

5 Diskussion

Die vielfältige klinische Symptomatik neoplastischer Brusterkrankungen wird derzeit radiologisch bildgebend objektiviert. Hierbei werden Mammographie, Galaktographie und die Magnetresonanzmammographie (MRM) mit unterschiedlichem Erfolg zur Unterscheidung gutartiger Neoplasien wie Papillomen und bösartigen intraduktalen oder invasiven Tumoren eingesetzt. Allerdings erlauben diese Untersuchungstechniken nur eine indirekte Visualisierung des Brustgewebes, was häufig problematisch für eine genaue Bewertung der zugrunde liegenden Pathologie und damit für die Festlegung einer optimalen Therapie ist. Für die endoskopische Evaluation von brustassoziierten Neoplasien wurde als neue Methode die Duktoskopie entwickelt. In der folgenden Diskussion soll deren klinische Anwendung zur Diagnostik intraduktal wachsender Neoplasien bei Patientinnen mit Mammakarzinom und bei Patientinnen mit Mamillensekretion kritisch betrachtet werden. Darüber hinaus soll der Bezug zur etablierten radiologischen Diagnostik hergestellt werden.

5.1 Duktoskopie bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Intraduktale Karzinome sowie intraduktal wachsende Anteile invasiver Karzinome stellen ein erhebliches Problem für die chirurgische Therapie des Mammakarzinoms dar. Häufig sind sie präoperativ bildgebend nicht nachweisbar und können weit über die durch Mammographie festgestellten Mikrokalzifikationen hinaus intraduktal expandieren. Problematisch ist hierbei das Auftreten ipsilateraler Brustkrebsrezidive, deren Inzidenz bei bis zu 25% nach 10 Jahren liegt (Costa 2004). Da solche Lokalrezidive prognostisch wichtig für den Krankheitsverlauf sind, ist eine exakte präoperative bildgebende Diagnostik erforderlich, um bei der Therapie des Primärtumors die intraduktale und invasive Tumorexpansion möglichst genau bestimmen zu können.

Eine direkte prä- oder intraoperative endoskopische Darstellung solcher intraduktalen Prolifere (Duktoskopie), welche durch die präoperative radiologische Bildgebung nicht nachweisbar sind, könnte bei der Einschätzung der Tumorausbreitung und damit bei der Festlegung des optimalen Operationsmodus helfen. Moderne Duktoskope mit Durchmessern zwischen 0,5 und 1,2mm ermöglichen hierbei mit einer 60-fachen Bildvergrößerung die Erfassung kleinster intraduktaler Läsionen. Zudem können durch

die Duktoskopie zusätzlich zu präoperativer Mammographie oder Galaktographie bildgebend okkulte intraduktale Befunde erhoben werden, deren Bewertung einen wesentlichen Einfluss auf die chirurgische Therapieplanung haben kann (Hünerbein 2003).

Bisher wurde der Einsatz der Duktoskopie bei der intraoperativen Lokalisation von Mammarkarzinomen in nur einer Studie untersucht (Dooley 2003). Die diagnostische Bedeutung der intraoperativen Duktoskopie für die Beurteilung der Ausbreitung intraduktaler Neoplasien wurde dabei jedoch noch nicht evaluiert. Ziel der vorliegenden Studie war daher die Evaluation des Nutzens der intraoperativen Duktoskopie für die Identifikation okkulten intraduktaler Neoplasien bei Patientinnen mit Brustkrebs. Zudem wurde ein Vergleich von Duktoskopie und etablierter Röntgendiagnostik bei der Detektion von intraduktal wachsenden Tumoren nach unserem Erkenntnisstand bisher nicht vorgenommen.

5.1.1 Makroskopie

Unserer Erfahrung nach ist die Duktoskopie bei der Mehrheit der Frauen auch ohne Mamillensekretion erfolgreich durchführbar. Im Gegensatz zu anderen Studien (Dooley 2004) wurden in unserer Studie keine sezernierenden Milchgänge durch Brustmassage identifiziert um möglicherweise mechanisch alterierte Gangsysteme mit artifiziellen intraduktalen Läsionen zu vermeiden. Trotzdem konnte durch eine modifizierte Seldingertechnik mit einem speziellen Führungsdraht eine Kanülationsrate von über 90% erreicht werden. Je nach Patientenkollektiv und Wertung der Sondierungstiefe schwanken die Angaben in der Literatur diesbezüglich zwischen 63% und 100% (Kothari 2006, Beechey-Newman 2005, Kim 2004, Dooley 2003). Mamillensekretion erleichtert dabei die Sondierung durch Distension der Milchgänge und führt auch unserer Erfahrung nach zu einer mindestens äquivalenten Erfolgsrate. Dietz et al (Dietz 2000) konnten eine bessere Sondierung weiter proximal als distal gelegener Gangabschnitte nachweisen (81% vs. 52%). Allerdings wurde hier ein mit 1,2mm noch relativ großes Duktoskop verwendet. Unsere Untersuchungen zeigen, dass neben einem geringer durchmessenden Duktoskop auch die Dauer der Expertise ausschlaggebend für eine unproblematische Sondierung weiter distal lokalisierter Gangabschnitte ist.

Die endoskopische Darstellung mammärer Gangsysteme wurde in einigen Studien deskriptiv untersucht. In unserer Studie stellten sich intraduktale Anomalien als drei Läsionstypen dar (rötliche Flecken, duktale Gangobstruktionen oder Mikrokalzifikationen), welche mit dem histologischen Nachweis intraluminal proliferativer Erkrankungen korrelierten. Durch Duktoskopie konnten bei den 54 Patientinnen mit der präoperativen Diagnose Brustkrebs zusätzliche intraduktale Läsionen bei 46% der Patientinnen identifiziert werden. Wir konnten darüber hinaus eine enge Korrelation zwischen der Anwesenheit der oben genannten Läsionstypen und dem Nachweis einer extensiven intraduktalen Komponente aufzeigen. Pathologische Duktoskopiebefunde wurden hier bei 79% der Patientinnen mit histopathologisch gesicherter extensiver intraduktaler Komponente im Operationsresektat diagnostiziert. Patientinnen mit unauffälligem duktoskopischem Befund zeigten hingegen ein signifikant geringeres Risiko ($p=0.001$) für eine extensive intraduktale Komponente (18%). Dagegen konnte Duktoskopie bei Patientinnen mit kleiner intraduktaler Tumorkomponente präoperativ in nur knapp 30% der Fälle das intraduktale Tumorwachstum visualisieren. Dies lässt schließen, dass die Duktoskopie intraduktale Anomalien insbesondere bei Patientinnen mit ausgedehnter multifokaler Erkrankung oder extensiver intraduktaler Komponente ausreichend sensitiv darstellen kann. Gerade diese histologischen Entitäten sind jedoch insbesondere bei jüngeren Frauen prognostisch wichtig für die Prädiktion eines späteren Karzinomrezidivs (Kaufman 2005, Freedman 2002). Studien haben gezeigt, dass dies bei der brusterhaltenden chirurgischen Therapie auf einer höheren Inzidenz tumorpositiver Resektionsränder EIC-positiver OP-Resektate beruht, welche in 20% bis 30% dieser Patientinnen nachweisbar sind und Nachresektionen meist in Form einer Mastektomie erforderlich machen (Chagpar 2004, Smitt 2003, Moore 2001, Henry-Tillmann 2000, Sinn 1998).

Die Duktoskopie könnte in diesem Zusammenhang durch die Darstellung solcher intraduktal wachsenden Tumoranteile hilfreich für die Festlegung des Resektionsausmaßes sein, um solche Nachresektionen zu vermeiden. Die Ergebnisse unserer Studie weisen hierbei auf einen Zusammenhang zwischen einer duktoskopisch pathologischen Gangmorphologie, der Anwesenheit von EIC und dem Risiko positiver Resektionsränder hin. Hierbei wurde histologisch bei 44% der Patientinnen mit einer pathologischen Duktoskopie im Operationsresektat eine R1-Situation verifiziert, während dies bei nur 14% der Patientinnen mit einer unauffälligen Duktoskopie der Fall war.

Dieser Unterschied war statistisch als signifikant einzustufen ($p=0.031$). Im klinischen Routineeinsatz könnte die prä- oder intraoperative Duktoskopie damit die diagnostische und therapeutische Sicherheit bei der Bestimmung der optimalen Resektionsfeldgröße verbessern und somit hilfreich bei der Wahl des optimalen Operationsmodus sein. In dieser Studie hatte Duktoskopie dabei keinen Einfluss auf die Art der durchgeführten Operation, da diese Studie zur Beurteilung der intraoperativen Durchführbarkeit zur Erfassung intraduktaler Neoplasien entwickelt wurde. Während der Nachbeobachtungsphase unserer Studie trat bei einer von 20 chirurgisch brusterhaltend therapierten Patientinnen mit einer pathologischen Duktoskopie ein ipsilaterales Lokalrezidiv eines high-grade DCIS im Bereich der Indexläsion trotz postoperativer Radiotherapie auf. Die Berücksichtigung der initial pathologischen Duktoskopie dieser Patientin hätte hier durch die Wahl eines ausgedehnteren Resektionsfeldes ein Lokalrezidiv wahrscheinlich verhindern können.

Untersuchungen anderer Autoren unterstützen diese Ergebnisse (Dooley 2003). In dieser Studie konnte das Duktoskop bei 146 von 150 Patientinnen (97%) mit einer präoperativen Diagnose von AH, DCIS oder invasivem Karzinom bis auf 1cm an die Zielläsion herangeführt werden. Es wurden bei 41% der Patientinnen intraduktale Pathologien außerhalb der angenommenen Resektionsgrenzen identifiziert. Auf Grund dessen wurden bei diesen Patientinnen ausgedehntere Resektionen durchgeführt, was die Rate positiver Resektionsränder von 23% auf 5% senken konnte. Allerdings nimmt die Rate an R1-Resektionen kausal bei der Wahl eines größeren Resektionsfeldes ab. Somit lässt sich nicht sagen, inwieweit die Resektionsgrenzen hierbei adäquat gewählt wurden, da es keine Darstellung der tumorfreien Resektionsrandbreite gab. Unsere und diese Daten legen jedoch nahe, dass Duktoskopie ausgedehnte kanzeröse und präkanzeröse Veränderungen besser nachweisen könnte als eine präoperative Mammographie.

Demgegenüber publizierten Kim et al (Kim 2004) konträre Ergebnisse. In dieser Studie war bei 10 von 15 Patientinnen mit intraoperativ duktoskopisch nachgewiesenen Anomalien kein zusätzlicher diagnostischer Gewinn durch Duktoskopie auf Grund intratumoraler Lokalisation oder Lokalisation innerhalb der Standardresektionsgrenzen nachweisbar.

Zukünftig könnte eine intraoperative histopathologische Untersuchung bei Patientinnen mit positiver Duktoskopie zur Festlegung der optimalen Resektionsfeldgröße durchgeführt werden. In der aktuellen Studie lag die duktoskopische Auffälligkeitsrate bei 46%. Eine Selektion der Patientinnen nach individuellen Risikofaktoren wie positive Familienanamnese, vorangegangene Brustbiopsie, Nulliparität und BRCA1- oder BRCA2-Genmutationen (Claus 2005, Trentham-Dietz 2000) könnte die Wertigkeit der Duktoskopie bei der Diagnostik intraduktaler Erkrankungen jedoch noch steigern.

Alternativ zur Duktoskopie beschreiben einige Institutionen eine spezielle Präparationszytologie und intraoperative Schnellschnittbeurteilung als sensitive Methode um die Zahl an Reoperationen zu senken (Chagpar 2003, Klimberg 1998). Von einigen Untersuchern wurde eine präoperative oder intraoperative Sonographie zur Bestimmung der Tumorausdehnung eingesetzt (Vargas 2004, Moore 2001). Auf Grund der untersucherabhängigen Erfolgsrate hat sich diese Methode bisher jedoch nicht durchsetzen können.

5.1.2 Vergleich von Duktoskopie und Bildgebung

Für die klinische Bewertung der Duktoskopie ist deren Vergleich mit der etablierten bildgebenden Diagnostik von ausgedehnt intraduktal wachsenden Neoplasien von Bedeutung. In unseren Untersuchungen wurde mammographisch bei 67% der Patientinnen mit fortgeschrittener intraduktaler Erkrankung der Verdacht auf ein intraduktales Wachstum geäußert. Dies ist vergleichbar mit Ergebnissen anderer Untersucher (60-65%) (Satake 2000, Mallek 1994, Stomper 1992). Duktoskopie war mit ca. 80% diesbezüglich etwas sensitiver bei der Darstellung eines ausgedehnten intraduktalen Wachstums. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, was sich möglicherweise auf die zum Zeitpunkt der Auswertung relativ geringe Patientenzahl zurückführen lässt. Andere Untersuchungen konnten zeigen, dass Mammographie Tumoren mit EIC auch wesentlich häufiger identifizieren kann (Berg 2004). Allerdings wurde in der gleichen Studie die Extension des intraduktalen Tumoranteils mammographisch in bis zu 39% um mehr als 2cm unterschätzt. Bei diesen Patientinnen muss bei einer chirurgisch brusterhaltenden Therapie konsekutiv vermehrt mit tumorpositiven Resektionsrändern mit weiteren erforderlichen Nachresektionen gerechnet werden.

Als wesentlicher Einflussfaktor auf die Sensitivität der Mammographie muss dabei die Brustparenchymdichte in Betracht gezogen werden. Während deren Sensitivität bei transparentem fettinvolutiertem Brustparenchym mit ca. 60-90% angegeben wird, liegt sie bei Frauen mit sehr dichtem fibroglandulären Brustparenchym bei ca. 30-50% (Berg 2004, Kolb 2002, Mandelson 2000, Kerlikowske 1996, Burhenne 1994, Robertson 1993). Dabei erweist sich insbesondere bei jüngeren Frauen mit dichterem Brustdrüsengewebe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines invasiven Tumors als problematisch (Habel 2004, Berg 2004, Carney 2003). Die Duktoskopie könnte gerade bei diesen Patientinnen bedeutsam für die sensitive Erfassung intraduktal proliferierender Karzinome sein. In unserer Studie zeigte sich die Duktoskopie bei solchen Frauen, wenn auch statistisch nicht signifikant, sensitiver als Mammographie (67% vs. 50%) bei der Erfassung intraduktaler Tumoranteile. Dies beruht wahrscheinlich auf den durch die Ausprägung des interstitiellen Bindegewebes bedingten Kontrastverlusten zwischen duktalem und interstitiellem Gewebeanteil im mammographischen Summationsbild. Duktoskopie unterliegt diesem Einfluss geringfügiger, da das Gangsystem direkt inspiziert wird. Durch die Kombination beider Untersuchungsmethoden ließ sich die Sensitivität für die Identifikation von Patientinnen mit EIC auf 92% steigern.

Anders als Mammographie und Duktoskopie zeigte die MRM, obwohl hochsensitiv bei der Lokalisation von Tumoren (95%), Limitationen bei der sensitiven Erfassung eines extensiven intraduktalen Tumorwachstums (35%). Duktoskopie konnte bei Patientinnen mit EIC in diesem Zusammenhang bei acht Patientinnen ohne MR-mammographischen Nachweis das intraduktale Wachstum darstellen, während dies durch MRM nur bei einer Patientin mit normaler Duktoskopie möglich war. Durch die Kombination beider Untersuchungsmethoden konnte im Vergleich zu Duktoskopie keine wesentlich verbesserte Detektionsrate extensiv intraduktaler Komponenten erreicht werden (79% vs. 82%). Berg et al publizierten konträre Daten, denen nach MRM die Tumorextension akkurater einschätzen konnte als Mammographie (Berg 2004). In dieser Studie konnte die intraduktale Ausdehnung bei 32% der Tumoren mit EIC nur durch MR-Mammographie diagnostiziert werden. Des Weiteren konnten 89% intraduktaler Karzinome durch die MRM als solche erfasst werden. Andere Untersucher konnten diesbezüglich ebenfalls höhere Sensitivitäten nachweisen, deren Angaben jedoch zwischen 40% und 80% schwanken (Sundararajan 2006, Bluemke 2004, Hata 2004, Kuhl 2000, Mumtaz 1997). Die Ergebnisdivergenzen lassen sich mit unterschiedlichen technischen

Vorraussetzungen insbesondere bei Magnetfeldstärke, zeitlicher Auflösung (Schnittgeschwindigkeit) und Schnittdicke erklären. Zudem ist die differenzierte Detektion morphologisch für das Wachstum intraduktaler Tumoranteile wichtiger Mikrokalzifikationen eingeschränkt (Kuhl 2000). Letztendlich müssen auch, im Vergleich zu unserer Studie, unterschiedlich differenzierte diagnostische Kriterien mit divergenter Bewertung der für intraduktale Karzinome in bis zu 40% unspezifischen Kontrastmittelkinetik in Betracht gezogen werden (Kuhl 2000).

Zukünftig könnte die Anwendung neu entwickelter MRM-Geräte mit einer höheren Magnetfeldstärke von drei Tesla durch eine höhere Auflösung die Diagnostik von intraduktalen Neoplasien verbessern (Kuhl 2006). Als eine sehr innovative Methode ist die Positronen-Emissions-Mammographie in der Lage in über 90% intraduktale Karzinome hochsensitiv nachzuweisen (Weinberg 2005). Hierbei stellen sich jedoch insbesondere die noch immer hohen Untersuchungskosten als problematisch dar.

Unsere Daten weisen darauf hin, dass eine intraoperative Duktoskopie anders nicht darstellbare extensive intraduktale Neoplasien bei einigen Patientinnen nachweisen kann, welche ein erhöhtes Risiko für eine R1-Resektion darstellen. In Kombination mit Mammographie stellt sich die Duktoskopie bei der Mehrzahl der Patientinnen als hilfreich bei der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik dar. Intraoperativ erscheint sie besonders nützlich bei Patientinnen mit mammographisch suspekten Mikrokalzifikaten oder bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für intraduktale Karzinome sowie bei Frauen mit dichtem Brustparenchym.

5.2 Duktoskopie bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion

Klinische Symptomatik sowie Sonographie und Mammographie können häufig keine ausreichend sichere Aussage über die zugrunde liegende Pathologie bei Frauen mit pathologischer Mamillensekretion machen. Als Ursache lassen sich in 35-70% der Fälle intraduktale Papillome nachweisen (Dietz 2002, Florio 1999, Paterok 1993). Wichtige Informationen über deren Anzahl, Lokalisation und Verteilung kann hier die Galaktographie liefern. Nachteil dieser Methode ist jedoch unter anderem eine fehlende Möglichkeit zur Gewinnung von Gewebeproben für eine histologische Differenzierung.

Obwohl die transkutane stereotaktische Vakuumbiopsie zur Evaluation papillärer Läsionen eingesetzt wurde, stellt die chirurgische Gangexzision noch immer die Methode der Wahl zur Gewinnung histologischer Proben für eine repräsentative Diagnosestellung und Einschätzung der Dignität dar (Dawes 1998). Bei einem geringen, aber nicht zu vernachlässigenden Risiko einer malignen Entartung von Papillomen wird diese diagnostische Exzision für papilläre Läsionen der Brust auf Grund häufig divergenter radiologischer und stanzbiologisch histologischer Befunde empfohlen (Renshaw 2004, Jacobs 2002). Dies wird kontrovers diskutiert, da es eine Belastung insbesondere jener Patientinnen darstellt, die auf Grund einer benignen Diagnose mit keinem oder geringen Entartungsrisiko nach chirurgischer Exzision nicht oder unverhältnismäßig wenig vom diagnostischen Aufwand profitieren. Andererseits ist sie notwendig um auch bei diesen Patientinnen die Möglichkeit einer atypischen Läsion, eines papillären intraduktalen oder sogar invasiven Karzinoms auszuschließen.

5.2.1 Vergleich von Duktoskopie und Galaktographie

Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Duktoskopie solche intraduktalen Läsionen bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion sensitiv erfassen kann (Matsunaga 2001, Yamamoto 2001). In einer vergleichenden Studie mit 119 Patientinnen wurde eine höhere präoperative Nachweisrate für die Duktoskopie als für die Galaktographie aufgezeigt (90% vs. 76%). Die Duktoskopie wurde hierbei zur visuellen intraoperativen Darstellung bei diagnostischen Gangexzisionen mit einer hohen Lokalisationsrate von 88% eingesetzt (Dietz 2002).

Unserer Erfahrung nach ist die Sensitivität von Duktoskopie und Galaktographie bei der Erfassung intraduktaler Läsionen vergleichbar (93% vs. 86%). In einigen Fällen wichen die Ergebnisse beider Methoden von einander ab. Hier konnte mittels duktoskopischer Biopsie eine korrekte Diagnose bei fünf Patientinnen mit unklarer oder fehlgeschlagener Galaktographie gestellt werden. Andererseits konnte die Galaktographie bei zwei Patientinnen mit unauffälliger Duktoskopie weiter distal gelegene Neoplasien korrekt darstellen. Eine unauffällige Duktoskopie kann also distal gelegene Proliferate keinesfalls ausschließen. Obgleich Galaktographie die meisten intraduktalen Läsionen erfassen kann, ist eine spezifische histologische Diagnose jedoch nicht möglich. Des Weiteren kann die Duktoskopie im Gegensatz zur Galaktographie bei der intraopera-

tiven Echtzeitbeurteilung im Rahmen chirurgischer Gangexzisionen eingesetzt werden. Dies kann hilfreich bei der Resektion intraduktaler Gewächse sein. In einer Gruppe von 117 Frauen konnten in Resektaten mit Duktoskopie geführter Exzision mehr duktale Neoplasien als mit konventionell durchgeführter Resektion nachgewiesen werden (18,6% vs. 8,5%) (Moncrief 2005). Obwohl die visuelle Darstellung luminaler Anomalien mit der Prävalenz proliferativer Erkrankungen korrelierte, war eine Dignitätseinstufung allein basierend auf endoskopischen Darstellungen nicht möglich. Von den 49 duktoskopisch als Papillom identifizierten Tumoren zeigten 17% histologisch ernsthaftere Neoplasien.

Die Duktallavage kann den diagnostischen Stellenwert der Duktoskopie verbessern. Sie unterliegt jedoch einer ähnlichen Problematik wie andere zytologische Methoden. Neben untersucherabhängigen Interpretationsdivergenzen bei der zytomorphologischen Charakterisierung erweisen sich hierbei insbesondere eine geringe Zellularität der Proben sowie eine geringe Sensitivität von 50-60% als nachteilig (Khan 2004, Sauter 2004, Sharma 2004, Yamamoto 2001, Wrensch 2001).

5.2.2 Intraduktale Vakuumbiopsie

Eine Methode zur direkten endoskopischen Biopsieentnahme könnte hierbei einen signifikanten Einfluss auf das Management von pathologischer Mamillensekretion und intraduktalen Neoplasien haben (Sauter 2004, Fabian 2004). Eine frühere Untersuchung konnte bereits die Anwendung einer Methode für solch eine intraduktale Biopsieentnahme demonstrieren (Shen 2001). In dieser Studie konnten in zwei von acht Fällen diagnostisch verwertbare Gewebeproben aus einer duktoskopisch suspekten Zielläsion gewonnen werden, welche maligne Zellen ergaben. Mehrere Faktoren könnten die geringe Erfolgsrate in dieser Studie erklären. Die bei dieser Methode fehlende optische Kontrolle könnte bei der Probenentnahme zur Dislokation der Führungskanüle geführt haben. Darüber hinaus kann methodenbedingt durch aufgetretene Epitheldefekte bei der Probenentnahme die diagnostische Verwertbarkeit der erzielten Gewebeproben beeinträchtigt worden sein.

Wir entwickelten daher eine Biopsietechnik, welche eine präzise Biopsieentnahme aus intraduktalen Läsionen unter direkter visueller Kontrolle mittels Duktoskop erlaubt (Hünerbein 2004). Hierbei wird das Duktoskop durch eine spezielle Nadel mit einem

endständigen lateral sitzenden Biopsiefenster eingeführt. Die Kanten dieses Biopsiefensters sind lateral angeschliffen um exophytisch in das Ganglumen vorwachsende Läsionen unter Vakuumapplikation abtrennen zu können. Der äußere Durchmesser der Nadel ist mit 0,9mm mit dem Instrumentarium anderer Untersucher vergleichbar (Kim 2004, Dooley 2002). Hierdurch konnte eine Kanülationsrate von 93% bei Frauen mit pathologischer Mamillensekretion erreicht werden. Intraduktale Läsionen waren bei ca. 80% der Patientinnen nachweisbar von denen bei 97% erfolgreich duktoskopisch eine Biopsie durchgeführt werden konnte. Diese zeigte bei den meisten Frauen benigne Papillome (81%), in zwei Fällen jedoch auch ein DCIS und in zwei Fällen ein invasiv duktales Karzinom. Die Diagnose konnte in allen Fällen durch die histopathologische Untersuchung des Operationsresektates bestätigt werden. Der Anteil invasiver und nichtinvasiver Läsionen diagnostiziert durch duktoskopische Biopsie ist mit 14% vergleichbar mit Ergebnissen anderer Untersucher (Matsunaga 2004). In dieser Studie wird ebenfalls über vielversprechende Ergebnisse duktoskopischer Biopsie bei Frauen mit Mamillensekretion und papillomatösen Läsionen berichtet. Hierbei konnten in ca. 90% der Fälle diagnostisch verwertbares Zellmaterial gewonnen werden. Von den 70 Patientinnen mit benignen Läsionen, welche über drei Jahre nachbeobachtet wurden, sistierte die Mamillensekretion bei 36 Patientinnen nach intraduktaler Biopsie. Es wurde geschlussfolgert, dass duktoskopische Gewebeablation einen therapeutischen Effekt bei Patientinnen mit solitären, benignen Papillomen haben kann. Diese und unsere Daten zeigen, dass Duktoskopie papilläre Läsionen bei einer Vielzahl von Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion identifizieren, durch Biopsie charakterisieren und teilweise therapeutisch effektiv behandeln kann. Allerdings erwies sich die Probenentnahme aus superfiziellen Läsionen als schwieriger als aus papillär exophytisch wachsenden Läsionen. Diese Problematik könnte zukünftig durch die Herstellung professioneller Biopsienadeln mit Spezialschliff gelöst werden. Dabei waren eigener Erfahrung nach Größe und Qualität der Biopsiepartikel mit ca. 1mm ausreichend adäquat für eine histopathologische Untersuchung und Immunhistochemie papillärer Läsionen. Das prämaligne Potential solcher Läsionen wurde vielfach diskutiert, wobei die meisten Kliniker unkomplizierten Papillomen keine Bedeutung in dieser Hinsicht beimessen. Allerdings liegt das Entartungsrisiko für Papillome mit atypischer Hyperplasie um ein 4-faches höher als für Papillomträger ohne atypische Hyperplasie (Page 1996). Eine präoperative Diagnose atypischer Papillome sollte aus diesem Grund

ebenso chirurgisch therapiert werden. Auf der anderen Seite muss betont werden, dass eine negative Duktoskopie die Präsenz intraduktaler Gewächse nicht ausschließen kann, so dass im Zweifelsfall eine weiterführende Diagnostik mittels etablierter Untersuchungstechniken wie Mammographie und MRM anzustreben ist.

5.3 Methodenkritik

Im Gegensatz zu Mammographie und MR-Mammographie ist es nicht möglich mittels Duktoskopie das gesamte Gangsystem der Brust zu inspizieren. In bisherigen Studien konnten dabei durchschnittlich ein bis drei von 13 bis 18 mamillären Milchgängen der untersuchten Brust identifiziert und erfolgreich sondiert werden (Moncrief 2005, Badve 2003, Love 1996). Möglicherweise wurden bei unseren Untersuchungen intraduktale Pathologien in nicht untersuchten Milchgängen bei einigen Patientinnen übersehen, da nicht versucht wurde alle Milchgänge zu identifizieren, sondern zielorientiert ein bis drei Gänge im Quadrantenbereich der Indexläsion. Andere Untersuchungen zeigen, dass es hierfür innerhalb des Brustparenchyms drei unterschiedlich gut endoskopierbare Gangsystempopulationen gibt, von denen jedoch nur sechs an der Mamille mündende Milchgänge insgesamt 75% der Brust drainieren (Going 2004). Diesbezüglich lässt sich vermuten, dass die Anzahl falsch negativer Befunde durch nicht untersuchte Brustdrüsengänge vergleichsweise gering sein müsste. Allerdings sind in den nicht duktoskopierbaren Gangsystemen intraduktale Neoplasien nicht auszuschließen. Dementsprechend sollte die Duktoskopie auch im Hinblick auf die Invasivität der Methode in diesem Zusammenhang bei ausgewählten Patientinnen für eine gezielte präoperative Ausbreitungsdiagnostik im Bereich bereits bildgebend verifizierter Herdbefunde eingesetzt werden.

Dagegen können auch intraduktale Läsionen untersuchter Gangsysteme, welche gangsystematisch weiter distal oder im Bereich der terminalen duktulobulären Einheit liegen ebenso übersehen werden, insbesondere wenn bei ausgedehnter Erkrankung des Gangsystems weiter proximal gelegene Proliferate oder narbige Stenosierungen die Passage des Duktoskops behindern. Dies kann konsekutiv zu einer Unterschätzung der intraduktalen Tumorausbreitung führen, weshalb im Zweifelsfall bei diesen Patientinnen eine chirurgische Gangexzision durchgeführt werden sollte.

Methodenbedingt können durch die initiale Milchgangsbougierung und Aufdehnung des Gangsystems durch Luftinsufflation sowie die forcierte Passage obstruierender Proliferate Gangperforationen auftreten, welche nachfolgende Röntgenuntersuchungen beeinträchtigen können. Im Einzelnen wären hierbei Kontrastmittelaustritte im Rahmen einer Galaktographie sowie emphysematöse Luftansammlungen in den periduktalen Gangbereichen zu nennen. Die Perforationsrate war in dieser Studie allerdings mit 6% der Patientinnen sehr niedrig und lag im Komplikationsbereich anderer Untersucher (12-16%) (Kothari 2006, Moncrief 2005). Diesbezüglich könnte man die Duktoskopie zur Ergänzung der Röntgendiagnostik ans Ende der Diagnostik stellen, um Interferenzen zu vermeiden. Zudem wird in Zukunft durch die Entwicklung noch kleinerer Mikroendoskope die Perforationsgefahr weiter minimiert werden können. Darüber hinaus stellen solche Perforationen nach eigener Erfahrung nach keine Einschränkung für die Patientinnen dar. Keine der Patientinnen klagte während des Nachbeobachtungszeitraums sowie unmittelbar postinterventionell über Schmerzen, blutige Sekretion oder Ähnliches im Bereich der untersuchten Brust.

Die Studie wurde als Durchführbarkeitsstudie angelegt, in deren Verlauf sich spezielle Fragestellungen ergaben, für die teilweise nur eine begrenzte Anzahl an Patientinnen in die Auswertung integriert werden konnten. Diesbezüglich müssen die statistischen Ergebnisse und ihre Signifikanzen differenziert in Bezug auf die Patientenzahl betrachtet werden. Diese Studie konnte jedoch die tendenziell im Vergleich zur radiologischen Bildgebung sensitivere Detektion intraduktaler Neoplasien aufzeigen. Auf Grundlage der vorliegenden Daten lassen sich mittels einer Fallzahlschätzung die für einen klinisch belastbaren Vergleich erforderlichen Patientenzahlen bestimmen.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Duktoskopie stellt eine routinemäßig einsetzbare nützliche Ergänzung zur radiologischen Diagnostik intraduktaler Neoplasien dar. Hierbei ist sie insbesondere bei der Diagnostik von ausgedehnt intraduktal wachsenden Neoplasien hilfreich und ermöglicht dabei in vielen Fällen durch eine intraduktale Biopsieentnahme eine schnelle histologische Diagnose. Dies könnte bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion die präoperative Evaluation und Therapiewahl weiter verbessern. Bei selektierten Risikopatientinnen mit familiärer Belastung, BRCA1&2-Mutationen oder Zweitkarzinom

der Brust könnte die Duktoskopie eine sinnvolle Ergänzung bei der Behandlung solcher Patientinnen darstellen. Zukünftig wären neben einer routinemäßig einsetzbaren Biopsiemöglichkeit für die histologische Sicherung auch interventionelle und therapeutisch wirksame Anwendungen wie die intraduktale Radiofrequenzablation oder Laserablation denkbar, welche chirurgische Gangexzisionen ersetzen könnten (Mokbel 2005, Hünerbein 2004). Eine präoperative molekulargenetische und immunhistochemische Diagnostik intraduktaler und invasiver Neoplasien könnte durch die minimalinvasive Gewebeentnahme einfacher und für den Patienten komfortabler gestaltet werden. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven im Rahmen klinisch randomisierter Studien sind hierbei notwendig um den Stellenwert der Duktoskopie bei der Diagnostik von intraduktalen und invasiven Neoplasien zu bestimmen.