	92 (11,9%)	17 (18,5%)	3 (3,3%)	18 (19,6%)

Atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)

ALH ist definiert als eine atypische monomorphe lobuläre Zellproliferation in einem nicht vergrößerten Azinus, die weniger als die Hälfte eines Läppchens einnehmen und das Lumen nur inkomplett ausfüllen.

Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN1)

LIN 1 bezeichnet eine noch kohäsive monomorphe Zellpopulation in einem gehörig großen Azinus, welche über die Hälfte des Läppchens einnimmt mit kleinen Restlumina.

Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN2)

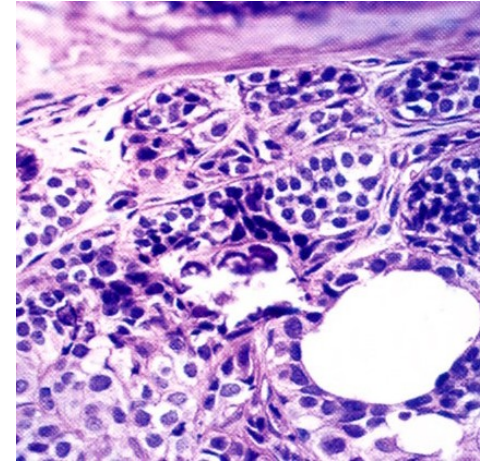
LIN 2 beschreibt atypische gleichförmige Zellproliferate, die vergrößerte Läppchen vollständig ausfüllen und terminale Gangsegmente mit einschließen (TDLU).

Lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN3)

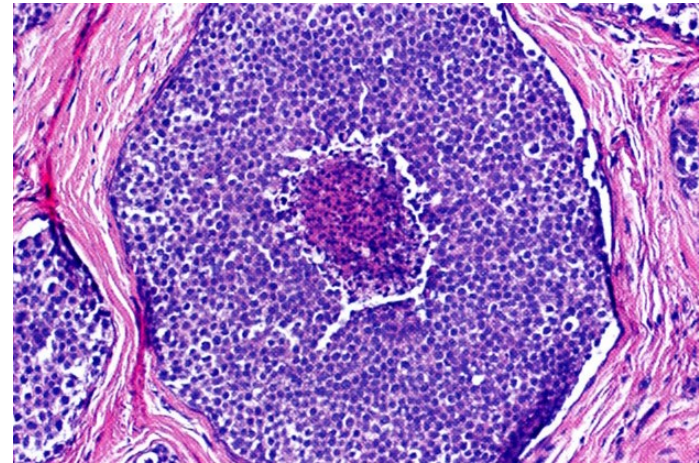
LIN 3 besteht aus vergrößerten Läppchen, die vollständig von atypischen pleomorphen lobulären Zellproliferaten ausgefüllt sind mit Ausdehnung auf terminale Gangsegmente und Verlust der Kohäsion mit/ ohne Nekrosen bzw. Mikrokalk. Diese Läsion entspricht dem Carcinoma lobulare in situ (CLIS).

Histologie

Morphologisch stellt sich ein größeres Spektrum der Lobulären Neoplasie dar mit entsprechenden zytologischen Kriterien und Veränderungen der Läppchen-Architektur.



LIN 2



LIN 3

Anhand dieser morphologischen Kriterien wurde die LN in folgende Subtypen unterteilt:

- Monomorpher Typ (kleinzellige, hellzellige, apokrine Variante) LIN 1 u. 2
-
- Pleomorpher Typ
 - Siegelringzelltyp LIN 3
 - Extensiver Typ

LN / LIN

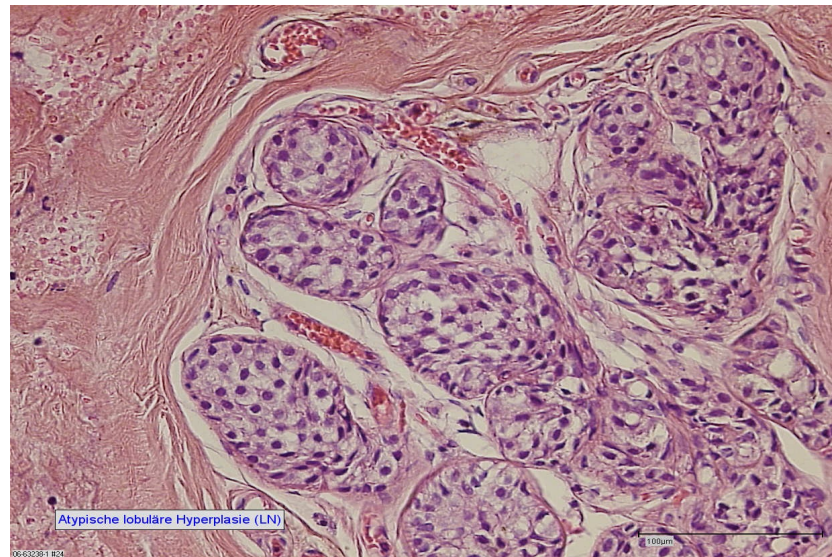
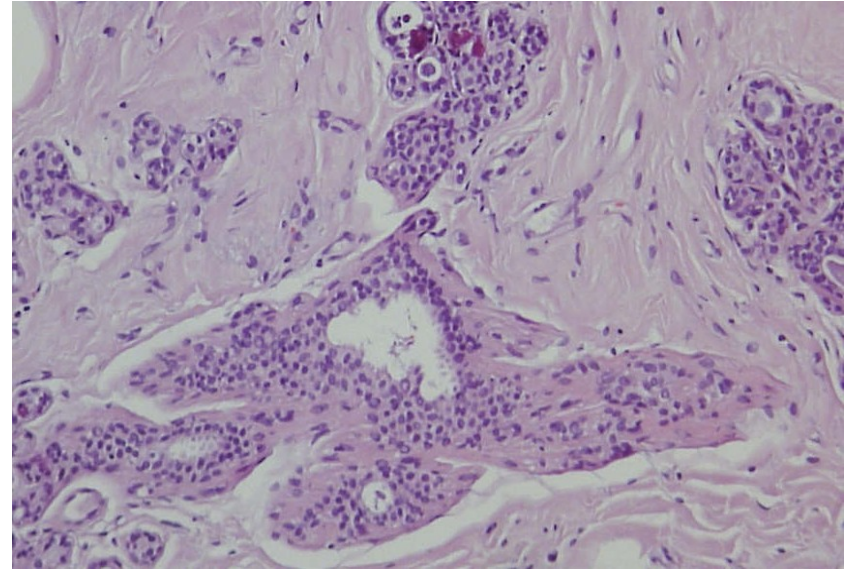
Im Rahmen der Subtypisierung konnte auch molekularbiologisch bewiesen werden, dass eine pauschale Einstufung der LN als Risikoläsion nicht allgemein zutrifft und zumindest ein Teil der Fälle nicht als obligate Präkanzerose angesehen werden muß.

Aus diesem Grund wird eine morphologische Unterteilung der LN angestrebt, die das Malignitätsrisiko widerspiegelt in Form der

LIN-Klassifikation von Bratthauer und Tavassoli (2002).

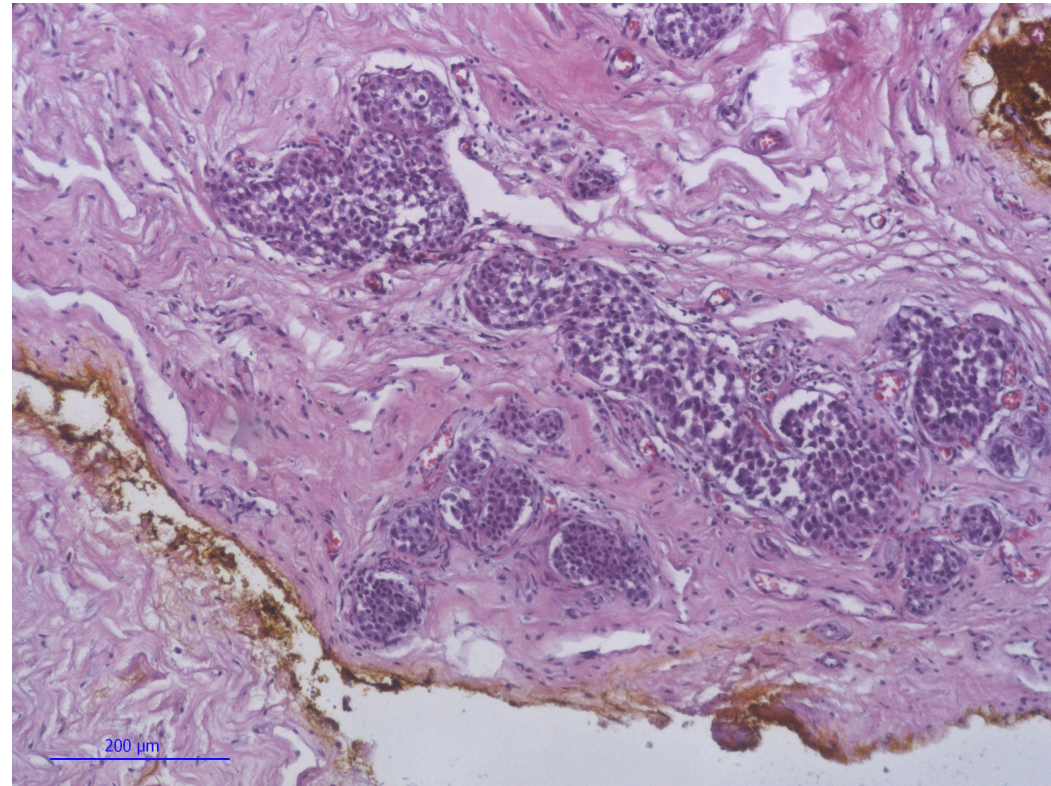
LN / LIN 1

LIN 1 schließt die ALH mit ein und ist häufiger assoziiert mit höhergradigen Läsionen wie DCIS und inv. ductale Karzinomen.



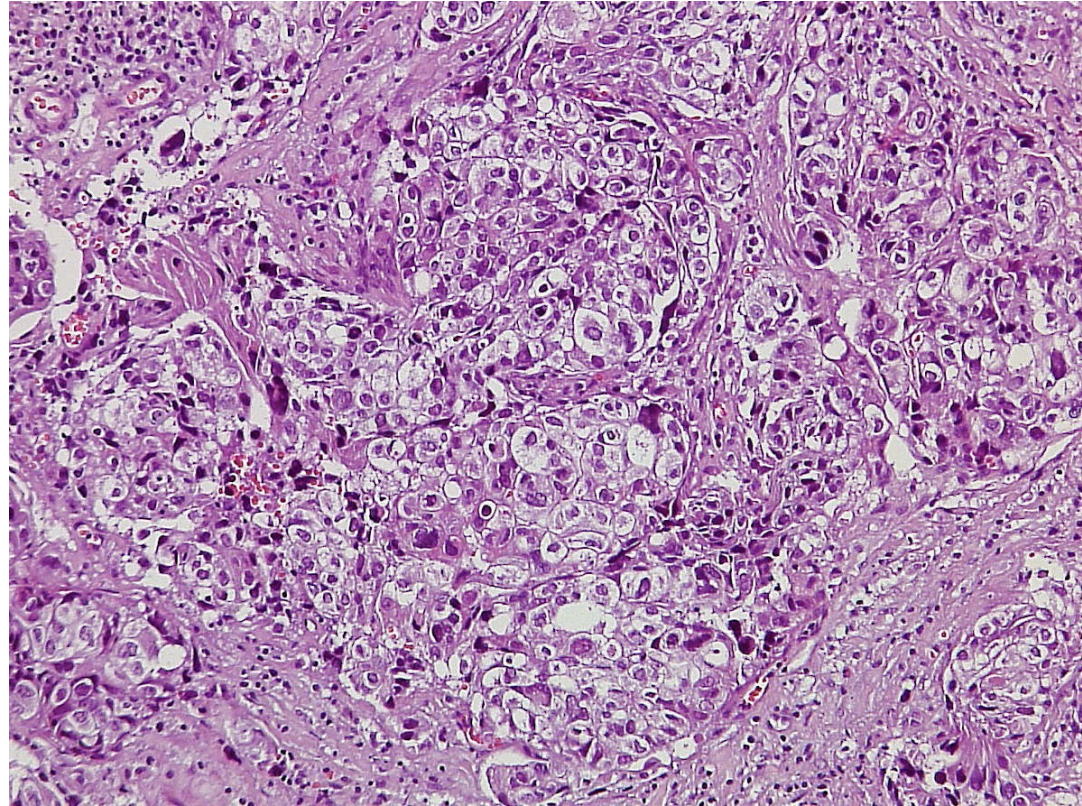
LN / LIN 2

LIN 2 ist die häufigste Form der LN und beinhaltet die klassische zytologische kleinzellige Form mit Verlust der Kohäsion in vergrößerten Läppchen.



LN / LIN 3

LIN3 kommt seltener vor (11,9%) und weist eine Konfluenz der befallenen Läppchen über Gangsegmente auf und ist am häufigsten mit einem invasiven Karzinom assoziiert.

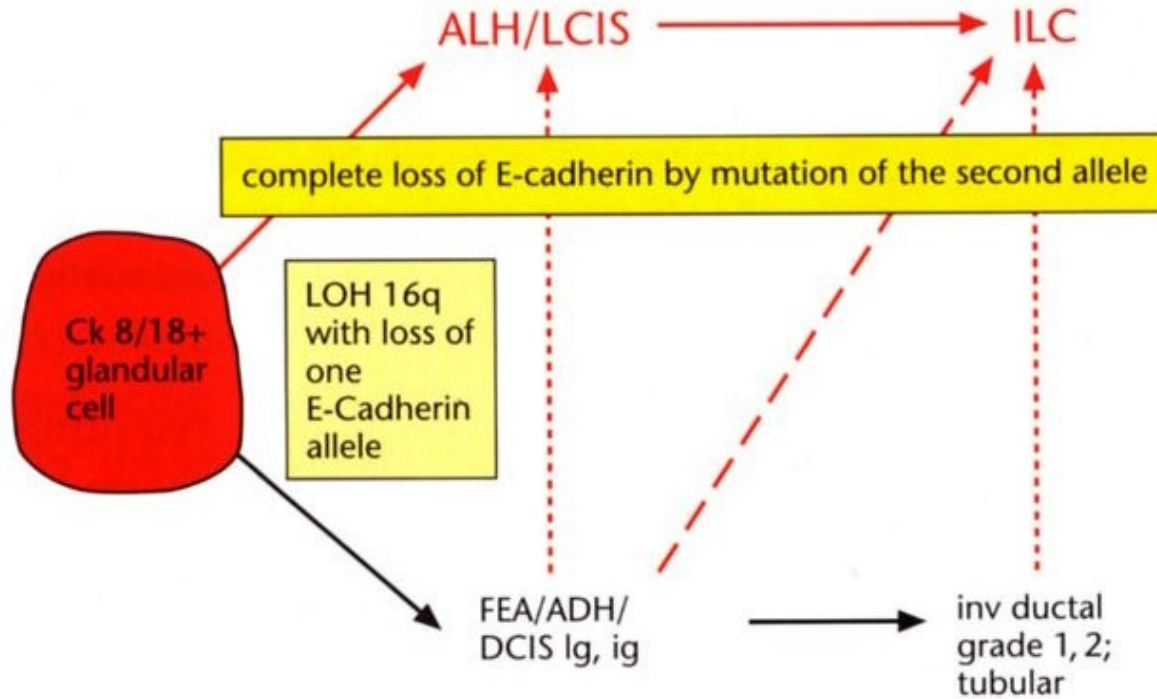


Molekulargenetik

Punktmutationen am Chromosom 16q22.1 in Verbindung mit dem Verlust des wild-type E-Cadherin Allel (LOH) führen zu einem Verlust der E-Cadherin-Funktion (Zelladhäsion). Durch den Verlust der Kohäsivität der in situ - Karzinomzellen kann sich ein ILC entwickeln.

Viele genetische Studien haben zwischenzeitlich bewiesen, dass eine auffallend ähnliche chromosomale Anomalie bei LCIS und FEA sowie bei ADH und DCIS, low grade besteht. Charakteristischer Weise findet sich immer der Verlust eines E-Cadherin-Allels (LOH).

Molekulargenetik



Prognostischer Faktor

Die so definierte LN wird heute generell als Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzioms gleich welchen Typs in der ipsi- oder kontralateralen Mamma angesehen.

Das relative Risiko für die Entwicklung eines DCIS oder invasiven Karzinoms ist nach Diagnose einer isolierten LN gegenüber der Gesamtbevölkerung um das 4,5 – 12-fache Risiko erhöht.

Dabei treten ipsilaterale Karzinome 1- bis 2,8 mal so häufig auf wie kontralaterale.

Bedeutung in der praetherapeutischen Stanz- und Vakuumbiopsie

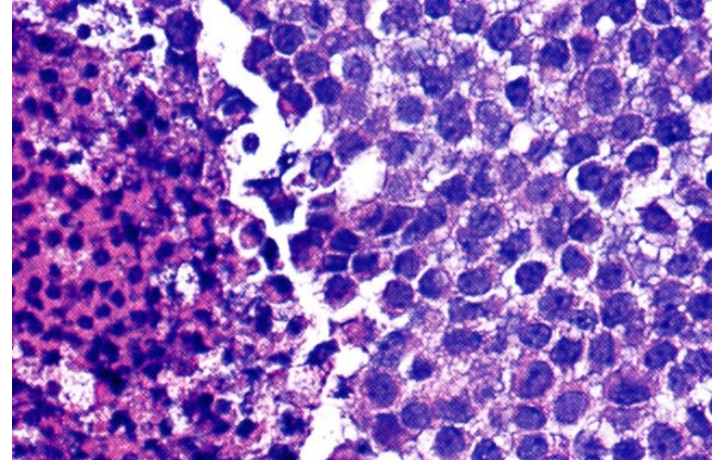
Die minimale Form einer LN (**ALH**) kommt durchaus in Assoziation mit fibrozystisch umgebautem Drüsengewebe vor und bedarf keiner weiteren Abklärung (B2 – Kategorie nach Europäischer Leitlinie für die Screening-Mammographie).

LIN 1-2

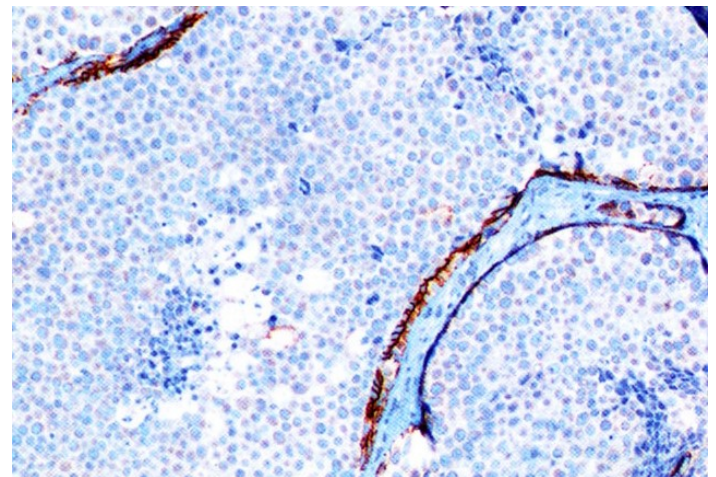
LIN 1- als seltenerer Läsion - und LIN 2 gehen häufiger mit einer höhergradigen neoplastischen Läsion wie DCIS, IDC und ILC einher und stellen somit einen Risikofaktor für ein syn- oder metachrones Mammakarzinom dar (B3-Klassifikation nach Europäischer Leitlinie).

LIN 3

LIN 3 – Läsionen entsprechen dem CLIS als obligate Präkanzerose (B5a-Kategorie nach Europäischer Leitlinie).



LIN 3, HE



LIN 3, E-Cadherin