

Benigne Erkrankungen der weiblichen Brust

Angrit Stachs, Johannes Stubert, Toralf Reimer, Steffi Hartmann

Universitäts-Frauen-
klinik Rostock: PD Dr.
med. Angrit Stachs,
Johannes Stubert,
Ph.D., Prof. Dr. med.
Toralf Reimer, Dr.
med. Steffi Hartmann

Zusammenfassung

Hintergrund: Klinische Brustveränderungen bei Frauen sind meist benigne, in 3–6 % liegt ein Mammakarzinom zugrunde. Für die verschiedenen benignen Differenzialdiagnosen fehlen jedoch aktuelle evidenzbasierte Therapieempfehlungen.

Methode: Selektive Literaturrecherche in PubMed von 1985–5/2019 und Berücksichtigung aktueller nationaler (AWMF) und internationaler Leitlinien.

Ergebnisse: Mastodynie und fibrozystische Mastopathien sind häufig (circa 50 % aller Frauen über 30 Jahren). Fibroadenome treten bei 25 % der Frauen auf, sind die häufigsten gutartigen Tumoren der Brust und bedürfen keiner Therapie. Das Entartungsrisiko der meisten benignen Brustveränderungen ist sehr gering. Bedeutsam ist jedoch die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Mammakarzinom und Veränderungen mit Malignomrisiko. Dieses beträgt beispielsweise bei komplexen Zysten 23–31 %, bei papillären Läsionen 16 % und bei radiären Narben 7 %. Im Zweifelsfall sollte eine histologische Diagnosesicherung durch perkutane Biopsie erfolgen.

Schlussfolgerung: Benigne Brusterkrankungen sind durch selektiven Einsatz der diagnostischen Möglichkeiten und interdisziplinäre Zusammenarbeit sicher von malignen Läsionen abgrenzbar. Bei Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3-Läsion laut Biopsat-Klassifikation) besteht die Indikation zur Komplettektomie. Wünschenswert sind prospektive Studien zur Brustkrebsfrüherkennung bei Risikoläsionen.

Zitierweise

Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S: Benign breast disease in women. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 565–74.
DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565

Ungefähr drei Prozent der Konsultationen von Frauen beim Hausarzt sind laut Daten aus den Niederlanden und USA auf Brustbeschwerden zurückzuführen (1, e1). Das Mammakarzinom ist mit circa 70 000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland die häufigste weibliche Krebserkrankung, etwa jede achte Frau erkrankt im Verlauf ihres Lebens daran. Deshalb verursachen Brustveränderungen bei Betroffenen Angst und erfordern ein zielgerichtetes Vorgehen (2). Obwohl Brustkrebs bei nur bei 3–6 % der Frauen mit klinischer Symptomatik detektiert wird und bei der Mehrheit eine benigne Diagnose zugrunde liegt, fehlen entsprechende evidenzbasierte Handlungsempfehlungen, weil der Fokus auf Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms gerichtet ist (1, 3) (e1). Benigne Brustveränderungen treten häufiger

bei Frauen in der fertilen Lebensphase auf – mit Erkrankungsgipfel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, während die Inzidenz des Mammakarzinoms in der Postmenopause am größten ist (e2, e3). Das Management benigner Brustveränderungen umfasst die klinische, radiologische und gegebenenfalls histopathologische Diagnostik zum Ausschluss eines Malignoms, Linderung der Beschwerden sowie Beratung und Überwachung von Patientinnen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko. Typische Leitsymptome wie Schmerzen, Tastbefund und Mamillensekretion sind auf eine Vielzahl benigner Differenzialdiagnosen zurückzuführen (Tabelle 1) und erfordern neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung die gezielte bildgebende Diagnostik (e4). Die standardisierte Beschreibung radiologischer Befunde

Prävalenz

Benigne Brustveränderungen treten häufiger bei Frauen in der fertilen Lebensphase auf mit Erkrankungsgipfel zwischen 30. und 50. Lebensjahr, während die Inzidenz des Mammakarzinoms in der Postmenopause am größten ist.

Diagnostik

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung ist die bildgebende Diagnostik (Sonografie, gegebenenfalls Mammografie) zum Ausschluss eines Mammakarzinoms bedeutsam.

TABELLE 1

Differenzialdiagnosen benigner Brustveränderungen, klassifiziert nach Leitsymptomen

Symptom	benigne Ursachen	Häufigkeit des Mammakarzinoms
Schmerzen (bei einseitigem Befund)	– Zysten – fibrozystische Mastopathie – Mammaryhyperplasie – Mastitis – postoperative Veränderungen	2–7 % (7)
Tastbefund	– Zyste – fibrozystische Mastopathie – Fibroadenom – Lipom – Hamartom – pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) – intramammärer Lymphknoten	8 % (1, e1)
Mamillensekretion	– Hypothyreose – Galaktorrhö – intraduktales Papillom – periduktales Mastitis – Duktectasien	5–21 % (29, e26)

anhand der „Breast Imaging, Reporting and Data System“ (BI-RADS)-Klassifikation gibt dem klinisch tätigen Arzt Handlungsempfehlungen (Tabelle 2) (4). Durch minimalinvasive Verfahren zur histologischen Diagnosesicherung kann in den meisten Fällen auf die früher übliche chirurgische Exzision verzichtet werden.

Methode

Die hier vorliegende Literaturübersicht basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed von 1985–5/2019 unter Berücksichtigung aktueller nationaler (AWMF) und internationaler Leitlinien (EUSOMA, WHO, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology). Anhand der Leitsymptome wird im Folgenden auf ausgewählte benigne Brustveränderungen entsprechend der im klinischen Alltag beobachteten Häufigkeit und Relevanz eingegangen.

Lernziele

Der Leser soll nach der Lektüre des Beitrags:

- Symptome, Diagnostik und Management der häufigsten gutartigen Brusterkrankungen der Frau kennen (Mastodynie, Mastopathie, benigne Tumoren, Milchgangssekretion, Mastitis)
- benigne Brustveränderungen gegenüber malignen Befunden abgrenzen können
- über das mit bestimmten benignen Brusterkrankungen assoziierte Brustkrebsrisiko informiert sein.

Mastodynie

Mastodynie tritt zu zwei Dritteln zyklusabhängig auf. Als Differenzialdiagnose der zyklusunabhängigen Mastodynie kommen entzündliche, tumoröse und vaskuläre Brusterkrankungen in Frage.

Mastodynie

Als Mastodynie (synonym Mastalgie) werden auf die Brustdrüse bezogene sowohl spontan als auch bei Berührung vorkommende Schmerzen bezeichnet. Man unterscheidet die zyklusabhängige von der zyklusunabhängigen Mastodynie. Auszuschließen sind extramammär bedingte Brustschmerzen wie zum Beispiel Interkostalneuralgie, kardiale oder vertebrale Ursachen.

Mehr als die Hälfte aller Frauen geben Umfragen zufolge relevante Brustschmerzen an, die in 30–40 % zu einer Beeinträchtigung des Alltags- und Sexuallebens führen (e5). In zwei Drittel der Fälle sind die Beschwerden zyklusabhängig mit Schwerpunkt eine Woche prä- sowie perimenstruell. Die zyklusabhängige Mastodynie manifestiert sich etwa um das 30. Lebensjahr, während das mittlere Erkrankungsalter der zyklusunabhängigen Mastodynie mit 41 Jahren deutlich höher ist. Die Ursache der Mastodynie ist bislang unklar. Die Besserung der zyklusabhängigen Mastodynie in Verbindung mit hormonellen Veränderungen wie Erreichen der Menopause, aber auch Schwangerschaft und Laktation, legen eine hormonelle Kausalität nahe (e5). Bei der zyklusunabhängigen Mastodynie müssen entzündliche, tumoröse und vaskuläre Erkrankungen der Brust ausgeschlossen werden (e6). Wenn keine Pathologie zugrunde liegt, ist eine hohe Spontanremission innerhalb von wenigen Monaten bis zu drei Jahren zu verzeichnen (5). Nach Therapie von Brustkrebs leiden circa 30 % der Patientinnen unter persistie-

Mastopathie und Brustkrebsrisiko

Unter den häufigen mastopathischen Brustveränderungen weisen nur die proliferierenden Läsionen mit Atypien ein deutlich erhöhtes Brustkrebsrisiko auf. Dazu zählen die flache epitheliale Atypie, die atypische duktales Hyperplasie und die atypische lobuläre Hyperplasie.

render zyklusunabhängiger Mastodynie, insbesondere Frauen in der Prämenopause, mit hohem Body-Mass-Index oder psychischer Begleiterkrankung (6, e7).

Die Diagnostik umfasst eine ausführliche Anamnese und die klinische Untersuchung. Palpatorisch lassen sich die Lokalisation des Schmerzes, Tastbefunde sowie Lymphknotenschwellungen erfassen. Ab dem 40. Lebensjahr beziehungsweise bei zusätzlichen Risikofaktoren wie auffälliger klinischer Befund oder positiver Familienanamnese ist bei einseitiger zyklusunabhängiger Mastodynie eine Mammografie (und ergänzende Sonografie) zum Ausschluss eines Mammakarzinoms indiziert, das in 2–7 % der Fälle zugrunde liegt (7). Nach Malignomausschluss wird bei der Mehrzahl der Frauen eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik beobachtet (e8).

Möglichkeiten der Symptomlinderung bei zyklusabhängiger Mastodynie sind das Tragen eines gut sitzenden Büstenhalters (bei 85 % der Patientinnen Schmerzreduktion nach drei Monaten), intermittierende Analgetikatherapie, Entspannungsübungen (autogenes Training, progressive Muskelrelaxation) sowie regelmäßige sportliche Aktivitäten wie Schwimmen, Walking oder Gymnastik (8, e9). Die Phytotherapeutika Leinsamen (25 g Leinsamenpulver täglich) sowie Mönchspfeffer (*Vitex agnus castus* 3,2–4,8 mg/d), eingenommen über 2–3 Monate, sind zur Reduktion zyklusabhängiger Mastodynie geeignet, deren Effektivität wurde in randomisierten kontrollierten Studien belegt (9, e10, e11). Als lokale Maßnahme zeigte Diclofenac-Gel 3 × 20 mg/d über 2 Monate in einer aktuellen Metaanalyse eine Schmerzreduktion um circa 60 % (10, e12). Alternativ kommt Schwarzkümmelöl (*Nigella sativa*) 2 × 600 mg/d infrage, während der Nutzen des häufig angewendeten lokalen Progesterongels wissenschaftlich nicht validiert ist (e13). Die systemische Therapie mit Tamoxifen 10 mg/d (Off-Label-Use) über drei bis sechs Monate hat in placebokontrollierten Studien zu einer signifikanten Schmerzreduktion geführt, sollte jedoch nur bei ausgeprägter Symptomatik und Versagen alternativer Therapieversuche erwogen werden (11, e14). Bei Hyperprolaktinämie wird durch Applikation von Dopaminagonisten wie Bromocriptin, Lisurid oder Cabergolin über zwei bis sechs Monate bei 47–88 % der Patienten eine Symptomlinderung erreicht. Therapielimitierend sind Nebenwirkungen wie Schwindel und Kopfschmerzen (10, 11, e15, e16).

Mastopathische Veränderungen

Unter dem Begriff Mastopathie werden verschiedene klinische und histopathologische Veränderungen der weiblichen Brustdrüse zusammengefasst, von denen nicht alle als Krankheit, sondern zum Teil lediglich als Störung der

TABELLE 2

BI-RADS-Bewertungskategorien zur Klassifikation radiologischer Befunde der Mamma und resultierende Handlungsempfehlungen, modifiziert von (4)

BI-RADS-Kategorie	BIRADS-Code	Handlungsempfehlung
Diagnostik nicht abgeschlossen	0	Vergleich mit Voraufnahmen bzw. zusätzliche Diagnostik notwendig
negativ	1	Brustkrebsfrüherkennung
benigne	2	Brustkrebsfrüherkennung
wahrscheinlich benigne	3	kurzfristige Verlaufskontrolle (nach sechs Monaten)
suspekt	4	histologische Abklärung empfohlen
hochgradig malignomverdächtig	5	histologische Diagnosesicherung und Einleitung der Therapie erforderlich

BI-RADS, „Breast Imaging, Reporting and Data System“

physiologischen Entwicklung, Reifung und Involution betrachtet werden sollten. In der histologischen Klassifikation von Dupont und Page (1985) wird Mastopathie entsprechend ihres Risikos in nicht proliferierende Veränderungen und proliferierende Veränderungen unterteilt (12). Jüngere Arbeiten berücksichtigen zudem zelluläre Atypien, weil diese mit einem deutlich erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen und eine intensivere Überwachung erfordern (Tabelle 3) (13, e17). Letztere werden in der Biopsatklassifikation (Tabelle 4) unter Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial (B3) aufgeführt und zählen nicht zu den rein benignen Erkrankungen (14, 15).

Etwa 50 % der Frauen weisen ab dem 30. Lebensjahr eine fibrozystische Mastopathie auf, bei 20 % der Frauen verursachen Makrozysten Symptome (Schmerzen, Tastbefund), eine sklerosierende Adenose findet sich bei 10–30 % aller Frauen (e18). Pathophysiologisch liegt diesen Veränderungen vermutlich ein Ungleichgewicht der weiblichen Sexualhormone mit Überwiegen der östrogenen Stimulation bei relativem Progesteronmangel zugrunde.

Mammazysten sind von einer Epithelschicht ausgekleidete flüssigkeitsgefüllte Erweiterungen der terminalen duktulolobulären Einheiten (TDLU). Sie werden aufgrund eines Tastbefundes (glatt, elastisch, mobil), als Zufallsbefund im Rahmen der Bildgebung oder histologisch bei Brustbiopsien detektiert. Diagnoseweisend ist die Sonografie, in der sich Zysten als glatt begrenzte, ovale bis runde, echoleere oder echoarme Herdbefunde mit variabler Größe darstellen. Eine Zystenpunktion ist nur bei großen Läsionen mit persistierenden Beschwerden not-

Möglichkeiten der Symptomlinderung bei zyklusabhängiger Mastodynie

- Tragen eines gut sitzenden Büstenhalters
- intermittierende Analgetikatherapie
- Entspannungsübungen
- regelmäßige sportliche Aktivitäten

Biopsatklassifikation

Die Einteilung der histopathologischen Befunde nach minimalinvasiver Biopsie erfolgt entsprechend der Biopsatklassifikation, wobei B1 einem Normalbefund, B2 einem sicher benignen Befund und B3 einer Läsion mit unsicherem biologischen Potenzial entspricht.

TABELLE 3

Benigne Brustveränderungen und assoziiertes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs, modifiziert nach (12, 13)

Läsionstyp	histopathologische Diagnose	relatives Risiko für die zukünftige Entwicklung von Brustkrebs im Vergleich zur Normalpopulation [95%-Konfidenzintervall]
nicht proliferierend	– einfache Zysten – papilläre apokrine Metaplasie	1,17 [0,94; 1,47]
proliferierend ohne Atypien	– einfache Hyperplasie (UDH) – Kolumnarzellhyperplasie (blunt duct adenosis) – sklerosierende Adenose – radiäre Narbe	1,76 [1,58; 1,95]
proliferierend mit Atypie	– flache epitheliale Atypie (FEA) – atypische duktale Hyperplasie (ADH) – atypische lobuläre Hyperplasie (ALH)	3,93 [3,24; 4,76]

UDH („usual ductal hyperplasia“):

Zellvermehrung innerhalb der Milchgänge ohne Zellatypien; einfache Hyperplasie (3–4 Zellschichten), floride Hyperplasie (> 4 Zellschichten)

blunt duct adenosis:

Zunahme der Zellgröße und der Anzahl der Epithelzellen, typische zylindrische Differenzierung mit monomorphen Zellkernen und ohne Atypien (Kolumnarzellhyperplasie)

sklerosierende Adenose:

vermehrte Anzahl und Größe der Azini innerhalb der TDLU (terminale dukto-lobuläre Einheit) einhergehend mit einer Vermehrung des umgebenden Stromas

wendig. Farbe und Viskosität der Zystenflüssigkeit weisen ein breites Spektrum von klarem dünnflüssigen Inhalt über weißlich-trübes Sekret bis hin zu schmutzig-grünem, bläulichen oder grauem Sekret auf, wobei der Farbe keinerlei diagnostische Relevanz zukommt. Zysten unterliegen hormonell bedingten Veränderungen und bilden sich gewöhnlich in der Postmenopause zurück. Von einfachen Zysten sonografisch abzugrenzen sind sogenannte komplexe Zysten, die ein Malignomrisiko zwischen 23–31 % aufweisen und histologisch abgeklärt werden müssen (16).

Die normale duktale Hyperplasie („usual ductal hyperplasia“, [UDH]) ist charakterisiert durch eine Zellvermehrung innerhalb der Milchgänge ohne Zellatypien. Blunt duct adenosis ist durch eine Zunahme der Größe und Anzahl der Epithelzellen gekennzeichnet. Die sklerosierende Adenose zeichnet sich durch eine vermehrte Anzahl und Größe der Azini innerhalb der TDLU einhergehend mit einer Stromahyperplasie aus. Beide Adenoseformen werden aufgrund der intraluminalen beziehungsweise subepithelialen Kalkablagerungen häufig im Rahmen minimalinvasiver Biopsien mammografisch suspekter Mikrokalzifikationen detektiert und sind laut Biopsatklassifikation als benigne (B2) einzuordnen (17, e19). Radiäre Narben sind gutartige Veränderungen, die in der Bildgebung malignomtypisch erscheinen und histologisch einen strahligen fibroelastischen Kern mit eingebetteten Milch-

gängen sowie radiär angeordneten epithelialen Strukturen aufweisen. Häufig finden sich darin benigne Veränderungen wie bei der normalen duktaalen Hyperplasie, Adenose oder den Duktectasien, gelegentlich auch bei atypischen epithelialen Hyperplasien. Läsionen > 1 cm werden als komplexe sklerosierende Läsion (KSL) bezeichnet (18). Als Zufallsbefund entdeckte und komplett entfernte radiäre Narben im Rahmen der minimalinvasiven Diagnostik werden als B2-Läsion klassifiziert, ansonsten gelten sie als B3-Läsionen (Tabelle 4). Nach chirurgischer Exzision von minimalinvasiv diagnostizierten radiären Narben beträgt die Malignomrate einer aktuellen Metaanalyse zufolge insgesamt 7 %, bei Anwendung der Vakuumbiopsie und Fehlen von Atypien lediglich 1 % (19, 20).

Bei histologischem Nachweis von normalen duktaalen Hyperplasien, sklerosierender oder blunt duct adenosis sowie radiärer Narbe nach perkutaner Biopsie ist die Korrelation von Klinik, Bildgebung und Pathologie im Rahmen einer postinterventionellen Fallkonferenz wichtig, um falsch-negative Befunde zu vermeiden. Ebenso bedeutsam ist deren histopathologische Abgrenzung gegenüber atypischen und malignen Mammaläsionen (21, 22).

Proliferative Veränderungen ohne Atypien gehen mit einem nur gering erhöhten Brustkrebsrisiko einher (e17). Eine Chemoprävention zum Beispiel mit Raloxifen oder Tamoxifen ist aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht indiziert (e20).

Duktaale Hyperplasie

Die normale duktaale Hyperplasie ist charakterisiert durch eine Zellvermehrung innerhalb der Milchgänge ohne Zellatypien. Blunt duct adenosis ist durch eine Zunahme der Größe und Anzahl der Epithelzellen gekennzeichnet.

Multidisziplinäre Fallkonferenz

Klinische Befunde, Bildgebung und Histopathologie sollten in einer postinterventionellen Fallkonferenz diskutiert werden, um falsch-negative Biopsie-Ergebnisse zu vermeiden.

TABELLE 4

Biopsatklassifikation, adaptiert nach (15)

Kategorie	Definition	Diagnosen
B1	nicht verwertbar bzw. Normalgewebe	– nur Fettgewebe (Ausnahme: Lipom dann (B2)) – regressive Veränderungen/Involution – Laktationsveränderungen
B2	benigne Läsionen	Herdbefund: – Fibroadenom, Adenom – fibrozystische Läsionen, Adenose – Hamartom – komplett erfasstes kleines Papillom – pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) – Mastitis, Abszess – Fettgewebsnekrose radiologisch relevanter Mikrokalk: – fibrös-zystische Mastopathie/(papilläre) apokrine Metaplasie – blunt duct adenosis, sklerosierende Adenose – verkalkte Fettgewebsnekrose
B3	benigne Läsionen mit unsicherem biologischen Potenzial	Läsionen mit erhöhtem Risiko eines assoziierten DCIS oder invasiven Karzinoms: – atypische duktale Hyperplasie (ADH) – flache epitheliale Atypie (FEA) – klassische lobuläre Neoplasie (LN; ALH und LCIS) potenziell heterogene Läsionen mit Risiko eines unvollständigen Samplings: – zellreiche fibroepitheliale Läsion oder Phylloides tumor – intraduktales Papillom ohne/mit Atypien, nicht vollständig entfernt – radiäre Narbe beziehungsweise komplexe sklerosierende Läsion
B4	malignitätsverdächtig	
B5	Malignom	B5a: In-situ-Karzinom B5b: invasives Karzinom B5c: nicht zu entscheiden, ob invasiv oder In-situ-Karzinom B5d: Malignom anderer Histogenese oder Metastase

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

Gleichfalls sind bei unauffälliger Familienanamnese und fehlender klinischer Symptomatik keine speziellen Untersuchungen außerhalb der gesetzlich empfohlenen Brustkrebs-Früherkennungsmaßnahmen notwendig (Teilnahme alle 2 Jahre im Alter von 50 bis 69 Jahren).

Benigne Tumoren (tumoröse Veränderungen)

Fibroadenome sind mit einer Prävalenz von etwa 25 % die häufigsten gutartigen Tumoren der Brust mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 15. und 35. Lebensjahr (23). Ätiopathogenetisch ist ein hormonell getriggelter Mechanismus wahrscheinlich wie das frühe Auftreten in der Prämenopause, das Wachstum in Schwangerschaft oder unter Östrogentherapie sowie die Rückbildung in der Menopause nahelegen (24, e21). Klinisch imponieren sie als bis zu 3 cm große derbe Tastbefunde. Sonografisch erscheinen Fibroadenome als ovale glatt begrenzte echoarme, das umgebende Parenchym verdrängende Herdbefunde.

Schnell wachsende Mammakarzinome bei jüngeren Frauen können sonografisch wie Fibroadenome aussehen. Häufig werden asymptomatische Fibroadenome als Zufallsbefund im Mammografiescreening entdeckt. Ihr typisches mammografisches Bild eines glatt begrenzten Herdbefundes gegebenenfalls mit popcornartigen Verkalkungen ist pathognomonisch und bedarf keiner weiteren Abklärung (25). Bei folgenden Befunden ist die histologische Diagnosesicherung durch perkutane Biopsie ratsam:

- sonografisch unklarer Befund (BI-RADS 4)
- klinisch oder sonografisch nachgewiesene Wachstumstendenz
- neu aufgetretener Tastbefund in der Menopause
- solider Herdbefund bei anamnestischen Risikofaktoren (positive Familienanamnese, BRCA-Mutation)
- mammografischer Herdbefund mit suspekten Mikroverkalkungen.

Fibroadenome

Fibroadenome sind mit einer Prävalenz von etwa 25 % aller Frauen die häufigsten gutartigen Tumoren der Brust mit einem Erkrankungsgipfel zwischen 15. und 35. Lebensjahr.

Detektion von Fibroadenomen

Häufig werden asymptomatische Fibroadenome als Zufallsbefund im Mammografiescreening entdeckt. Typisch ist das mammografische Bild eines glatt begrenzten Herdbefundes gegebenenfalls mit popcornartigen Verkalkungen.

Histologisch zeigt sich ein typisches Bild stromaler Proliferation mit schlitzzartig komprimierten epithelialen Komponenten. Davon abzugrenzen sind Phylloidtumoren (Häufigkeit: 0,3–1 % aller Brusttumoren), die sich histologisch durch stromale Hyperzellularität, erhöhte Mitoseaktivität und gegebenenfalls stromale Zellatypien auszeichnen (24). Während asymptomatische Fibroadenome keiner Therapie bedürfen, sollten Phylloidtumoren nach Möglichkeit mit einem Sicherheitssaum von 10 mm exzidiert werden, da deren histopathologische Einteilung in benigne, maligne oder Borderline-Tumoren nur am Operationspräparat erfolgen kann. Phylloidtumoren haben eine hohe Rezidivneigung sowie Metastasierungspotenzial, dass bei benignen Phylloidtumoren 0,1 %, bei Borderline-Tumoren 1,6 % und bei malignen Tumoren 16,7 % beträgt. (26, e22). Symptomatische Fibroadenome können durch chirurgische Exzision (sinnvoll bei Befunden > 2 cm) oder sonografische Vakuumbiopsie entfernt werden. Experimentelle Verfahren sind die Kryoablation und die Behandlung mit hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) (e23, e24).

Bei palpablem Mammatumor ist auch die seltene Differenzialdiagnose einer pseudoangiomatösen Stromahyperplasie (PASH) möglich. Die radiologischen Befunde ähneln denen eines Fibroadenoms, die Diagnosestellung erfolgt durch perkutane Stanzbiopsie (e25). Bei Wachstumstendenz beziehungsweise Diskrepanz zwischen Klinik, bildgebenden Befunden und Histologie sollte die Exstirpation in sano erfolgen, die bei progredientem Befund bis zur Mastektomie reichen kann (27). Bei inzidentuell in Biopsien nachgewiesener PASH ohne klinisches beziehungsweise bildgebendes Korrelat ist eine sonografische Verlaufskontrolle ausreichend, da kein erhöhtes Brustkrebsrisiko besteht (28).

Als pathologische Milchgangssekretion bezeichnet man den spontanen, oft einseitigen Austritt von Flüssigkeit aus der Brustwarze. Ursächlich sind in 50 % Milchgangspapillome, 25–35 % Duktectasien und in 5–15 % Mammakarzinome (29, e26). Papillome sind mit 5–10 % der benignen Mammatumoren relativ häufig. Sie können als zentral gelegene solitäre Herdbefunde oder als multiple meist peripher gelegene Läsionen (sogenannte Milchgangspapillomatose) vorkommen (30). Klinisch fallen Papillome in 80 % durch spontane blutige oder seröse Milchgangssekretion auf, seltener als Tastbefund oder als Zufallsbefund im Rahmen der Mammografie. Solitäre Papillome erscheinen mammografisch bei geringer Brustdichte als rundliche Herdbefunde, teils mit intrafokalen Verkalkungen. Galaktografisch stellen sich Papillome als Füllungsdefekt oder Gangabbruch dar. Papillome bilden sonografisch rundliche glatt begrenzte echoarme

Herdbefunde, jedoch sind auch intraduktale beziehungsweise intrazystische Proliferationen möglich (e27). Histologisch zeigen sich in einen dilatierten Milchgang hineinragende zottenartig verzweigte Epithelausstülpungen mit einem fibrosierten Stroma als Stützgerüst. Infolge der Stromasklerosierung finden sich häufig Mikrokalkablagerungen. Die epitheliale Komponente kann ein breites Spektrum morphologischer Veränderungen aufweisen, darunter atypische duktale Hyperplasie und duktales Carcinoma in situ (DCIS) (e28). Bei histologischer Diagnosestellung durch minimalinvasive Biopsieverfahren wird eine Klassifikation der Papillome als Läsion mit unsicherem biologischen Potenzial (B3) vorgenommen. Aufgrund der Heterogenität der Läsion besteht die Möglichkeit, dass auch bei korrekt ausgeführter Stanz- oder Vakuumbiopsie ein höhergradiges malignes Areal verfehlt wurde (sogenannter „sampling error“). Das upgrade-Risiko von durch Stanzbiopsie gesicherten papillären Läsionen, das heißt der Nachweis von DCIS oder invasivem Karzinom in der nachfolgenden Operation, beträgt laut einer aktuellen Metaanalyse 16 % (31). Deshalb wird bei biopsisch gesicherten unvollständig entfernten Papillomen ohne Atypien eine vollständige Exzision empfohlen. Papilläre Läsionen mit Atypien sollten in jedem Fall chirurgisch exzidiert werden. Keiner Therapie bedürfen die als B2-Läsionen klassifizierten in toto entfernten Papillome ohne Atypie (Tabelle 4) (20, e29). Aufgrund der Heterogenität von Papillomen sollte das postinterventionelle Prozedere in einer multidisziplinären Fallkonferenz (Radiologe, Gynäkologe, Pathologe) festgelegt werden.

Als Galaktorrhö wird eine oft bilaterale milchige Sekretion bezeichnet. Wichtige diesbezügliche Differenzialdiagnosen sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Häufig wird die Galaktorrhö durch antidopaminerg wirkende Medikamente verursacht, wie trizyklische Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI). Ab einem Prolaktinspiegel von > 200 ng/mL ist von einem Prolaktinom der Hypophyse auszugehen, so dass eine zerebrale Magnetresonanztomografie sowie die Vorstellung beim Endokrinologen indiziert ist (e30). Bei normalem Prolaktin-Serumspiegel und Sekretion lediglich auf Druck ist keine weiterführende Diagnostik notwendig.

Entzündliche Brusterkrankungen

Brustentzündungen, die im Zusammenhang mit der Laktation auftreten, werden als Mastitis puerperalis bezeichnet. Unter Mastitis nonpuerperalis werden sämtliche Mastitisformen außerhalb der Laktationsphase zusammengefasst, darunter die am häufigsten vorkommende bakterielle Mastitis (59 %), die abakterielle Mastitis

Phylloidtumoren

Während asymptomatische Fibroadenome keiner Therapie bedürfen, sollten Phylloidtumoren nach Möglichkeit mit einem Sicherheitssaum von 10 mm exzidiert werden, da deren histopathologische Einteilung in benigne, maligne oder Borderline-Tumoren nur am Operationspräparat erfolgen kann.

Galaktorrhö

Als Galaktorrhö wird eine oft bilaterale milchige Sekretion bezeichnet. Häufig wird die Galaktorrhö durch antidopaminerg wirkende Medikamente verursacht, wie trizyklische Antidepressiva oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

TABELLE 5

Differenzialdiagnosen bei Galaktorrhö

physiologisch	medikamentös	tumorös	endokrin
– Schwangerschaft und Laktation – gelegentlich Persistenz nach dem Abstillen – Pubertät – Stress	– Neuroleptika (Phenothiazin, Risperidon) – Metoclopramid – SSRI – trizyklische Antidepressiva – Opiate – Methyldopamin – Clonidin – Verapamil – Cimetidin, Ranitidin – Östrogene, orale Antikonzeptiva	– Prolaktinom – Prolaktin sezernierende Tumoren (z. B. der Lunge)	– Hypo- und Hyperthyreose – Niereninsuffizienz

SSRI, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

(25 %) sowie Sonderformen der Mastitis nonpuerperalis (14 %) (e31).

Die Mastitis puerperalis tritt gewöhnlich in den ersten drei Monaten post partum auf. Die Häufigkeit liegt in Abhängigkeit von den zugrunde liegenden Studienprotokollen weltweit zwischen 2 % und 50 %, darunter wurde eine höhere Inzidenz in selektiven Kohorten beobachtet (32, e32). In einer prospektiven Studie aus Glasgow mit 420 stillenden Frauen fand sich innerhalb von sechs Monaten eine kumulative Inzidenz von 18 % (e33). Symptome der M. puerperalis sind laut Definition der WHO:

- Schmerzen
- meist einseitige lokale Rötung, Überwärmung und Schwellung der Brust
- Fieber ($> 38,4^\circ$) und Gliederschmerzen
- reduzierter Allgemeinzustand (32).

Die Diagnosestellung beruht auf der typischen klinischen Symptomatik. Risikofaktoren umfassen falsche Stilltechnik, Stress und Schlafmangel (33). Häufig bilden Epithelläsionen im Bereich der Mamille die Eintrittspforte für Erreger aus dem kindlichen Nasen-Rachenraum, die durch Aszension in Verbindung mit Milchstauung eine Infektion verursachen. (e34). Zu $> 90\%$ ist *Staphylococcus aureus* verantwortlich, seltener koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Escherichia coli*. Eine mikrobiologische Diagnostik der Muttermilch ist folgenden Situationen vorbehalten:

- nach 48 h Antibiotikatherapie keine Symptomkontrolle
- rezidivierende M. puerperalis
- Notwendigkeit der Hospitalisation.

Symptome der Mastitis puerperalis

Eine Mastitis puerperalis geht mit Fieber, reduziertem Allgemeinzustand, Schmerzen sowie meist einseitiger lokaler Rötung und Schwellung der Brust einher.

Histologisch handelt es sich um eine phlegmonöse Entzündung, bei der es im Verlauf zu Abszedierung und Fistelbildung kommen kann (e35). Das Risiko einer Abszedierung steigt mit der Dauer der Symptome vor Behandlungsbeginn, sodass die frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung wichtig ist (e36). Abzugrenzen ist die M. puerperalis vom häufig vorkommenden Milchstau, bei dem die klinische Symptomatik deutlich geringer ausgeprägt ist und Allgemeinsymptome oft fehlen (e37). Die wichtigsten Therapiemaßnahmen der M. puerperalis beinhalten eine regelmäßige Entleerung der Brust (Evidenzgrad 2b) und eine frühzeitige antibiotische Therapie (33, 34, e38). Zur Linderung der Allgemeinsymptome sind Paracetamol (maximal $4 \times 1 \text{ g/d}$) oder Ibuprofen ($3 \times 500\text{--}800 \text{ mg/d}$) geeignet (e39). Lokale antiphlogistische Maßnahmen umfassen Applikation von Wärme unmittelbar vor dem Stillen sowie Kühlen in den Stillpausen (33, e39, e40). Bei Versagen der symptomatischen Behandlung sollte spätestens nach 48 h eine kalkulierte Antibiotikatherapie mit einem oralen β -Lactamase-resistenten Penicillin, zum Beispiel Flucloxacillin $3 \times 1 \text{ g/d}$ oder Dicloxacillin $4 \times 1 \text{ g/d}$ beziehungsweise Cephalosporinen der ersten und zweiten Generation eingeleitet werden (Evidenzgrad 2b). Bei Penicillinallergie sind Makrolidantibiotika (zum Beispiel Clarithromycin $4 \times 500 \text{ mg/d}$) oder Clindamycin $3 \times 600 \text{ mg/d}$ indiziert. Die Therapiedauer sollte mindestens 10 (–14) Tage betragen (33). Tritt nach 48–72 h keine Besserung ein, ist eine Sonografie zum Ausschluss einer Abszedierung indiziert. Bei nachgewiesenem Abszess ist die Entlastung durch Punktion notwendig (33, 35, e41). Eine operative Abszessspaltung sollte nur bei Persistenz trotz wiederholter Punktionen, ausgedehnter

Therapie der Mastitis puerperalis

Bei der überwiegend durch *Staphylococcus aureus* verursachten Mastitis puerperalis stellt der frühzeitige Beginn mit einem oralen β -Lactamase-resistenten Penicillin die Therapie der Wahl dar. Alternativ (bei Penicillinallergie) kommen Makrolidantibiotika oder Clindamycin zur Anwendung.

Abszedierung oder ungünstiger Lokalisation des Befundes erfolgen (36). Das Fortführen des Stillens beziehungsweise Abpumpens ist möglich. Das sekundäre Abstillen ist therapieresistenten Verläufen vorbehalten und erfolgt mit Bromocriptin per os ($2 \times 1,25$ mg d1, $2 \times 2,5$ mg d2–d14). Die Prävention umfasst die Anleitung zur richtigen Stilltechnik:

- ruhiges Umfeld, wechselseitiges Anlegen
- Vermeidung von Milchstauung gegebenenfalls durch Ausstreichen
- optimale Technik des Anlegens (e42)
- Pflege der Brustwarzen mit Lanolinsalbe zur Vermeidung von Rhagaden (33).

Die Mastitis nonpuerperalis umfasst alle Formen der periduktalen Mastitis, die seltenere granulomatöse Mastitis sowie iatrogene Entzündungen nach Operation oder Strahlentherapie. Bei Patientinnen mit M. nonpuerperalis ab dem 35. Lebensjahr sollte durch sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sowie gezielten Einsatz von Mammografie und/oder Sonografie ein Mammakarzinom ausgeschlossen werden. Die periduktale Mastitis ist eine Entzündung der subareolären Milchgänge, deren Prävalenz 5–9 % bei nichtstillenden Frauen beträgt (e43). Sie tritt häufig bei Frauen mit Übergewicht, Makromastie und Nikotinabusus auf. Ätiopathogenetisch wird eine nikotininduzierte Schädigung der Milchgänge mit Gewebenekrosen und nachfolgender Infektion vermutet (e44). Die periduktale Mastitis äußert sich klinisch mit periareolären Zeichen der Entzündung (Rötung, Schwellung, Überwärmung). Eine sekundäre bakterielle Infektion kann zu Abszess- und Fistelbildung führen. Die Therapie beinhaltet Symptomlinderung, Antibiotikagabe und bei Abszessbildung Punktion und Spülung (36, e43, e45). Eine prospektive Studie mit 151 Patienten zeigte nach einmaliger Abszesspunktion und Antibiotikatherapie in 81 % eine vollständige Rückbildung der Symptome (e46). Daher ist bei der abszedierenden nonpuerperalen Mastitis die sonografisch gestützte Abszesspunktion und Antibiose Therapie der ersten Wahl. Das Erregerspektrum entspricht der normalen Standortflora. Bei S.-aureus-Nachweis ist mit einem MRSA-Anteil über 50 % zu rechnen (e47). Medikation der Wahl ist Clindamycin 3×600 mg/d, alternativ Amoxicillin/Clavulansäure $2 \times 875/125$ mg (e43). Die Behandlung sollte mindestens sieben Tage erfolgen (e47). Der rezidivierenden Mastitis nonpuerperalis liegt häufig eine Milchgangfistel mit Fistelausgang im Bereich der Areola zugrunde, die eine operative Revision mit Fistelgangesextirpation erfordert (37, e48).

Die nekrotisierende Mastitis nonpuerperalis stellt ein eigenständiges äußerst seltenes lebensbedrohliches

Krankheitsbild dar, das bei multimorbiden Patientinnen, Immunsuppression und Diabetes mellitus vorkommt. Typische Erreger sind β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, aber auch Mischinfektionen mit Bacteroides species oder Escherichia coli. Klinisch zeigen sich im frühen Krankheitsstadium Ödem, Schmerzen, eine livide Hautverfärbung und Blasenbildung, in der Folge treten tiefe Nekrosen auf. Da sich die Entzündung unbehandelt foudroyant entlang der Faszien ausbreitet und zu Sepsis und Multiorganversagen führt, ist eine unverzügliche Therapie mit Penicillin G 0,5–1 Mio IE i.v. alle sechs Stunden (alternativ Breitspektrumantibiotika) sowie konsequenter chirurgischer Nekrosenabtragung bis hin zur Mastektomie erforderlich. (38, e49, e50).

Die granulomatöse Mastitis ist eine seltene entzündliche Brusterkrankung von Frauen im gebärfähigen Alter, deren Ätiologie bislang ungeklärt ist (e51). Eine Assoziation mit der Laktation, Hyperprolaktinämie und dem Nachweis von Corynebakterium kroppenstedtii wurde beschrieben (e52). Leitsymptom ist ein dolenter Tastbefund, häufig mit Rötung und Schwellung, gelegentlich auch Hautretraktion. Symptome sowie bildgebende Befunde gleichen denen eines diffus wachsenden Mammakarzinoms (39). Manchmal ist sonografisch eine Abszessbildung nachweisbar. Die Diagnosestellung erfolgt durch perkutane Stanzbiopsie. Histologisch wegweisend sind Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen.

Therapeutisch bestehen zwei Behandlungsstrategien:

- bei kleinen Befunden chirurgische Exzision
- eine systemische hochdosierte Glukokortikoidtherapie mit Prednisolon 30 mg/d über mindestens 2–6 Monate mit schrittweisem Ausschleichen unter Kontrolle des Lokalbefundes (40).

Laut einer aktuellen Metaanalyse beträgt die Rate vollständiger Remissionen bei chirurgischer Intervention 90,6 %, 95%-Konfidenzintervall [83,8; 95,7], bei oraler Steroidtherapie 71,8 % [67,1; 76,3] und bei kombinierter Vorgehensweise 94,5 % [88,9; 98,3] (e53). Bei ausgeprägten Entzündungen gilt die Glukokortikoidtherapie trotz assoziierter Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Hyperglykämie, gastroduodenalen Ulzera und dem Risiko eines Cushing-Syndroms als Therapie der Wahl. Innerhalb eines Jahres nach Therapieende werden in 20 % Rezidive berichtet (e53, e54). Bei geringer Symptomatik und Ablehnung einer systemischen Glukokortikoidtherapie ist ein topischer Therapieversuch mit Hydrocortisonacetat 0,5 % $1 \times$ täglich möglich (e55). Bei frustraner Glukokortikoidtherapie stellt die niedrig dosierte Methotrexattherapie (7,5–25 mg pro Woche + Folsäuresubstitution) eine Behandlungsoption dar (e56).

Mastitis nonpuerperalis

Als Risikofaktoren gelten Nikotinabusus, Übergewicht und Makromastie. Differenzialdiagnostisch ist ein inflammatorisches Mammakarzinom zu erwägen. Ein Versagen der Antibiotikatherapie kann durch eine bereits erfolgte Abszedierung bedingt sein, welche sonografisch diagnostiziert und punktiert wird.

Granulomatöse Mastitis

Da Klinik und Bildgebung der granulomatösen Mastitis der eines Mammakarzinoms gleichen, erfolgt die Diagnosestellung histopathologisch nach minimalinvasiver Biopsie. Die Therapie besteht in Prednisolon 30 mg/d p.o. über mindestens 2 Monate.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 2. 4. 2019, revidierte Fassung angenommen: 2. 7. 2019

Literatur

- Eberl MM, Phillips RL Jr., Lamberts H, Okkes I, Mahoney MC: Characterizing breast symptoms in family practice. *Ann Fam Med* 2008; 6: 528–33.
- Institut ZfKfK: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: Robert Koch-Institut; 2016. 73ff.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin 2018. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/ (last accessed on 30 April 2019).
- Walthers EM: ACR BI-RADS Atlas der Mammadiagnostik. Berlin, Heidelberg: Springer 2016.
- Talimi-Schnabel J, Fink D: Mastodynie – wie soll man «Brustschmerz» abklären und behandeln? *Praxis* 2017; 106: 1101–6.
- Wang K, Yee C, Tam S, et al.: Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. *Breast* 2018; 42: 113–27.
- Iddon J, Dixon JM: Mastalgia. *BMJ (Clinical research ed)* 2013; 347: f3288.
- Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC: Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care* 2018; 10: 312–23.
- Verkaik S, Kamperman AM, van Westrhenen R, Schulte PFJ: The treatment of premenstrual syndrome with preparations of Vitex agnus castus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 150–66.
- Groen JW, Grosfeld S, Wilschut JA, Bramer WM, Ernst MF, Mullender MM: Cyclic and non-cyclic breast-pain: A systematic review on pain reduction, side effects, and quality of life for various treatments. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 219: 74–93.
- Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A: Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2007; 16: 503–12.
- Dupont WD, Page DL: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146–51.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA: Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149: 569–75.
- Office for Official Publications of the European Communities: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: 2006, 246. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4e74ee9b-df80-4c91-a5fb-85efb0fdda2b> (last accessed on 31 March 2019).
- Ellis IO, Humphreys S, Michell M, Pinder SE, Wells CA, Zakhour HD: Best Practice No 179. Guidelines for breast needle core biopsy handling and reporting in breast screening assessment. *J Clin Pathol* 2004; 57: 897–902.
- Athanasiou A, Aubert E, Vincent Salomon A, Tardivon A: Complex cystic breast masses in ultrasound examination. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95: 169–79.
- Sinn HP, Elsayaf Z, Helmchen B, Aulmann S: Early Breast Cancer Precursor Lesions: Lessons learned from molecular and clinical studies. *Breast care* 2010; 5: 218–26.
- Cohen MA, Newell MS: Radial scars of the breast encountered at core biopsy: review of histologic, imaging, and management considerations. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209: 1168–77.
- Farshid G, Buckley E: Meta-analysis of upgrade rates in 3163 radial scars excised after needle core biopsy diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174: 165–77.
- Calhoun BC, Collins LC: Recommendations for excision following core needle biopsy of the breast: a contemporary evaluation of the literature. *Histopathology* 2016; 68: 138–51.
- Tot T, Tabar L: The role of radiological-pathological correlation in diagnosing early breast cancer: the pathologist's perspective. *Virchows Arch: an international journal of pathology* 2011; 458: 125–31.
- Racz JM, Carter JM, Degnim AC: Challenging atypical breast lesions including flat epithelial atypia, radial scar, and intraductal papilloma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 2842–7.
- El-Wakeel H, Umpleby HC: Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *Breast* 2003; 12: 302–7.
- Krings G, Bean GR, Chen YY: Fibroepithelial lesions; The WHO spectrum. *Semin Diagn Pathol* 2017; 34: 438–52.
- Heywang-Köbrunner Sylvia H. St.: Bildgebende Mammadiagnostik. Stuttgart: Thieme Verlag 2015; 292–308.
- Tan BY, Acs G, Apple SK, et al.: Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 2016; 68: 5–21.
- Layon DR, Wang C, Roth S, Brooks AD: Is surgical excision necessary in pseudoangiomatous stromal hyperplasia? *Breast J* 2016; 22: 595–6.
- Virk RK, Khan A: Pseudoangiomatous stromal hyperplasia: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 1070–4.
- Lee SJ, Trikha S, Moy L, et al.: ACR Appropriateness Criteria evaluation of nipple discharge. *J Am Coll Radiol: JACR* 2017; 14: 138–53.
- Langer F, Hille-Betz U, Kreipe HH: [Papillary lesions of the breast]. *Der Pathologe* 2014; 35: 36–44.
- Wen X, Cheng W: Nonmalignant breast papillary lesions at core-needle biopsy: a meta-analysis of underestimation and influencing factors. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 94–101.
- World Health Organisation: Mastitis: causes and management. In: WHO, ed.: Geneva 2000.
- Jacobs A, Abou-Dakn M, Becker K, et al.: S3-Leitlinie „Therapie entzündlicher Brusterkrankungen in der Stillzeit“. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2014; 11: 50–6.
- Peters J: [Mastitis puerperalis – causes and therapy]. *Zentralbl Gynakol* 2004; 126: 73–6.
- Irusen H, Rohwer AC, Steyn DW, Young T: Treatments for breast abscesses in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD010490.
- Lam E, Chan T, Wiseman SM: Breast abscess: evidence based management recommendations. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014; 12: 753–62.
- Taffurelli M, Pellegrini A, Santini D, Zanotti S, Di Simone D, Serra M: Recurrent periductal mastitis: Surgical treatment. *Surgery* 2016; 160: 1689–92.
- Ward ND, Harris JW, Sloan DA: Necrotizing fasciitis of the breast requiring emergent radical mastectomy. *Breast J* 2017; 23: 95–9.
- Barreto DS, Sedgwick EL, Naji CS, Benveniste AP: Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 171: 527–34.
- Wolfrum A, Kummel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M: Granulomatous mastitis: a therapeutic and diagnostic challenge. *Breast care* 2018; 13: 413–8.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Angrit Stachs
UFK Rostock am Klinikum Südstadt
Südring 81
18059 Rostock
angrit.stachs@klinikusued-rostock.de

Zitierweise

Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S: Benign breast disease in women. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 565–74. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3319 oder über QR-Code

eKasuistik:

www.aerzteblatt.de/19m0565 oder über QR-Code

**Weitere Informationen zu cme**

- Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 10. 11. 2019. Einsendungen, die per Brief, E-Mail oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.
- Folgende cme-Einheiten können noch bearbeitet werden:
 - „Psychopharmakotherapie im Alter“ (Heft 29–30/2019) bis zum 13. 10. 2019
 - „Toxoplasmose in Deutschland“ (Heft 25/2019) bis zum 15. 9. 2019
- Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mithilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden. Auf www.aerzteblatt.de („Mein DÄ“) muss hierfür bei der Registrierung die EFN hinterlegt oder unter „Meine Daten“ die EFN eingetragen und der Ergebnismeldung zugestimmt werden. Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis (8027XXXXXXXXXX).

Teilnahmemöglichkeit unter cme.aerzteblatt.de. Einsendeschluss ist der 10. 11. 2019.

Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Eine Patientin leidet an einer zyklusabhängigen Mastodynie. Diese beeinträchtigt sie vornehmlich bei ihrem wöchentlichen Besuch im Fitness-Studio. Sie empfehlen der Patientin das Tragen eines gut sitzenden BHs. Welche lokale Medikation ist zu empfehlen?

- a) Diclofenacgel
- b) Rosmarinöl
- c) Leinsamenöl
- d) Prednisolonsalbe
- e) Progesterongel

Frage Nr. 2

Welche zum mastopathischen Formenkreis zählende Diagnose stellt ein gegenüber der Normalbevölkerung etwa 4-fach erhöhtes Brustkrebsrisiko dar und erfordert daher eine intensivere Brustkrebsfrüherkennung?

- a) sklerosierende Adenose
- b) atypische duktale Hyperplasie
- c) radiäre Narbe
- d) blunt duct adenosis
- e) papilläre apokrine Metaplasie

Frage Nr. 3

Bei einer 52-jährigen Patientin mit unauffälliger Eigenanamnese und Familienanamnese wird im Rahmen des Mammografiescreenings eine Form der nichtproliferativen Mastopathie diagnostiziert. Welche Maßnahmen empfehlen Sie im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung?

- a) Mammografie alle 12 Monate
- b) Mammasonografie alle 12 Monate
- c) Magnetresonanztomografie der Mamma alle 12 Monate
- d) ärztliche Untersuchung der Brust alle 6 Monate
- e) Teilnahme am Mammografiescreening alle 2 Jahre

Frage Nr. 4

Was sind die wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei beginnender Mastitis puerperalis?

- a) Behandlung der Brustwarzen mit Vaseline und Anwendung von Quarkwickeln
- b) kalkulierte orale Antibiotikatherapie und regelmäßige Entleerung der Brust
- c) Kühlung und Kompression der Brust
- d) sekundäres Abstillen und Verwerfen der restlichen Milch
- e) Verwendung von Stillhütchen und oralen nichtsteroidalen Analgetika

Frage Nr. 5

Nach drei Tagen Therapie ist bei einer 22-jährigen Patientin mit Mastitis puerperalis links kraniolateral keine deutliche Besserung der Symptome festzustellen. Welche diagnostische Maßnahme sollten Sie spätestens jetzt durchführen?

- a) Blutentnahme mit Blutbild- und CrP-Bestimmung zur Überprüfung der Diagnose
- b) Galaktografie zum Ausschluss einer dukталen Abflussstörung
- c) Mammasonografie zum Ausschluss einer Abszedierung
- d) Mammografie zum Ausschluss eines inflammatorischen Mammakarzinoms
- e) Stanzbiopsie der betroffenen Region zum Ausschluss eines Mammakarzinoms

Frage Nr. 6

Wann sollte bei der Mastitis puerperalis eine mikrobiologische Diagnostik der Muttermilch durchgeführt werden?

- a) wenn nach 48 h Antibiotikatherapie keine Symptomkontrolle erzielt wird
- b) wenn die verabreichten Schmerzmittel das Stillen nicht mehr ermöglichen
- c) wenn durch Kühlung der betroffenen Brust in den nächsten 24 h keine Linderung erreicht wird
- d) wenn bereits bei vorherigen Geburten postnatal eine Mastitis puerperalis bestand
- e) wenn eine Prädisposition für eine Mastitis puerperalis in der Familie vorliegt

Frage Nr. 7

Was ist die Therapie der ersten Wahl bei der abszedierenden nonpuerperalen Mastitis?

- a) die sonografisch gestützte Abszesspunktion und Antibiotikatherapie
- b) das Ausstreichen der Milch und Kühlung der betroffenen Brust
- c) die Mastektomie
- d) Galaktografie zum Ausschluss einer dukталen Abflussstörung
- e) eine niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie

Frage Nr. 8

Bei einer 35-jährigen Patientin mit BRCA1-Mutation wird wegen eines neu aufgetretenen Tastbefundes eine Mammasonografie durchgeführt und der Verdacht auf ein Fibroadenom gestellt. Wie ist das weitere Vorgehen?

- a) ergänzende Durchführung der Mammografie
- b) Kontrolle der Mammasonografie in 6–12 Monaten
- c) sonografische Stanzbiopsie des Herdbefundes
- d) chirurgische Exzision des Herdbefundes
- e) prophylaktische bilaterale Mastektomie mit Implantatrekonstruktion

Frage Nr. 9

Für welche Diagnose ist die spontane blutige oder seröse Milchgangssekretion das Leitsymptom?

- a) Mammakarzinom
- b) Phylloidentumor
- c) blunt duct adenosis
- d) laktierendes Adenom
- e) Papillom

Frage Nr. 10

Bei welcher Substanzklasse kann als Nebenwirkung eine Galaktorrhö auftreten?

- a) nichtsteroidale Antirheumatika
- b) selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
- c) Schilddrüsenhormone
- d) Protonenpumpen-Inhibitoren
- e) ACE-Hemmer

► Die Teilnahme ist nur im Internet möglich: cme.aerzteblatt.de

Zusatzmaterial zu:

Benigne Erkrankungen der weiblichen Brust

Angrit Stachs, Johannes Stubert, Toralf Reimer, Steffi Hartmann

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 565–74. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565

eLiteratur

- e1. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW: Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999; 130: 651–7.
- e2. Orr B, Kelley JL, 3rd: Benign breast diseases: evaluation and management. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59: 710–26.
- e3. Verdial FC, Etzioni R, Duggan C, Anderson BO: Demographic changes in breast cancer incidence, stage at diagnosis and age associated with population-based mammographic screening. *J Surg Oncol* 2017; 115: 517–22.
- e4. Klassen CL, Hines SL, Ghosh K: Common benign breast concerns for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2019; 86: 57–65.
- e5. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N: The prevalence, severity, and impact of breast pain in the general population. *Breast J* 2014; 20: 508–13.
- e6. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, Peece PE, Pye JK, Hughes LE: Natural history of breast pain. *Lancet (London, England)* 1983; 2: 672–4.
- e7. Spivey TL, Gutowski ED, Zinboonyahoon N, et al.: Chronic pain after breast surgery: a prospective, observational study. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 2917–24.
- e8. Holland PA, Gateley CA: Drug therapy of mastalgia. What are the options? *Drugs* 1994; 48: 709–16.
- e9. Hadi MS: Sports Brassiere: Is it a solution for Mastalgia? *Breast J* 2000; 6: 407–9.
- e10. Schellenberg R: Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ (Clinical research ed)* 2001; 322: 134–7.
- e11. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Ahmadvand P, Javadzadeh Y: Effects of Vitex agnus and Flaxseed on cyclic mastalgia: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2016; 24: 90–5.
- e12. Colak T, Ipek T, Kanik A, Ogetman Z, Aydin S: Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 525–30.
- e13. Huseini HF, Kianbakht S, Mirshamsi MH, Zarch AB: Effectiveness of topical nigella sativa seed oil in the treatment of cyclic mastalgia: a randomized, triple-blind, active, and placebo-controlled clinical trial. *Planta Med* 2016; 82: 285–8.
- e14. Fentiman IS, Caleffi M, Hamed H, Chaudary MA: Dosage and duration of tamoxifen treatment for mastalgia: a controlled trial. *Br J Surg* 1988; 75: 845–6.
- e15. Kaleli S, Aydin Y, Erel CT, Colgar U: Symptomatic treatment of premenstrual mastalgia in premenopausal women with lisuride maleate: a double-blind placebo-controlled randomized study. *Fertil Steril* 2001; 75: 718–23.
- e16. Aydin Y, Atis A, Kaleli S, Uludağ S, Goker N: Cabergolin versus bromocriptine for symptomatic treatment of premenstrual mastalgia: a randomised, open-label study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150: 203–6.
- e17. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al.: Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 229–37.
- e18. Rungruang B, Kelley JL, 3rd: Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 110–24.
- e19. Pinder SE, Reis-Filho JS: Non-operative breast pathology: columnar cell lesions. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1307–12.
- e20. Cuzick J, Sestak I, Thorat MA: Impact of preventive therapy on the risk of breast cancer among women with benign breast disease. *Breast* 2015; 24 (Suppl 2): 51–5.
- e21. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ: Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987; 2: 1316–9.
- e22. Tan PH, Ellis IO: Myoepithelial and epithelial-myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012. *J Clin Pathol* 2013; 66: 465–70.
- e23. Tomkovich KR: Interventional radiology in the diagnosis and treatment of diseases of the breast: a historical review and future perspective based on currently available techniques. *Am J Roentgenol* 2014; 203: 725–33.
- e24. Golatta M, Harcos A, Pavlista D, et al.: Ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenoma: a pilot trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1355–60.
- e25. Raj SD, Sahani VG, Adrada BE, et al.: Pseudoangiomatous stromal hyperplasia of the breast: multimodality review with pathologic correlation. *Curr Probl Diagn Radiol* 2017; 46: 130–5.
- e26. Dupont SC, Boughey JC, Jimenez RE, et al.: Frequency of diagnosis of cancer or high-risk lesion at operation for pathologic nipple discharge. *Surgery* 2015; 158: 988–94.
- e27. Eiada R, Chong J, Kulkarni S, Goldberg F, Muradali D: Papillary lesions of the breast: MRI, ultrasound, and mammographic appearances. *Am J Roentgenol* 2012; 198: 264–71.
- e28. Mulligan AM, O'Malley FP: Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 108–19.
- e29. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, et al.: Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174: 279–96.
- e30. Verhelst J, Abs R: Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 23–32.
- e31. Peters F: Die nonpuerperale Mastitis. *Gynäkologe* 2001; 34: 930–9.
- e32. Angelopoulou A, Field D, Ryan CA, Stanton C, Hill C, Ross RP: The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol* 2018; 207: 83–94.
- e33. Scott JA, Robertson M, Fitzpatrick J, Knight C, Mulholland S: Occurrence of lactational mastitis and medical management: a prospective cohort study in Glasgow. *Int Breastfeed J* 2008; 3: 21.
- e34. Cullinane M, Amir LH, Donath SM, et al.: Determinants of mastitis in women in the CASTLE study: a cohort study. *BMC Fam Pract* 2015; 16: 181.
- e35. Günther Klöppel HK, Wolfgang Remmele: Pathologie. In: Manfred Dietel GK, (ed.): Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen. Berlin, Heidelberg: Springer 2013.
- e36. Dener C, Inan A: Breast abscesses in lactating women. *World J Surg* 2003; 27: 130–3.
- e37. Betzold CM: An update on the recognition and management of lactational breast inflammation. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52: 595–605.
- e38. Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S: Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 492–5.
- e39. ABM clinical protocol #4: Mastitis. *Breastfeed Med* 2008; 3: 177–80.
- e40. Hamburger Still-Empfehlungen. Hamburg: HAG Gesundheit; 2009. www.hag-gesundheit.de/uploads/docs/45.pdf (Last accessed on 17 July 2019).
- e41. Lawrence R LR: Breastfeeding. A guide for the medical profession. 7^{ed}. Mosby, Maryland Heights: Elsevier; 2011.
- e42. Mohrbacher N SJ: Handbuch für die Stillberatung. In: Mohrbacher N SJ, ed.: München: La Leche Liga Deutschland e.V. 2000.
- e43. Boakes E, Woods A, Johnson N, Kadoglou N: Breast Infection: a review of diagnosis and management practices. *Eur J Breast Health* 2018; 14: 136–43.
- e44. Dixon JM, Ravisekar O, Chetty U, Anderson TJ: Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies. *Br J Surg* 1996; 83: 820–2.

- e45. Fahmi M, Schwarz EI, Stadlmann S, Singer G, Hauser N, Kubik-Huch RA: Breast abscesses: diagnosis, treatment and outcome. *Breast care (Basel, Switzerland)* 2012; 7: 32–8.
- e46. Christensen AF, Al-Suliman N, Nielsen KR, et al.: Ultrasound-guided drainage of breast abscesses: results in 151 patients. *Br J Radiol* 2005; 78: 186–8.
- e47. Moazzez A, Kelso RL, Towfigh S, Sohn H, Berne TV, Mason RJ: Breast abscess bacteriologic features in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemics. *Arch Surg (Chicago, Ill:1960)* 2007; 142: 881–4.
- e48. Hanavadi S, Pereira G, Mansel RE: How mammary fistulas should be managed. *Breast J* 2005; 11: 254–6.
- e49. Fayman K, Wang K, Curran R: A case report of primary necrotizing fasciitis of the breast: A rare but deadly entity requiring rapid surgical management. *Int J Surg Case Rep* 2017; 31: 221–4.
- e50. Al-Shareef B, Al-Shareef N: Necrotizing fasciitis of the breast: case report with literature review. *Case Rep Surg* 2018; 2018: 1370680.
- e51. Freeman CM, Xia BT, Wilson GC, et al.: Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge. *Am J Surg* 2017; 214: 701–6.
- e52. Johnstone KJ, Robson J, Cherian SG, Wan Sai Cheong J, Kerr K, Bligh JF: Cystic neutrophilic granulomatous mastitis associated with *Corynebacterium* including *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Pathology* 2017; 49: 405–12.
- e53. Lei X, Chen K, Zhu L, Song E, Su F, Li S: Treatments for idiopathic granulomatous mastitis: systematic review and meta-analysis. *Breastfeed Med* 2017; 12: 415–21.
- e54. Co M, Cheng VCC, Wei J, et al.: Idiopathic granulomatous mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology* 2018; 50: 742–7.
- e55. Altintoprak F, Kivilcim T, Yalkin O, Uzunoglu Y, Kahyaoglu Z, Dilek ON: Topical steroids are effective in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *World J Surg* 2015; 39: 2718–23.
- e56. Akbulut S, Arıkanoglu Z, Senol A, et al.: Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1189–95.

KASUISTIK

Granulomatöse Mastitis

Die 28-jährige Patientin stellte sich wegen eines derben 8 cm großen Tastbefundes der rechten Mamma vor. Anamnestisch war eine Spontangeburt vor einem Jahr vorausgegangen, die Patientin hatte bis vor vier Monaten gestillt. Ein Behandlungsversuch mit Clindamycin 3×600 mg p.o. über zehn Tage war frustan verlaufen. Bei der Inspektion und Palpation zeigte sich die gesamte rechte Mamma derb induriert, kraniomedial periareolär fand sich eine Hautrötung (*eAbbildung*). Sonografisch war ein unregelmäßig begrenzter inhomogener überwiegend echoarmer Herdbefund von 8×6 cm nachweisbar. In den Laborparametern war eine geringe Leukozytose mit Linksverschiebung und ein leicht erhöhtes CRP auffällig, der Prolaktinspiegel war normwertig. Zum Ausschluss eines diffus wachsenden Mammakarzinoms erfolgte die sonografisch gestützte Stanzbiopsie. Histologisch ergab sich das Bild einer floriden chronischen granulomatösen und eitrig fortdauernden, kleinherdig abszedierenden Mastitis mit Nachweis von mehrkernigen Riesenzellen, teils vom Langhantyp. In der klinischen Verlaufskontrolle 14 Tage nach Beginn einer hochdosierten systemischen Glukokortikoidtherapie mit Prednisolon 40 mg/d war der Tastbefund der rechten Mamma deutlich regredient. Im Bereich der Hautrötung perimamillär zeigte sich ein fluktuierender Tastbefund von 2 cm, sonografisch einer Abszedierung entsprechend. Nach weiterer 14-tägiger Gabe von Prednisolon 40 mg/d erfolgte bei persistierender Rötung und Tastbefund rechts perimamillär die Abszessinzision in Lokalanästhesie. Die Prednisolontherapie wurde über weitere vier Wochen in einer Dosierung von 30 mg/d fortgesetzt. Acht Wochen nach Beginn der Glukokortikoidtherapie fand sich nur noch eine geringe Induration der rechten Mamma, die Rötung perimamillär war deutlich abgeblasst. Es folgte die schrittweise Dosisreduktion von Prednisolon jeweils über 1–2 Wochen mit Kontrolle des Lokalbefundes alle vier Wochen. Nach 18 Wochen wurde die Prednisolontherapie beendet. Die weiteren Kontrollen nach 6 und 12 Monaten ergaben einen klinisch und sonografisch unauffälligen Befund.



eAbbildung: 28-jährige Patientin mit 8 cm großem dolentem Tastbefund der rechten Mamma

Klinischer Befund: Hautrötung rechts perimamillär bei 1 Uhr mit derbem Knoten von 2 cm, gesamte Mamma induriert, Lymphknotenschwellung rechts. Bei 10 Uhr ist die Einstichstelle der minimalinvasiven Biopsie sichtbar.

Histologie: granulomatöse Mastitis