

Mammazytologie (Folge VII*): Differentialdiagnostische Überlegungen bei benignen und malignen Mammaprozessen

Wolfgang Steinberg, Christoph Harant, Eckhard Böcher und Thomas Oyen

Mit der Verbesserung der technischen Möglichkeiten in der Diagnostik von Veränderungen der

Milchdrüse und des Milchgangsystems werden zunehmend auch kleinere Läsionen der Mamme entdeckt. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als die Überschneidungsbereiche bei malignen Veränderungen steigen, je früher die richtige Diagnose gestellt wird. Das heißt, dass der Früherkennungs nach wie vor der bedeutendste Stellenwert in der Bekämpfung der Mammakarzinome zukommt. Anzustreben ist, den Tumor zu diagnostizieren, bevor er größer als 1 cm im Durchmesser ist.

Dementsprechend hat auch der Stellenwert der zytologischen Diagnostik an den Mamme zugenommen. In Deutschland gibt es zwar Abstraktprobleme hinsichtlich der Feinnadtel-Aspirationszytologie (FNA), d.h. es wird die Stanziobiopsie bzw. neuerdings die Vakuum-Stanzbiopsie bevorzugt. Weltweit stellt die FNA nach S.R. Orrell jedoch mittlerweile die am häufigsten angewandte minimal-invasive diagnostische Methode zur Diagnose und Differenzierung von Tumoren der Mamme dar (siehe auch Folge I in gyno 3/2000).

Charakteristika benigner Mammaläsionen

Allgemeines Kriterium für benignen Läsionen der Mamme ist, dass die dukalen Epithelien in kokohävisen, meist flachen Zellverbänden vorliegen und stets Myoepithelien nachweisbar sind. Im Gegensatz zum Drüsenepithel sind die Myoepithelien kleine, zytoplasmaarme Zellen mit kleinen und hyperchromen, vielfach stärker biphasen Kernen. Darneben enthalten die Präparate bei benignen Mammalä-

sionen häufig mehr oder minder reichlich univakuoläre Fettsäure und Zellen des fibrösen Bindegewebes.

Häufig punktiert wird bei entzündlichen Infiraten, Zysten, fibrotischen Areolen einer zystischen Mastopathie und bei Fibroadenomen, da diese benignen Läsionen palpabel sind.

Charakteristika maligner Veränderungen

Die Diagnose einer malignen Proliferation stellt die Synopsis von mehreren zytologischen Befunden dar. Eine Zuordnung allein aufgrund immunzytologischer Marker ist nicht möglich. Zwar wird das zelluläre Onkogen *c-erbB2* (Her2/neu) u.a. vermehrt von Mammakarzinomzellen exprimiert. Andererseits ist dieser Rezeptor aber nur bei 30% der Mammakarzinome nachweisbar.

Diagnostisch ausschlaggebend sind somit weiterhin Kriterien der „klassischen“ Zytologie: Statt regelreicher Zellverbände dominieren bei den Mammakarzinomen dissezierte Zellen und/oder unregelmäßige Zellverbände. Deren Kerne sind deutlich vergrößert, die Kernkontur ist unregelmäßig bzw. eintürmiger, und es treten prominente Nukleoli auf. Anisokaryose und Überlappungsevidenz der Kerne sind weitere zytologische Parameter. Bipolare Myoepithelien hingegen sind in den Ansammlungen maligner Zellen nicht mehr vorhanden.

Die Klassifikation der Mammakarzinome erfolgt nach der WHO-Nomenklatur: Neben nicht-invasiven In-situ-Karzinomen werden nach histogenetischen Aspekten lobuläre und duktale Karzinome unterschieden. Insbesondere in größeren Tumoren sind jedoch häufiger unersichtliche Differenzierungen nebeneinander anzutreffen, die offensichtlich Ausdruck der genetischen Instabilität in den Tumorgeweben sind.

Mehr als 80% der Mammakarzinome betreffen sich vom Epithel des Milchgangsystems ab. Sie fallen unter die Sammel-

bezeichnung „duktrale Karzinome“.

Die unterschiedlichen Differenzierungsformen der Mammakarzinome sind auch zytologisch zu erkennen. Schwieriger und nicht immer eindeutige ist hingegen die Abgrenzung der peripheren Carcinomata in situ von den invasiven Karzinomen.

Ursachen von

Fehlinterpretationen

Wie bei jeder ärztlichen Handlung sind Fehldiagnosen auch in der Mammazytologie nicht ganz auszuschließen. Und auch in dieser Disziplin sind falschpositive bzw. falschnegative zytologische Befundeungen zu unterscheiden.

Falschpositive Diagnosen kommen insbesondere bei der Beurteilung von Feinnadelpunkten vor, die in der Schwangerschaft oder während der Laktationsperiode gewonnen wurden, meist dadurch bedingt, daß der Zytologe über die besondere hormonelle Situation der Patientin nicht informiert wurde. Weitere mögliche Ursachen für falschpositive Diagnosen sind:

- Die üblicherweise hohe Zellichte bei einem Fibroadenom kann fehlerhaft als Charakteristikum eines Karzinoms interpretiert werden. Ebenso können die Kernveränderungen bei entzündlichen Reaktionen fehlinterpretiert werden.
- Nach Strahlentherapien sind an den Epithelien deutliche Aypien sichtbar, oft auch prominente Nukleoli. Auch in solchen Fällen sind – zur Vermeidung von Fehlinterpretationen – entsprechende anamnestiche Angaben für den Zytologen unerlässlich.

- Papilläre Zellgruppen sind nicht allein zytologisch schwierig zu beurteilen; auch histologisch ist die korrekte Zuordnung bisweilen sehr problematisch.
- Intraamamäre Lymphknoten finden sich häufig im oberen äußeren Quadranten. Die Kleinen, mehr oder minder isoliert gelegenen Lymphozyten und vereinzelte, deutlich größere Keimzentrumzellen können womöglich mit den Zellen



Dr. med.
Wolfgang Steinberg,
Soest.



Christian Harant,
Soest.



Dr. med.
Eckhard Böcher,
Soest.



Dr. med.
Thomas Oyen,
Soest.

* Folge I: Siehe gyno 3/2000; Folge II: Siehe gyno 6/2000; Folge III: Siehe gyno 7/2000; Folge IV: Siehe gyno 10/2000; Folge V: Siehe gyno 11/2000; Folge VI: Siehe gyno 3/2001.

eines (lobulären) Mammakarzinoms verwechselt werden.

Einschneidative Diagnosen sind vorwiegend darauf zurückzuführen, dass die Läsion durch die Feinnadelpunktion (FNP) nicht erfasst wurde. Anzufließen ist ferner, dass gut ausdifferenzierte Mammakarzinome wegen der nur geringen Ausbreitung schwer zu erkennen sind und leicht übersehen werden können. Es sei allerdings betont, dass die Unterscheidung zwischen einem Carcinoma in situ und einem invasiven Karzinom allein nach zytologischen Kriterien meist nicht möglich ist. Diebeszügliche diagnostische Diskrepanzen sollten daher nicht als fehlerhaft negativ bezeichnet werden.

Unterscheidung von

Veränderungen im Einzelnen

Akute Mastitis: Bei vielen Formen der Mastitis lassen sich abnorme, teils auch „atypische“ Feinstrukturen nachweisen, die Ähnlichkeiten mit Zellen bei einer proliferativen Mastopathie haben. In solchen Fällen ist der Präparatuntergrund zu beachten: Bei deutlichen Hinweisen auf Entzündung ist die Diagnose „Malignität“ nur mit großer Vorsicht zu stellen.

Andererseits werden Karzinome bei Besuchen einer deutlichen Begleitentzündung per Feinnadelpunktion gelegentlich nicht erfasst. In aller Regel aber gilt:

Vorliegen von Karzinomen sind Entzündungszellen selten.

Subakute Mastitis: Histozytäre Riesenzellen und Reagenziensphärocyten mit vergrößerten Kernen und gut erkennbarem Nukleolen können unter Umständen mit dem Bild bei einer proliferativen Mastopathie oder gar mit dem Zellbild bei einem Karzinom verwechselt werden (Abb. 1-3).

Differenzialdiagnostisch wichtig ist in diesem Zusammenhang: Tumorzellen weisen eine stärkere Kernoberkantung und eine unipolare Kernlagerung auf. Zudem zeigen sie eine Tendenz zur Dissoziation. Auch sind im Präparatuntergrund nicht selten Nekrosen auszumachen.

Duktektasie: Der Präparatuntergrund sieht bei einer Duktektasie ähnlich aus wie bei einem Karzinom mit zentraler Nekrosierung. Für Benignität spricht das Fehlen von Zellströmung. Und: Nach sorgfältiger Untersuchung finden sich – wie sich versteht – keine Tumorzellen.

Mastzellmastitis: Neben anderen Entzündungszellen findet man im zytologischen Präparat zahlreiche Mastozellen. Diese zellen nicht nur Zellen eines malignen Lymphoms (selten) verwechseln werden.

Maligne Lymphome zeigen je nach Typ kleine einberrige Rundzellen mit Einbuchungen der Kerne, Nukleolen und wenig Zytoplasma. Und lobuläre Karzinome zeigen kernringige, dissoziierte

Tumorzellen mit Zeichen der Malignität.

Fettgewebnekrose: Die Fettgewebnekrose zeigt aggregierte Fettkügelchen, körnigen Detritus, Histozyten bzw. Lipophagen sowie Riesenzellen mit gelegentlich chromatinreichen Kernen und gut erkennbarem Nukleolen. Solche Riesenzellen sollten nicht zur Diagnose „Malignität“ verleiten (siehe auch: Subakute Mastitis).

Ähnliche Riesenzellen finden sich auch nach Ausritt von Silikon bei liegenden Silikonimplantaten. Diese beinhalten Vakuolen, in denen das Silikon als „fettähnliches“ Material gelöst ist.

Laktierende Mamme: Mamme-Zellbilder in Schwangerschaft bzw. Laktationsperiode können stark aussehen (Anisonukleose, Nuckelkerne, Nukleolen). Für den Zytologen sind daher diebeszügliche anamnestic Angaben entscheidend wichtig. Vergrößerte Kerne mit deutlichen Nukleolen zeigen jedoch bei laktierender Mamme eine gleichmäßigere Chromatinstruktur als Tumorzellen.

Als Hinweis auf eine aktiv sezernierende Brustdrüse weist der Präparatuntergrund zumeist reichlich Fettkügelchen auf.

Ektasien: Die zytologischen Bilder bei Fibroadenomen sind gynschwerweise zumeist zellreich. Die Zellverhältnisse sind mittlertrotz bis groß, gelegentlich mehrfach

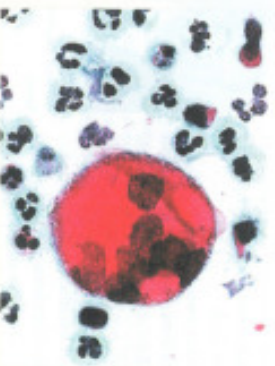


Abb. 1: Subakute Mastitis.

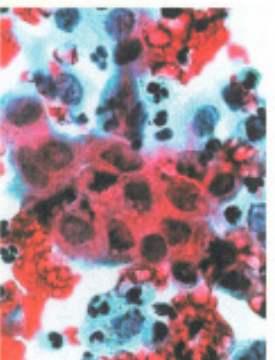


Abb. 2: Proliferative Mastopathie mit Begleitentzündung.

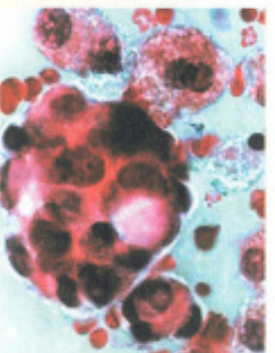


Abb. 3: Mäßig differenziertes, duktales Karzinom.

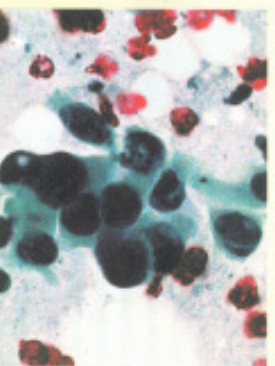


Abb. 4: Mäßig differenziertes, duktales Karzinom.

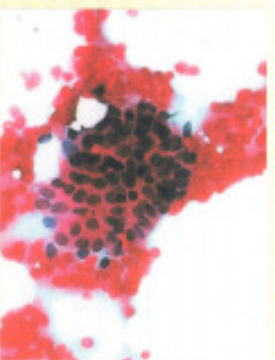


Abb. 5: Fibroadenom.

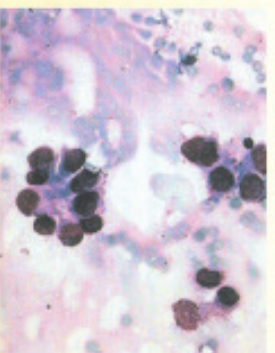


Abb. 6: Hochdifferenziertes, duktales Karzinom.

Kapillum/Adenom: Mit diesen zytologischen Diagnosen wird nicht ein und dieselbe Veränderung umschrieben, sondern es handelt sich um Veränderungen, die aus geringen Epithelproliferationen unterschiedlicher Art hervorgehen. Je nach Lagerung und Aussehen der Zellen sind Ähnlichkeiten mit Karzinomen nicht von der Hand zu weisen. Zum Beispiel kann es umöglich sein, zwischen einem intraduktalen Papillom und einem duktalem papillären Karzinom zu differenzieren. Papillome zeigen allerdings in aller Regel eine geringere Kernatypie (normochrome Kerne, geringere Anisonukleose), eine bessere Kohäsion der Zellen und eher einen relativ sauberen Präparatuntergrund.

Die epitelien/Arkte eines Adenoms gehen denn eines Fibroadenoms. Ein Adenom zeigt jedoch keine Stromareaktion.

Mastopathie: Umhauvorgänge der Brustdrüse (Mastopathie) können sich in zweierlei Richtungen entwickeln. Man unterscheidet:

- Regressive Veränderungen (Fibrose, Regression des Bindegewebes und Bildung von Zysten) sowie
 - Proliferative Veränderungen, die vom Drüsenepithel und den Milchgängen ausgehen (Adenose, duktales Hyperplasie).
- Im Hinblick auf die zahlreichen Ausprägungen des vielgesichtigen Kernkerngeschwachs (Adenosis, Zysten, duktales und/oder lobuläre Hyperplasie in unter-

schiedlicher Ausprägung und Ausdehnung) kann – abgesehen von einfachen Zysten – eine Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen schwierig sein. Das heisst: Es zeigen sich gering ausgeprägte Kernatypien (Kernvergrößerungen, Anisonukleose, unregelmäßige Lagerung der Kerne, Kernüberlagerungen). Für Benignität spricht:

- ▼ Keine Dissoziation der Epithelzellen;
- ▼ Clare und regelmäßige Kernoberflächen;
- ▼ Keine prominenten Nukleolen (Ausnahme: Zellen aus einer apokrinen Metaplasie!);
- ▼ Vorhandensein von einzeln bipolaren Nuckkernen;

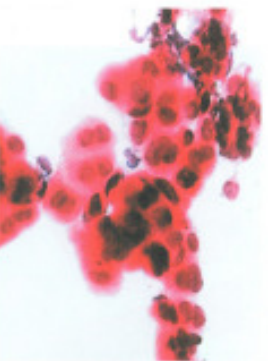


Abb. 7: Mäßig differenziertes, duktales Karzinom.

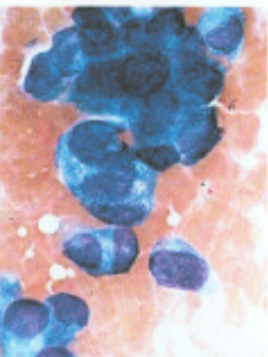


Abb. 8: Mäßig differenziertes, duktales Karzinom (MGG-Färbung).

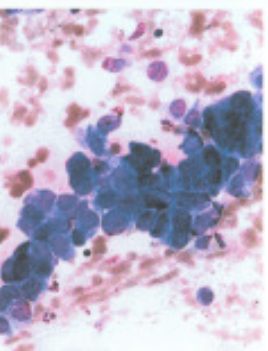


Abb. 9: Mäßig differenziertes, duktales Mammarkarzinom (Duktenepithelbildung starklich) (MGG-Färbung).

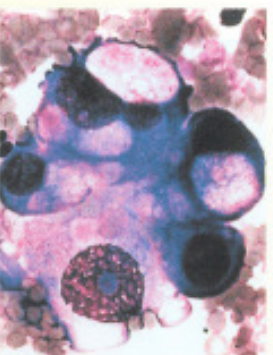


Abb. 10: Wenig differenziertes, duktales Karzinom (MGG-Färbung).

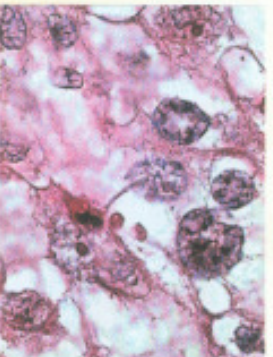


Abb. 10b: Wenig differenziertes, duktales Karzinom (Histologie, HE-Färbung).

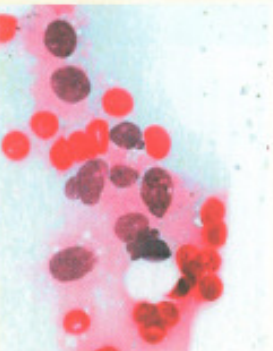


Abb. 11: Hochdifferenziertes, lobuläres Karzinom.

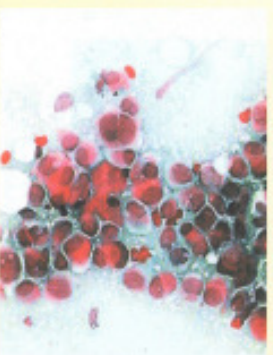


Abb. 12: Hochdifferenziertes, lobuläres Karzinom vom apokrinen Typ.

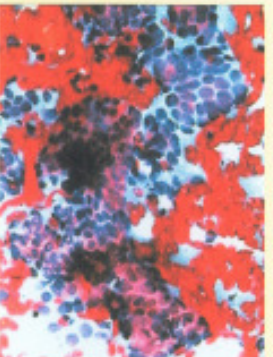


Abb. 13: Hochdifferenziertes, tubuläres Karzinom.



Abb. 14: Hochdifferenziertes, tubuläres Karzinom.

Kapillum/Adenom: Mit diesen zytologischen Diagnosen wird nicht ein und dieselbe Veränderung umschrieben, sondern es handelt sich um Veränderungen, die aus geringen Epithelproliferationen unterschiedlicher Art hervorgehen. Je nach Lagerung und Aussehen der Zellen sind Ähnlichkeiten mit Karzinomen nicht von der Hand zu weisen. Zum Beispiel kann es umöglich sein, zwischen einem intraduktalen Papillom und einem duktalem papillären Karzinom zu differenzieren. Papillome zeigen allerdings in aller Regel eine geringere Kernatypie (normochrome Kerne, geringere Anisonukleose), eine bessere Kohäsion der Zellen und eher einen relativ sauberen Präparatuntergrund.

Die epitelien/Arkte eines Adenoms gehen denn eines Fibroadenoms. Ein Adenom zeigt jedoch keine Stromareaktion.

Mastopathie: Umhauvorgänge der Brustdrüse (Mastopathie) können sich in zweierlei Richtungen entwickeln. Man unterscheidet:

- Regressive Veränderungen (Fibrose, Regression des Bindegewebes und Bildung von Zysten) sowie
 - Proliferative Veränderungen, die vom Drüsenepithel und den Milchgängen ausgehen (Adenose, duktales Hyperplasie).
- Im Hinblick auf die zahlreichen Ausprägungen des vielgesichtigen Krankheitsgeschehens (Adenosis, Zysten, duktales und/oder lobuläre Hyperplasie in unter-

schiedlicher Ausprägung und Ausdehnung) kann – abgesehen von einfachen Zysten – eine Differenzierung zwischen gut- und bösarigen Veränderungen schwierig sein. Das heisst: Es zeigen sich gering ausgeprägte Kernatypien (Kernvergrößerungen, Anisonukleose, unregelmäßige Lagerung der Kerne, Kernüberlagerungen). Für Benignität spricht:

- ▼ Keine Dissoziation der Epithelzellen;
- ▼ Clare und regelmäßige Kernoberflächen;
- ▼ Keine prominenten Nukleolen (Ausnahme: Zellen aus einer apokrinen Metaplasie!);
- ▼ Vorhandensein von einzeln bipolaren Nuckkernen;

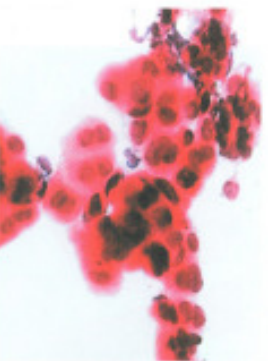


Abb. 7: Milchig differenziertes, duktales Karzinom.

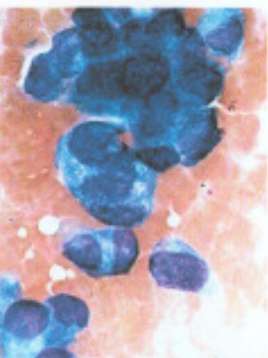


Abb. 8: Milchig differenziertes, duktales Karzinom (MGG-Färbung).

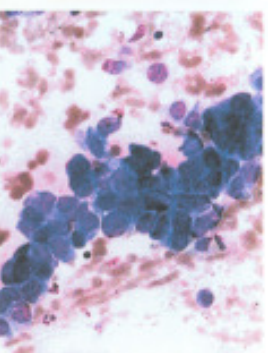


Abb. 9: Milchig differenziertes, duktales Mammarkarzinom (Duktenepithelbildung starklich) (MGG-Färbung).

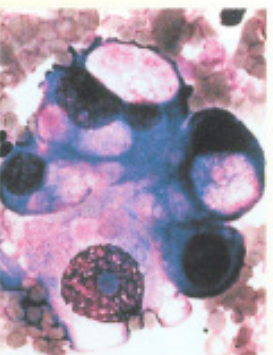


Abb. 10a: Wenig differenziertes, duktales Karzinom (MGG-Färbung).

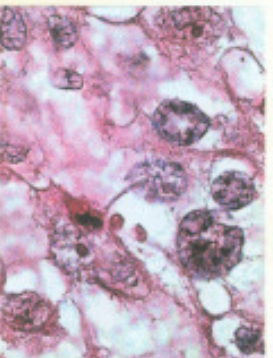


Abb. 10b: Wenig differenziertes, duktales Karzinom (Hämatoxylin, HE-Färbung).

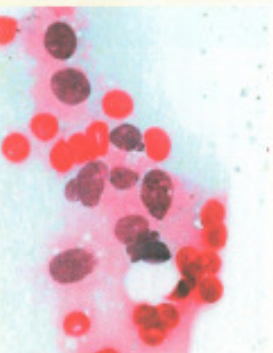


Abb. 11: Hochdifferenziertes, lobuläres Karzinom.

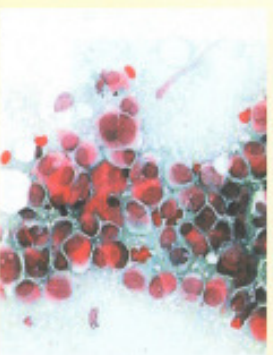


Abb. 12: Hochdifferenziertes, lobuläres Karzinom vom apokrinen Typ.

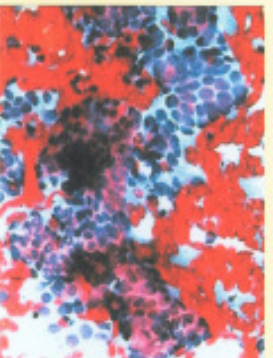


Abb. 13: Hochdifferenziertes, tubuläres Karzinom.



Abb. 14: Hochdifferenziertes, tubuläres Karzinom.

des Tumors. Unklare Differenzierung, anaplastische Karzinome (einschließlich dissoziierter Tumoren) sind in der Regel leicht zu diagnostizieren. Hingegen machen *weiblichere Karzinome* (starke Kohäsion der Zellen, dickere Zellen der Malignität) die Differenzialdiagnose häufig schwierig. Eine dimensionslose Anordnung der Kerne mit Kernüberlagerungen ist eher bei Karzinomen zu beobachten. Benigne Läsionen zeigen eher „abers“, d.h. einschichtige Verhältnisse mit erhaltenen Kernpolen (Ausnahme: papilläre Proliferationen). Bei gutartigen Proliferationen zeigen sich zumeist zwei Zellpopulationen (bipolare Nucleokerne und/oder Oklozyten).

Das *dukale Karzinom* ist der verbreitetste Subtyp der Mammakarzinome. Das sich im Dukalbereich entwickelnde Karzinom zeigt – je nach Differenzierungsgrad – atypische Zellverbände, die noch die Form der dukalen Epithelabdeckung andeuten. Nicht ungewöhnlich sind aber auch apoptotische Differenzierungen. In wenig differenzierteren dukalen Karzinomen lässt sich manchmal eine plattenepitheliale Differenzierung nachweisen.

Bei Vorliegen *dukaler Karzinome* wird zytologisch am häufigsten falschnegativ befunden. Aufgrund der meist geringen Zellzahl und der nur dukalen Atypie der Kerne (uniforme, kleine Tumorzellen mit Dissoziationsneigung) ist insbesondere eine Verwechslung mit einer Mammadysplasie möglich.

Das *metastatische Karzinom* zeigt im zytologischen Präparat einen erheblichen Schlingengehalt. Zudem kommen gelegentlich intrazytoplasmatische Schleimakkumulation vor, die septalähnlich aussehen. Bei *Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt* finden sich ähnliche Zellbilder. Dabei gilt:

► *Metastasen* weisen eher eine mikroglanduläre Lagerung auf;
 ► Ein metastatisches Karzinom lagert sich in Strängen bzw. in dichten Reihen.

Rein *papilläre Karzinome* sind selten. Die Kernatypien sind bei (gutartigen) *Papillomen* in aller Regel geringer ausgeprägter, die Dissoziationsneigung ist bei Karzinomen ausgeprägter.

Tubuläre Karzinome sind zumeist hochdifferenziert. Das zytologische Bild imponiert als unimorphzellig, so dass Verwechslungen mit benignen Läsionen leicht möglich sind (DD: tubuläres Karzinom/Fibroadenom).

Rein *atypische Karzinome* sind selten. Das zytologische Bild eines *infiltrierenden Karzinoms* zeigt ähnliche Veränderungen wie das des dukalen Karzinoms. Die Differenzialdiagnose „infiltrantisches Karzinom“ ist zytologisch jedoch nicht möglich (dies ist eine klinische und histologische Diagnose) (Abb. 6-14).

(Literatur bei den Verfassern.)

Verfasser: Dr. med. Winfried Seubert, Christoph Harath, Dr. med. Eckhard Böker und Dr. med. Thomas Oehm, Kaiser Friedrich, Zytologisches Labor, Im Stiefel 1, 55994 Speyer ■

Interview mit Prof. Dr. med. Gunther Götzlechner, Torgau: Sind mehr Kenntnisse in der Gynäko-Endokrinologie zu fordern?!

Von 28.05. bis 31.05.2002 findet der 105. Deutsche Ärztetag statt, diesmal in der alten Hanse- und Hafenstadt Rostock. Auf diesem Ärztetag soll unter anderem die sogenannte Weitebildungsordnung zur Diskussion stehen, d.h. es sollen auch Inhalte und Umfang der Weiterbildung von Ärzten/Ärztinnen

Frauenärztinnen/-ärzten parlamentarisch behandelt werden. Wir befragten daher Herrn Prof. Götzlechner, früher Greifswald, heute Torgau/Sachsen, einen der letzten Allround-Gynäkologen und Gynäko-Endokrinologen, wie zukünftig fundierteres endokrinologisches Wissen in die Weiterbildung zum Frauenarzt integriert werden sollte.

! In der derzeitigen Muster-Weiterbildungsordnung und dementsprechend auch in allen gültigen Weiterbildungsordnungen auf der Ebene der autonomen Landesärztekammern ist im Fachgebiet Frauenheilkunde und Geburtshilfe unter anderem die Fakultative (nicht „fahrbare“) Weiterbildung „Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin“ verankert. Das heißt: Ärztinnen/Ärzte können im Rahmen der Weiterbildung zum Gynäkologen nur dann eine Qualifikation in der Gynäko-Endokrinologie anerkannt bekommen, wenn sie eine Weiterbildungsstelle in den relativ wenigen Zentren für Reproduktionsmedizin wahr-

Implantern*

Wirkstoff: Ethinogestrel. **Zusammensetzung:** Ein Implantat enthält an arzneilich wirksamen Bestandteilen 68 mg Ethinogestrel; die Freisetzungsrate beträgt 60–70 µg/Tag in den Wochen 5–6 und ist am Ende des ersten Jahres auf ca. 35–45 µg/Tag am Ende des zweiten Jahres auf ca. 30–40 µg/Tag und am Ende des dritten Jahres auf ca. 25–30 µg/Tag abgesunken. Weitere Bestandteile: Ethylenvinylacetat. **Anwendungsgebiet:** Kontrazeption. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurde an Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Aktive oder thromboembolische Erkrankungen, gestagenabhängige Tumoren, bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange die Leberfunktionswerte noch nicht auf normale Werte zurückgegangen sind; bestehende oder vermutete Schwangerschaft; nicht abgeklärte vaginale Blutungen; Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile von Implantat. **Nebenwirkungen:** häufig: Akne, Kopfschmerzen, Zudröhnen des Körpergewichts, Schmerzen oder Spannungsveränderungen der Brust; gelegentlich: Alopecia; depressive Verstimmungen, Stimmungsschwankungen, Veränderungen der Libido, Abdominalschmerzen, Dysmenorrhoe; selten: Bluthochdruck. Die Implantation oder das Entfernen von Implantat kann eine Quetschung, leichte lokale Irritationen, Schmerz oder Jucken hervorrufen. Gelegentlich kann es zu einer Narbe kommen. **Wahrscheinlichkeitsinformation:** **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:** Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Verwendung von folgenden Substanzen erwartet werden: Hydantoinen, Barbituraten, Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampin; möglicherweise bestehen auch Wechselwirkungen mit Oestrogenen, Rifabutin, Troglistanon und Griseofulvin. **Packungsgröße:** Packung mit einem Implantat in einem sterilen Einweg-Applikator.

(N1). **Veranschauligungspflichtig:** M Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz. **Novartis Pharma**  Pharm der GlaxoSmithKline