

3. Einleitung

Seit dem 17. Jahrhundert haben sich sowohl im Verständnis der Erkrankung Brustkrebs als auch in dessen Behandlung grundlegende Veränderungen vollzogen. Damals stand man der Krankheit waffenlos gegenüber, die Therapie begann, wenn Symptome der fortgeschrittenen Krebserkrankungen wie Blutungen bei Exulzeration zum Eingreifen zwangen (Abbildung 1).

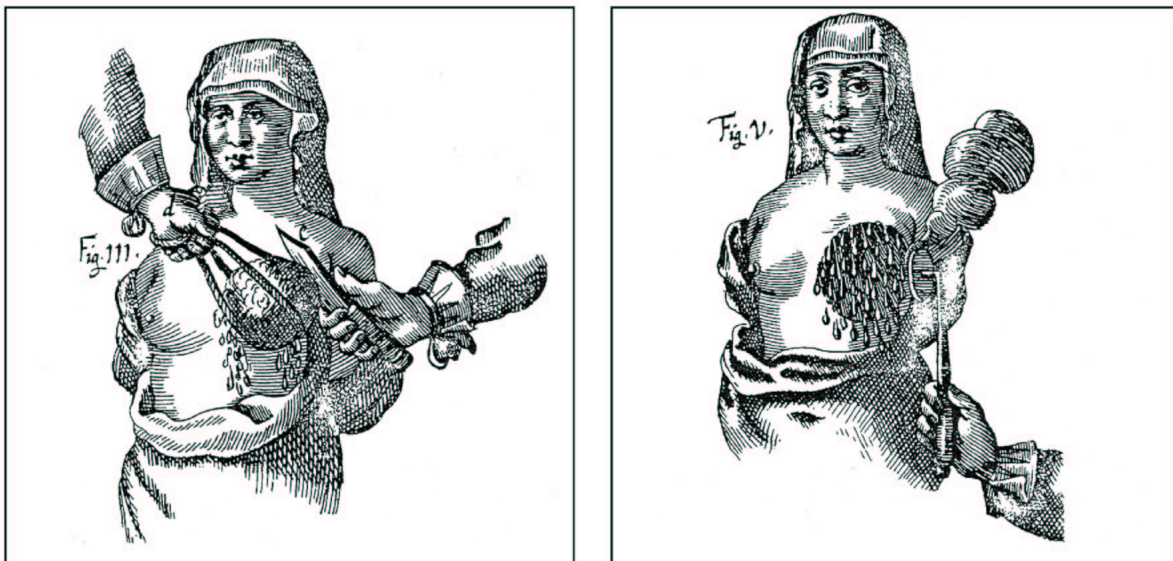


Abbildung 1: Mammaamputation wegen eines stark blutenden, exulzerierten Mammakarzinoms 1641. Nach dem Absetzen der mit Flachsfäden unterfahrenen linken Brust erfolgte die Blutstillung mittels Glüheisen Aus: Scultetus, Wund- Artzneyisches Zeug-Hauß, Frankfurt 1666[1]

Die moderne Medizin hat nicht nur verschiedene Operationsverfahren sondern auch andere Therapieoptionen zur Auswahl. Alle Bemühungen sind auf die Früherkennung gerichtet, da ein Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Überlebenschancen allgemein akzeptiert ist. Dennoch hat die Krankheit auch heute nicht ihren Schrecken verloren. Als häufigste Krebserkrankung der Frau betrifft sie etwa jede 10. Frau irgendwann während ihres Lebens, und auch hinsichtlich der Mortalität steht Brustkrebs in Deutschland und in anderen hochzivilisierten Ländern bei Frauen an erster Stelle. Das heißt, der Kampf ist noch nicht zu Ende,

Innovationen in der Therapie und eine verbesserte Früherkennung sind gefragt. Und: interdisziplinäre Teamarbeit beim Management der Erkrankung. Weitere Erfolge können nicht allein von den Operateuren, den Radiologen, Strahlentherapeuten, Onkologen oder Pathologen ausgehen, sondern nur von einer fachübergreifenden Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen.

Den Radiologen kommt die Hauptaufgabe bei der Früherkennung zu. In zunehmendem Maße findet jedoch auch die Abklärung der radiologisch erhobenen unklaren Befunde unter bildgebender Führung statt. Radiologische Befunde und die Ergebnisse der minimal-invasiven Diagnostik haben Einfluss auf Therapieentscheidungen, die im Team getroffen werden. In der vorliegenden Arbeit berichte ich als Radiologin über die Erfahrungen und Ergebnisse meiner Arbeit in einem interdisziplinären Brustzentrum. Stanzbiopsien an mehreren Lokalisationen der Mamma wurden zur Ausbreitungsdiagnostik der Erkrankung eingesetzt und in der präoperativen Therapieplanung verarbeitet. Verschiedene minimal-invasive Biopsieverfahren kamen zur Anwendung, die Vakuumbiopsie wurde als Diagnostikmethode für mammographisch nachgewiesene Mikroverkalkungen etabliert. Die interdisziplinäre Teamarbeit brachte für mich die Notwendigkeit und Möglichkeit der Einsicht in pathologische Grundlagen der Erkrankung, Prognosefaktoren und Therapieoptionen. So ist die vorliegende Arbeit keine rein radiologische, sie spiegelt einen interdisziplinären Ansatz in der Diagnostik und Therapieplanung der Erkrankung wider.

3.1. Das Mammakarzinom

3.1.1. Epidemiologie

Brustkrebs ist die häufigste bösartige Neubildung der Frau. Man geht davon aus, dass in Deutschland jährlich 46 000 Frauen neu erkranken [2] (Abbildung 2).

Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000

Männer n=200.018, Frauen n=194.662

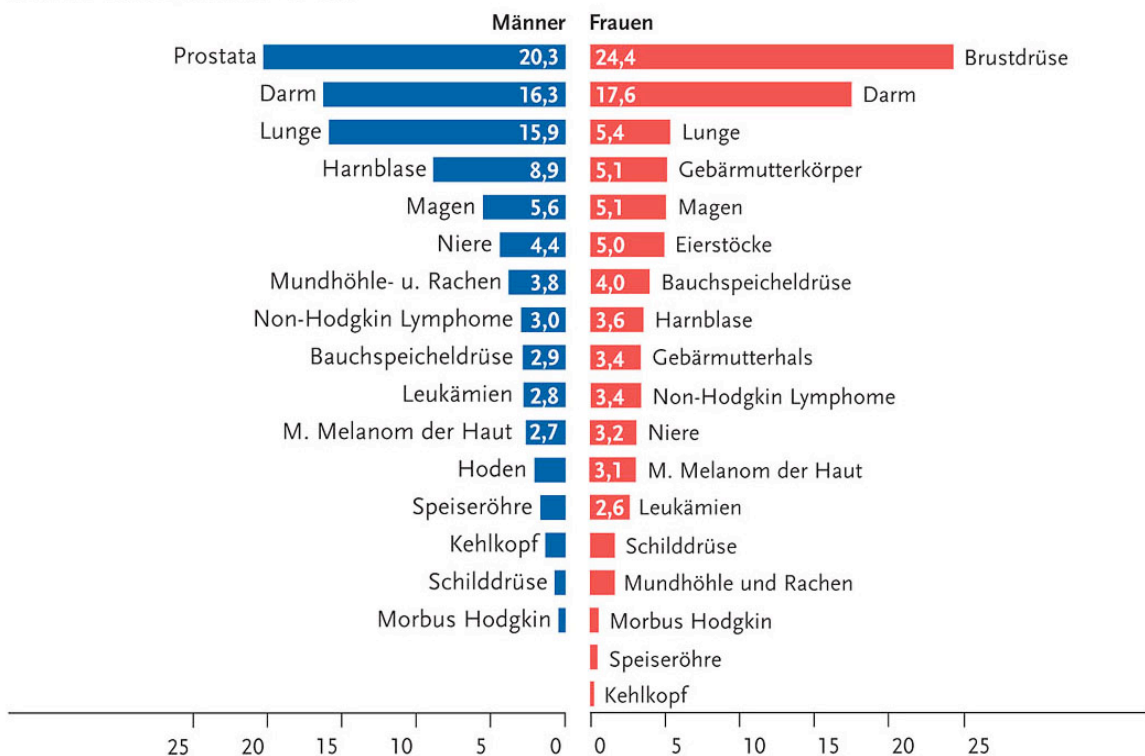


Abbildung 2: Häufigkeit der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000 [2]

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die in der zweiten Lebenshälfte häufiger auftritt (Abbildung 3), dennoch sind ca. 19 000 der Frauen mit Neuerkrankungen jünger als 60 Jahre. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, mehr als drei Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter an Krebs überhaupt.

Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2000
Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen

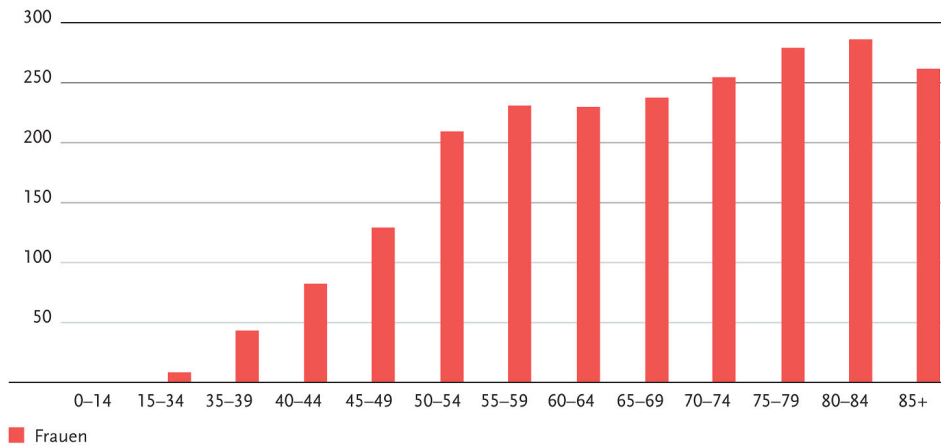


Abbildung 3: Brustkrebsinzidenz in Deutschland 2000 in den verschiedenen Altersgruppen [2]

Prozentualer Anteil an der Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2000

Männer n=108.835, Frauen n=100.349

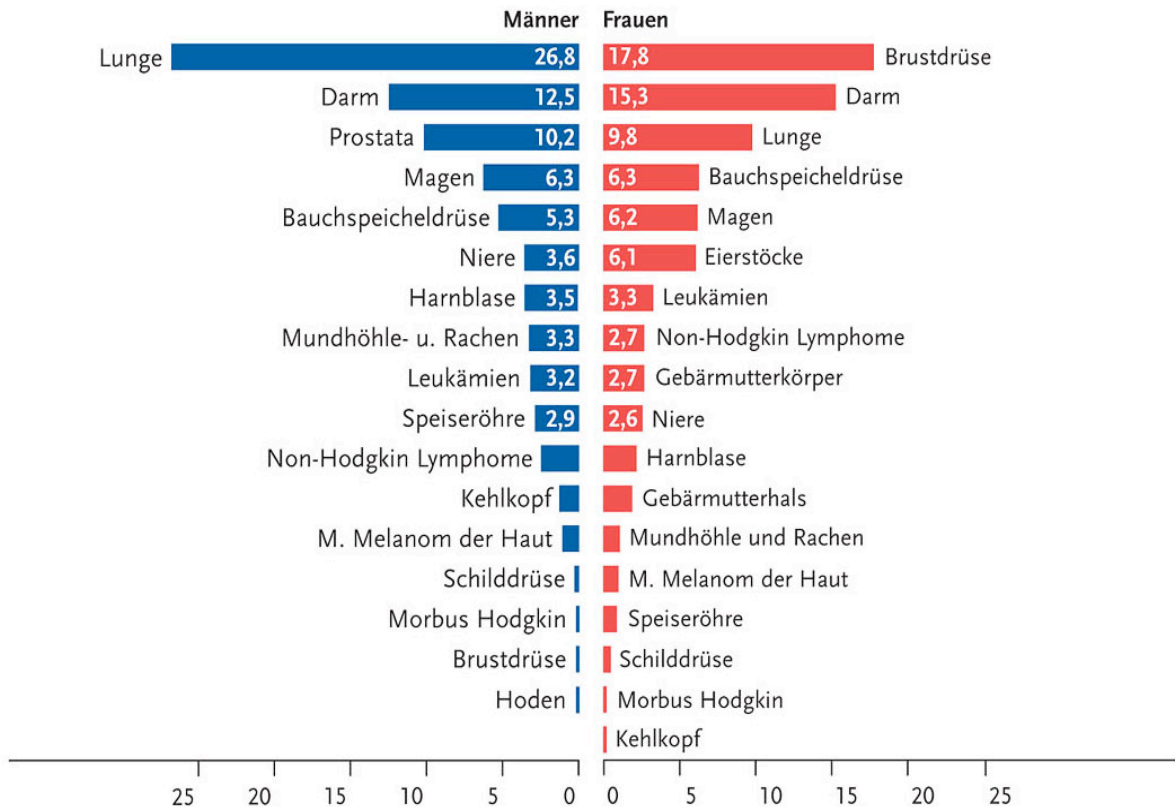


Abbildung 4: Prozentualer Anteil der krankheitsbezogenen Krebssterbefälle in Deutschland 2000 [2]

Die Inzidenz stieg in Deutschland in den letzten Jahren kontinuierlich an. Leider ist auch hinsichtlich der Mortalität kein rückläufiger Trend zu beobachten. 16000 Frauen sterben jährlich in Deutschland an dieser Erkrankung, Brustkrebs stellt in der Altersgruppe der 35 – 45-jährigen die häufigste einzelne Todesursache dar (Abbildung 4).

Die Inzidenz in Deutschland ähnelt der anderer industrialisierter Länder in Nord- und Westeuropa und in den USA, wobei man errechnet hat, dass jede 10. Frau im Lauf ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt. Allerdings ist in den USA in den letzten Jahren ein rückläufiger Trend der Mortalität zu beobachten, den viele Autoren der Früherkennung durch das Mammographiescreening und verbesserten Therapieoptionen des Mammakarzinoms zuschreiben. Niedrige Inzidenzraten werden in Asien gesehen [3].

Obwohl die Ätiologie des Mammakarzinoms in vielen Punkten unbekannt ist, gibt es Anhaltspunkte dafür, dass hereditäre Faktoren, hormonelle Einflüsse und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. In etwa 5% aller Mammakarzinome sind Mutationen im BRCA-1- und -2-Gen sowie im P53-Gen mitverantwortlich für die Entstehung der Erkrankung. Das BRCA-1-Gen wurde auf dem langen Arm des Chromosoms 17q lokalisiert und 1994 kloniert. BRCA-1-Mutationen sind für etwa 3% aller Mammakarzinome (in Deutschland etwa 800 Patientinnen jährlich) verantwortlich. Das kumulative Risiko für Trägerinnen mit BRCA-1-Gendefekt, bis zum 70. Lebensjahr an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei 80%, die meisten dieser Patientinnen erkranken vor dem 50. Lebensjahr [4, 5]. Auch unabhängig von diesen heute bekannten Gendefekten spielen hereditäre Faktoren offensichtlich eine wichtige Rolle, da eine Erkrankung von mütterlichen Verwandten ersten Grades ein relatives Risiko von 1,5 – 3 bedeutet, wobei die Risikoerhöhung vom Erkrankungsalter der Verwandten und der Zahl der Erkrankten beeinflusst wird [5].

Als Risikofaktoren angenommen werden weiterhin hormonelle Einflüsse, wobei in den letzten Jahren vor allem über einen Zusammenhang zwischen einer postmenopausalen Hormonersatztherapie und einem erhöhten Brustkrebsrisiko diskutiert wird [6]. Über Risikofaktoren, die sich aus der Lebensführung ergeben, gibt es noch kontroverse Ansichten [5]. Der hohe Inzidenzunterschied zwischen

den USA und Japan lässt eine Ursache in den Ernährungsgewohnheiten vermuten, zumal sich die Brustkrebs-Inzidenz von Migrantinnen meist der des Einwanderungslandes anpasst [3]. Sichere Zusammenhänge konnten hier jedoch nicht belegt werden. Ein großer Anteil von erkrankten Frauen lässt sich in keine der Risikogruppen einordnen.

3.1.2. Histologische Formen

3.1.2.1. Das invasive Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ist ein infiltrativ wachsender, maligner epithelialer Tumor, der häufig lymphogen und hämatogen metastasiert. Die Metastasierung erfolgt frühzeitig und im Einzelfall unberechenbar. Bei der lymphogenen Metastasierung sind vor allem die axillären Lymphknotenstationen entlang der Axillarvene und ihrer Äste betroffen. Die häufigsten hämatogen entstandenen Fernmetastasen werden im Skelettsystem (70%), in der Lunge (60%) und der Leber (50%) gefunden.

Etwa 40-50% der Mammakarzinome entstehen im craniolateralen Quadranten, je 10% in den restlichen Quadranten und 20% im Mamillenbereich [4, 7].

Nach dem histologischen Aufbau lassen sich lassen sich 90% der invasiven Karzinome zwei Wachstumsmustern zuordnen. Das *invasiv-lobuläre Karzinom* macht 10-15% aller Mammakarzinome aus. Es ist durch ein dissoziiertes Wachstum der Tumorzellen gekennzeichnet. Genetische und immunhistochemische Untersuchungen haben Mutationen im E-Cadherin-Gen mit Verlust der Expression dieses Adhäsionsmoleküls als typisches Merkmal dieses Karzinomtyps ergeben [4]. Das *invasiv-duktales Karzinom* ist weitaus häufiger. 70-80% dieser Gruppe werden lediglich als „invasiv-duktales“ bezeichnet, was bedeutet, dass sie nicht weiter spezifiziert sind (not otherwise specified, NOS). Das histologische Bild ist durch unregelmäßige, unterschiedlich breite, kohäsiv wachsende Tumorkomplexe mit unterschiedlicher glandulärer Differenzierung gekennzeichnet. Seltener, weiter spezifizierbare Formen des invasiv-duktales Karzinoms sind das medulläre (<1%), tubuläre (1-2%), papilläre (<1%) und

muzinöse (2%) Karzinom. Sie zeichnen sich im Vergleich zu den übrigen invasiv-duktalem Karzinomen durch eine bessere Prognose aus [4].

Invasiv-duktalem Karzinome werden in verschiedene Malignitätsgrade eingeteilt. Dabei werden histologische Merkmale des Tumors zusammengefasst. Das heute gebräuchlichste Gradingssystem umfasst drei zunehmende Malignitätsgrade – Grad 1-3 – und berücksichtigt Drüsenbildung, Kernatypien und Anzahl der Mitosen in 10 größtmäßig definierten Gesichtsfeldern. Höhere Malignitätsgrade sind mit einer höheren Rezidiv- und Metastasenrate und damit auch mit einer schlechteren Überlebensrate verbunden [4].

Da Hormone wie Östrogen und Progesteron über zelluläre Hormonrezeptoren auf normale und Karzinomzellen wachstumsstimulierend wirken, werden invasiv-duktalem Karzinome immunhistochemisch auf ihren Rezeptorgehalt hin untersucht. Der Rezeptorstatus gibt Hinweise auf die Prognose und beeinflusst die Wahl hormonabhängiger Chemotherapien.

3.1.2.2. Das duktalem carcinoma in situ (DCIS)

Das duktalem carcinoma in situ (DCIS) ist charakterisiert durch eine neoplastische Zellproliferation von malignen epithelialen Zellen, die vom gefäßführenden Fett- und Bindegewebe durch eine intakte Basalmembran abgegrenzt sind. Die Mehrzahl der DCIS entsteht im Bereich der peripheren terminalen Gangsegmente. Somit liegt der Prädilektionsort der Krebsentstehung in den proliferationsaktiven Parenchymanteilen. Die Entstehung eines DCIS in den großen Ausführungsgängen ist vergleichsweise selten [4]. Das Wachstum der Tumorzellen erfolgt lange Zeit segmental innerhalb des Drüsenbaums eines Lappens. Später können über Anastomosen zwischen Ausführungsgängen benachbarte Lappen betroffen sein [8]. Darüber hinaus können sich die Tumorzellen im Epithel der Mamille ausbreiten (Morbus Paget).

Hinsichtlich der Histologie, Molekulargenetik und dem klinischen Verhalten ist das DCIS keine einheitliche neoplastische Erkrankung, sondern es stellt ein Spektrum von Krankheitsbildern mit unterschiedlichem Malignitätsgrad dar. In der Vergangenheit existierten verschiedene Einteilungen, die sich an Eigenschaften der

Zytoarchitektur orientierten. Hier wurden das solide, mikropapilläre und cribriforme DCIS unterschieden. Diese Einteilungen ließen eine eindeutige klinische Relevanz vermissen. Die aktuellen Klassifikationen des DCIS stellen Gradingssysteme dar und basieren auf dem Hauptkriterium der Kernmorphologie. Prototyp dafür ist das Kerngrading nach Lagios [9], das die DCIS in 3 Subtypen (high nuclear grade, intermediate nuclear grade und low nuclear grade) einteilt.

Der Anteil von reinen DCIS-Fällen an der Gesamtzahl von Neuerkrankungen an Brustkrebs hat durch verbesserte bildgebende Diagnostik und das in mehreren Ländern etablierte Mammographiescreening erheblich zugenommen. Während in den USA das DCIS 1983 noch zu einem Anteil von 3,8% gefunden wurde, betrug der Anteil 1996 bereits 15,5% [10]. 20-40% aller nicht palpablen Malignome sind DCIS. In Screeningpopulationen werden DCIS-Häufigkeiten von bis zu 25% gesehen [9, 11, 12].

Als nichtinvasive Vorstufe des invasiven Karzinoms besitzen die DCIS ein malignes Potential, über dessen Bedeutung insbesondere bei gut differenzierten Formen immer noch kontrovers diskutiert wird.

Ebenso wie das invasive Karzinom tritt auch das DCIS zu 40-50% im craniolateralen Quadranten auf, was als Hinweis auf eine Präkursorläsion des DCIS gewertet wird [7]. In Autopsiestudien von Frauen, die nicht an Brustkrebs erkrankt und gestorben waren, ließen sich in 6-18% nicht bekannte DCIS histologisch nachweisen [13-15]. So fanden z.B. Nielsen et al. bei Frauen zwischen 20 und 47 Jahren eine DCIS-Häufigkeit von 15% [15]. Diese Rate lässt sich letztlich in Übereinstimmung bringen mit der Häufigkeit von DCIS in Screeningstudien, wenn man berücksichtigt, dass alle DCIS erst nach einer präklinischen bzw. prä mammographischen Phase erfasst werden können [16]. Wann und ob die DCIS zu einem invasiven Karzinom führen, das für die Frau prognostisch relevant wird, ist Gegenstand der Diskussion. Zur Klärung dieser Frage werden Follow-up-Studien an fehldiagnostizierten, unzureichend entfernten DCIS herangezogen, die von einem 36-60%igen Risiko ausgehen, nach 10 bis 15 Jahren in der betreffenden Brust ein invasives Karzinom zu entwickeln [17-19]. Dabei unterschätzen diese Studien möglicherweise das maligne Potential des DCIS, da es sich ausschließlich um Fälle von low nuclear grade DCIS handelte und außerdem im Rahmen der

initialen Biopsie, die als benigne Diagnose fehlbefundet wurde, die Läsion zu unterschiedlich hohen Anteilen entfernt wurde [11].

Das maligne Potential sinkt mit steigendem Differenzierungsgrad des DCIS. Gering differenzierte, high-nuclear grade DCIS zeigen höhere Raten einer synchronen Mikroinvasion bei Diagnose und eine höhere Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven nach brusterhaltender Therapie innerhalb kürzerer Intervalle [20-23].

Auch die Van Nuys-Klassifikation basiert auf dem Kerngrading und bezieht zusätzlich das Vorkommen von Komedotyp-Nekrosen ein [24]. Die DCIS werden in 3 Gruppen unterteilt: high nuclear und non high nuclear grade mit und ohne Komedonekrosen.

Der Van Nuys Prognostic Index (VNPI), erstmals 1996 beschrieben [22], wurde daraus entwickelt. Er wird aus 4 meßbaren prognostischen Faktoren berechnet: der Größe des DCIS, der Breite des Sicherheitssaums, dem Kerngrading und dem Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Komedotyp-Nekrosen. 1997 wurde zusätzlich das Alter der Patientin in die Berechnung aufgenommen (Tabelle 1)

Tabelle 1: Die dem University of Southern California/Van Nuys Prognoseindex zugrunde liegenden DCIS-Eigenschaften und ihr Score

| | Score 1 | Score 2 | Score 3 |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| DCIS-Größe (mm) | <16mm | 16-40 | >40 |
| Breite des Sicherheitssaumes (mm) | >9 | 1-9 | <1 |
| Pathologie | Non-high grade ohne Nekrosen | Non-high grade mit Nekrosen | High grade mit oder ohne Nekrosen |
| Alter | <60 | 40-60 | <40 |

Der Van Nuys Prognose Index (VNPI) wird durch Addition der jeweiligen Scores errechnet, es ergeben sich 9 Werte, die von 4-12 reichen. Dementsprechend werden die Patientinnen in 3 Prognosegruppen eingeteilt (4,5 oder 6 versus 7,8 oder 9, versus 10,11oder 12). Er dient als Instrument der Patientenselektion für eine brusterhaltende Therapie oder eine adjuvante Therapie.

Dem gestiegenen Anteil prognostisch günstiger DCIS-Erkrankungen wird ein Anteil an der Mortalitätsreduktion durch das Mammographiescreening zugeschrieben [11]. Hinsichtlich des Managements des DCIS gibt es jedoch immer noch unterschiedliche Auffassungen. Mit dem Wissensstand über das DCIS ist die Therapieentscheidung zunehmend komplex geworden. Das Risiko für eine DCIS-Patientin liegt nicht in der Metastasierung, sondern darin, ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Lokalrezidive nach DCIS-Therapie sind zu 50% invasiv und somit lebensgefährdend [24-26]. Die Mastektomie ist mit dem geringsten Lokalrezidivrisiko von 2% [27] verbunden, stellt jedoch für eine Vielzahl kleiner DCIS eine Übertherapie dar. Mithilfe des VNPI können Empfehlungen für unterschiedliche Therapieoptionen in Abhängigkeit von den Prognosefaktoren gegeben werden. Patientinnen mit einem Score von 4-6 haben die beste Prognose; in dieser Gruppe wird die Exzision ohne Bestrahlung als ausreichend angesehen. In der Score-Gruppe 7-9 wird nach Exzision eine Nachbestrahlung empfohlen, in der Gruppe mit 10-12 Punkten die Mastektomie [28]. Wenn eine hohe Punktzahl durch einen befallenen Schnittrand oder einen schmalen Sicherheitssaum bedingt ist, kann durch eine Nachresektion mit dem Ergebnis eines ausreichend freien Sicherheitssaumes eine Umgruppierung in eine prognostisch günstigere Gruppe erfolgen.

3.1.2.3. Das Carcinoma lobulare in situ (CLIS)

Das Carcinoma lobulare in situ (CLIS) ist durch eine neoplastische Proliferation von monomorphen Tumorzellen innerhalb der Läppchen mit Begrenzung durch die intakte Basalmembran gekennzeichnet. Nur etwa 5% der in situ-Karzinome gehören zum lobulären Typ. Im Gegensatz zum DCIS ist das CLIS häufig multifokal entwickelt. Das CLIS wird am häufigsten als Zufallsbefund in Mammapräparaten gefunden, Im Gegensatz zum DCIS gibt es für das CLIS keinen typischen mammographischen Befund [29]. Das CLIS gilt allgemein als Markerläsion für ein erhöhtes Karzinomrisiko. Dieses betrifft beide Mammae und sowohl invasiv-duktales als auch invasiv-lobuläres Karzinome [4]. Inwieweit das CLIS auch als direkte Vorläuferläsion für ein invasives Karzinom anzusehen ist, ist immer noch

Gegenstand der Diskussion. Am gegensätzlichsten ist die Diskussion zur Frage der Konsequenz einer CLIS-Diagnose an den Präparaten der minimal-invasiven Biopsiemethoden. An diesem Problem wird die Notwendigkeit einer konsequenten pathologisch-radiologischen Korrelation bei minimal-invasiv gewonnenem Material deutlich. Wenn die unabhängig vom CLIS histologisch nachgewiesene Läsion eine Erklärung für den bildgebenden Befund darstellt, kann das CLIS – ähnlich wie bei Operationspräparaten – als Zufallsbefund angesehen werden, der keiner operativen Konsequenz bedarf. Liberman et al. [30] postulierten Bedingungen, in denen mit dem Nachweis eines CLIS bei der minimal-invasiven Biopsie eine nachfolgende Resektion erforderlich ist, in folgender Weise:

1) in Fällen, in denen die histologische Diagnose kein ausreichendes Korrelat des zu klärenden bildgebenden Befundes darstellt, 2) bei Unklarheiten in der Abgrenzung zwischen einem DCIS und CLIS in der histologischen Untersuchung und 3) bei einem gemeinsamen Vorkommen eines CLIS mit einer Risikoläsion wie einer radiären Narbe oder einer atypischen duktaalen Hyperplasie, die Anlass zu einer Nachfolgeresektion sind.

3.1.3. Prognose

Die Größe des Karzinoms und das Ausmaß einer axillären Lymphknotenmetastasierung stellen die wichtigsten Prognosefaktoren dar. Beide Faktoren wirken als unabhängige, aber additive Verlaufskriterien. Diesen Zusammenhang belegte die größte Studie zu diesem Thema von Carter et al. [31], die Daten von 24740 Patientinnen analysierten (Tabelle 2)

Tabelle 2: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Größe des Mammakarzinoms und vom Lymphknotenstatus. pN0: keine regionalen Lymphknotenmetastasen, pN1: Metastasen in beweglichen axillären Lymphknoten, pN2: Metastasen in untereinander oder an andere Strukturen fixierten Lymphknoten.

| Tumorgröße in mm | pN0 | pN1 | pN2 |
|-----------------------------|------------|------------|------------|
| <5 | 99,2% | 95,3% | 59,0% |
| 5-9 | 98,3% | 94,0% | 54,2% |
| 10-19 | 95,8% | 86,6% | 67,2% |
| 20-29 | 92,3% | 83,4% | 63,4% |
| 30-39 | 86,2% | 79,0% | 56,9% |
| 40-49 | 84,6% | 69,8% | 52,6% |
| >49 | 82,2% | 73,0% | 45,5% |

Der wichtigste Prognosefaktor ist nach wie vor das Ausmaß der axillären Metastasierung. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert direkt mit der Größe des Primärtumors, der Rezidivrate und der Überlebensrate [32]. Langzeitergebnisse von Screening-Populationen zeigten einen Einfluss von Tumorgrading, Lymphknotenstatus und Tumorgröße auf das Überleben, dieser Einfluss nimmt mit der Zeit zu [33].

3.1.4. Therapieoptionen und Rezidivrisiko

3.1.4.1. Brusterhaltende Therapie versus Mastektomie beim invasiven Mammakarzinom

Die moderne Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet verschiedene Optionen, die in Abhängigkeit von der Art und Ausdehnung der Erkrankung im individuellen Fall ausgewählt werden.

Die radikale Mastektomie galt bis vor wenigen Jahren als das sicherste Verfahren zur Behandlung des Mammakarzinoms. In den letzten Jahren hat sich die

brusterhaltende Therapie (BET) unter Beachtung entsprechender Kriterien als weniger radikale und dennoch sichere operative Behandlungsmethode des Mammakarzinoms etabliert.

Inzwischen existieren Langzeitergebnisse randomisierter Studien, die die Überlebensraten von Patientinnen nach Mastektomie und BET untersuchten und hierbei keinen Unterschied fanden, wenn nach der BET eine Radiatio der Brust erfolgte [34-37]. Eine postoperative Bestrahlung gehört seit Etablierung der BET bei der Therapie invasiver Karzinome obligat zum Behandlungskonzept.

Der Erfolg einer brusterhaltenden Therapie wird nicht nur am Überleben, sondern auch an der Häufigkeit von Lokalrezidiven gemessen. Das Auftreten eines Lokalrezidivs nach einem invasiven Karzinom hat keinen eindeutigen Einfluss auf das Überleben, ein Lokalrezidiv zwingt jedoch zu sekundären Mastektomien. In vielen Studien wurden Einflussfaktoren auf das Lokalrezidivrisiko untersucht. Sibbering et al [38] fanden bei 263 Patientinnen nach BET und Bestrahlung nach einer mittleren Beobachtungszeit von 36 Monaten eine Rezidivrate von 21%. In der Multivarianzanalyse erwiesen sich Alter, Lymphgefäßinvasion, Tumorgöße und Lymphknotenstatus als prädiktive Faktoren. Ein wesentlicher Unterschied zeigte sich jedoch in Abhängigkeit von der Vollständigkeit der Tumorentfernung, die an freien Resektionsrändern gemessen wurde. Bei Frauen mit tumorfreien Resektionsrändern fanden sich Rezidive nur in 2,2%, auch waren diese Rezidive leichter zu beherrschen als in der Gruppe der BET mit Schnittrandbefall. Auch andere Studien belegen, dass freie Resektionsränder den größten Einfluss auf das Lokalrezidivrisiko haben [39-43]. Das Erreichen tumorfreier Schnittränder ist also ein Qualitätskriterium in der operativen Therapie des Mammakarzinoms, das ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten von Radiologen, Operateuren und Pathologen erfordert. Die Entscheidung, welche Maßnahme zum Einsatz kommt, sollte interdisziplinär getroffen werden. Heilungschancen und Zufriedenheit der Patientinnen steigen mit der Erfahrung der beteiligten Ärzte in einem Brustzentrum [44, 45].

Präoperativ müssen möglichst viele Charakteristika der malignen Erkrankung bekannt sein, um das optimale Therapieverfahren zu wählen. Hier kommt der bildgebenden Diagnostik und der minimal-invasiven Biopsie die entscheidende

Rolle zu. Durch den Einsatz des geeigneten Biopsieverfahrens können richtungsweisende Informationen über die Histologie und Ausdehnung der Erkrankung gewonnen werden.

3.1.4.2. Therapieoptionen beim DCIS

Frühere Einteilungen des DCIS, die sich an der Histoarchitektur orientierten, sind heute wegen mangelnder klinischer Relevanz aufgegeben worden. Die aktuellen Klassifikationen des DCIS stellen Gradingssysteme dar und basieren auf dem Hauptkriterium der Kernpolymorphie. Die DCIS werden eingeteilt in „high nuclear grade DCIS“, „intermediate nuclear grade DCIS“ und „low nuclear grade DCIS“. High grade DCIS zeigen eine höhere Rate einer synchronen Mikroinvasion und eine höhere Wahrscheinlichkeit von Lokalrezidiven nach BET innerhalb kürzerer Intervalle [9, 21, 23, 24].

Die moderne Mammopathologie sieht das DCIS als unifokalen Prozess. Tumorzellen breiten sich intraduktal aus und folgen somit der Architektur des Milchgangsystems in der Brustdrüse. Da das duktales System segmental aufgebaut ist, ist die typische Ausbreitungsart des DCIS eine segmentale (Abbildung 5).

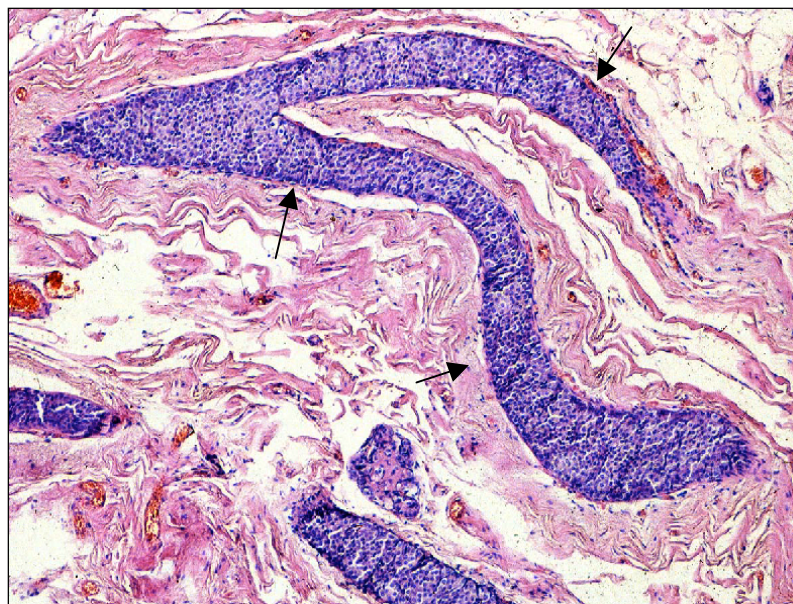


Abbildung 5: DCIS, HE-Färbung. Längsschnitt durch einen Milchgang, der von DCIS-Zellen ausgefüllt wird (Pfeile)

Es resultiert eine größere Ausdehnung in mamillär-peripherer Richtung verglichen mit den übrigen Dimensionen [8]. Thomson et al. [46] untersuchten an 39 Patientinnen mit einem DCIS, bei denen retrospektiv auf früheren Mammographieaufnahmen Mikroverkalkungen nachweisbar waren, den Verlauf der Mikrokalzifizierung und fanden eine mehr als doppelt so hohe Mikrokalzifizierungsausbreitung in Richtung Mamille verglichen zu den übrigen Dimensionen. Die Wachstumsrate nahm mit zunehmendem DCIS-Grading zu.

Auch bei DCIS-Anteilen in der Umgebung invasiver Tumoren ist die DCIS-Ausdehnung in mamillärer Richtung größer als in den peripheren Drüsenkörperanteilen. Diese Tatsache ist die Begründung für eine segmentale Form des BET-Präparates (Abbildung 6)

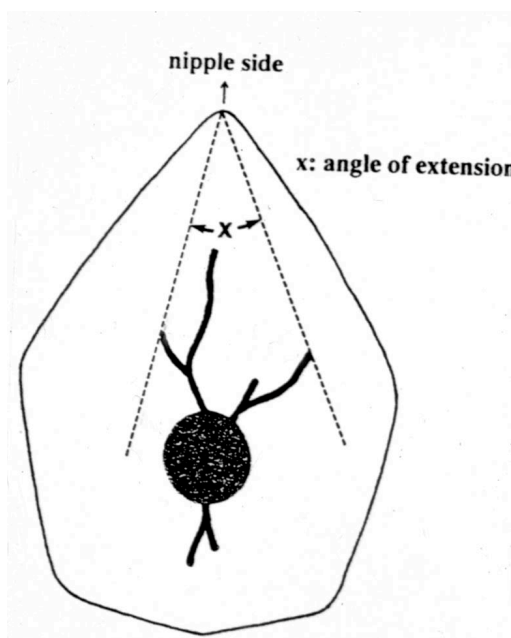


Abbildung 6: Eine verstärkte Ausbreitung des DCIS in Richtung Mamille ist die Begründung für eine sektorförmige Form des BET-Präparates. Aus: Ohtake et al.[47]

Das Ziel der operativen Therapie eines DCIS ist die vollständige Entfernung. Hier hat sich in den letzten Jahren die BET als Alternative zur Mastektomie etabliert. Da das DCIS eine nicht invasive Erkrankung darstellt, liegt für Frauen ein lebensbedrohender Faktor nicht in der Möglichkeit einer Metastasierung, sondern in der Gefahr von Lokalrezidiven, die sich zu 50% als invasiv erweisen [26, 48, 49].

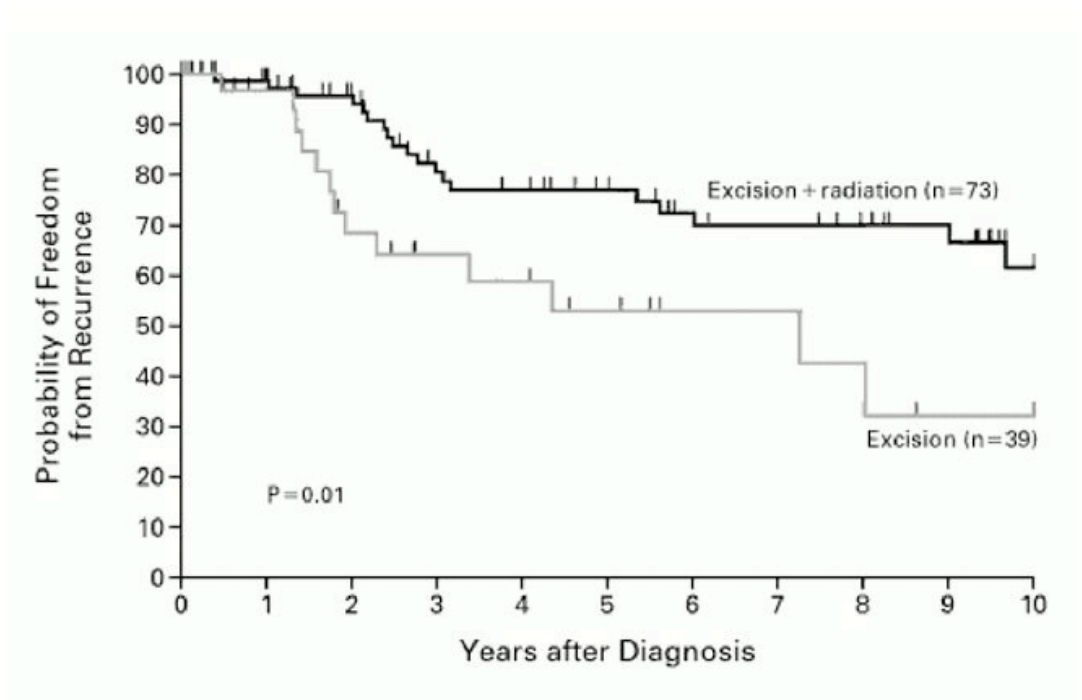
Lokalrezidive nach einer BET treten bei high-grade-Formen häufiger und innerhalb kürzerer Intervalle auf als bei den besser differenzierten Formen [20, 21]. Nach alleiniger Biopsie ohne Nachresektion oder Bestrahlung muß jedoch auch bei non-high-grade DCIS in 50% mit invasiven Rezidiven gerechnet werden [19].

Als wichtigsten Risikofaktor für ein Lokalrezidiv hat sich ein nicht ausreichender Sicherheitssaum herausgestellt. 90% aller Rezidivtumoren treten im Bereich des initialen Tumorbefalls auf, sind also nach heute anerkannter Ansicht auf verbliebene Tumorreste zurückzuführen [41].

Die Lokalrezidivrate nach brusterhaltender Operation eines DCIS kann durch eine nachfolgende Bestrahlung minimiert werden, wie mehrere Studien in den letzten Jahren zeigten. In der EORTC-Studie an mehr als 1000 Frauen mit einem alleinigen DCIS wurde das Lokalrezidivrisiko nach alleiniger Exzision versus Exzision und Nachbestrahlung untersucht. 6 Jahre nach Therapie fanden sich Lokalrezidive in 80% der nur operierten Frauen und in 11% der Patientinnen mit Operation und Nachbestrahlung [26]. Kritikpunkte dieser Studie sind die fehlende Definition der Schnittrandsituation und die fehlende Gradinginteilung des DCIS.

Die prospektive und randomisierte NSABP B-17-Studie hat gezeigt, dass der Resektionsrandbefall der stärkste prognostische Faktor für das Lokalrezidiv nach DCIS ist [49]. Einer der Hauptkritikpunkte ist auch hier die Definition tumorfreier Randsäume. Der Resektionsrand wurde als „frei“ definiert, wenn der Tumor nicht durchschnitten wurde.

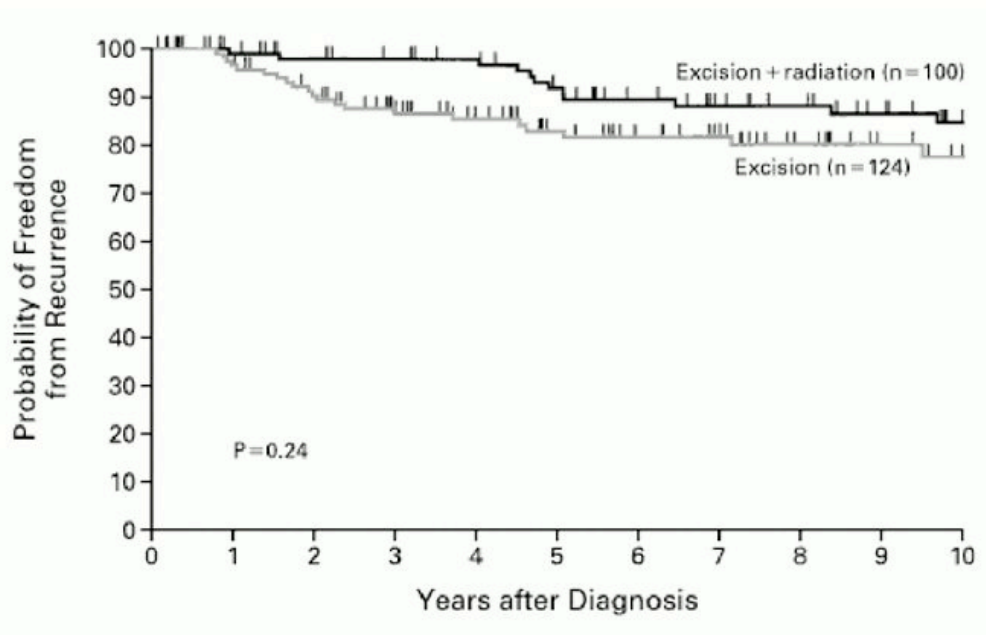
Silverstein et al. [50] untersuchten detailliert die Einflußgrößen Nachbestrahlung und Resektionsrand auf die Lokalrezidivrate reiner DCIS-Erkrankungen. Das Lokalrezidiv konnte durch eine Nachbestrahlung signifikant verringert werden bei Patientinnen, bei denen nach Exzision der Sicherheitssaum kleiner als 1mm war (Abbildung 7).



Silverstein, NEJM, 1999

Abbildung 7: Vergleich der Häufigkeit von Lokalrezidiven nach Exzision mit oder ohne nachfolgende Bestrahlung eines DCIS, 112 Patientinnen mit Sicherheitsaum von weniger als 1mm [50]

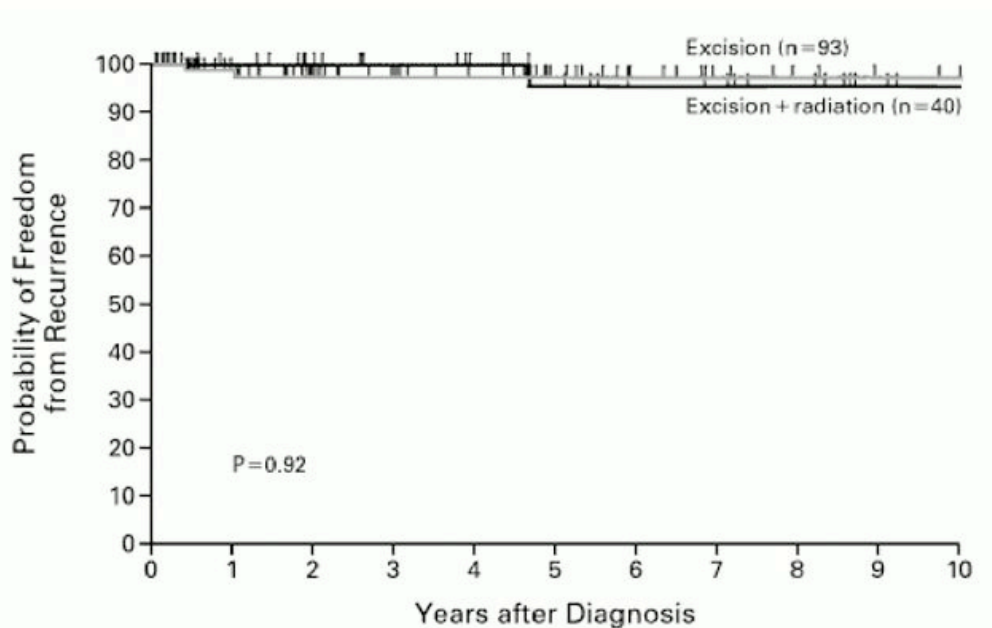
Bei Frauen mit einem freien Randsaum von 1-10mm hatte die nachfolgende Bestrahlung einen Einfluß auf die Rezidivrate, der jedoch statistisch nicht signifikant war (Abbildung 8)



Silverstein, NEJM, 1999

Abbildung 8: Vergleich der Häufigkeit von Lokalrezidiven nach Exzision mit oder ohne nachfolgende Bestrahlung eines DCIS, 224 Patientinnen mit einem Sicherheitssaum von 1-10mm [50]

Patientinnen mit einem Sicherheitssaum von mehr als 10mm hatten eine sehr günstige Prognose. Nur 2 von 92 Frauen, die nur mit einer Operation behandelt wurden, entwickelten ein Rezidiv. Hier fand sich kein relevanter Einfluß der Nachbestrahlung auf die Lokalrezidivrate (Abbildung 9).



Silverstein, NEJM, 1999

Abbildung 9: Vergleich der Häufigkeit von Lokalrezidiven nach Exzision mit oder ohne nachfolgende Bestrahlung eines DCIS, 133 Patientinnen mit einem Sicherheitssaum von mehr als 10mm [50]

Auch andere retrospektive und prospektive (nicht randomisierte) Studien mit exakter pathologischer Untersuchung zeigen, dass größere Abstände zu den Resektionsrändern das Lokalrezidivrisiko senken: Bei unterschiedlich festgelegtem Minimalabstand zwischen 5mm und 10 mm betragen die Lokalrezidivraten in schwedischen, US-amerikanischen und britischen Zentren 0 bis 6 % [38, 51, 52]. Ein Problem liegt in der systematischen Untersuchung der Resektionsränder, die nicht in allen Einrichtungen erfolgt. Silverstein et al. fanden bei Folgeoperationen nach DCIS-Exzisionen häufig Residualtumor: in 76% der Fälle mit Abständen zwischen DCIS und Resektionsrand von unter 1mm, in 43% der Fälle mit „pathologisch freien RR“ bei Abständen über 1mm [53].

Die Zahl der Rezidive kann somit durch eine nachfolgende Bestrahlung minimiert werden, ist jedoch viel höher als die Rezidivrate nach vollständiger Entfernung

unter Garantie eines 10mm breiten Sicherheitssaumes. Die Chance einer vollständigen Tumorentfernung in der Initialoperation sollte deshalb den Frauen nicht vorenthalten werden. Silverstein et al. [50] empfehlen, eine Entscheidung zwischen BET, BET und Nachbestrahlung oder Mastektomie von einer Kombination prognostisch wirksamer Faktoren abhängig zu machen, die als Van Nuys Prognostic Index berechnet werden kann (s. Kapitel DCIS). Dabei wird bei kleinen DCIS mit einem breiten freien Sicherheitssaum die alleinige Exzision als ausreichend angesehen [28]. In Übereinstimmung damit und mit den Guidelines der European Society of Mastology (EUSOMA) [54] ist deshalb in unserem interdisziplinären Zentrum das Ziel einer operativen Sanierung des DCIS die Entfernung im Gesunden mit einem 10mm histologisch freien Saum.

Wenn das Ziel der chirurgischen Intervention die komplette Entfernung des DCIS ist, liegt auf der Hand, dass die DCIS-Größe die Entscheidung über das operative Vorgehen beeinflusst. Ein räumlich ausgedehntes DCIS bereitet nicht nur kosmetische Probleme bei der operativen Therapie. Bereits retrospektive Untersuchungen von Lagios und Arnesson erbrachten den dringenden Verdacht auf eine Beziehung zwischen DCIS-Größe und Lokalrezidiv [20, 51, 55, 56]. Aus weiteren Studien ist bekannt, dass das Rezivrisiko bei über 40mm großen DCIS steigt, was auf die erhöhte Gefahr einer Ausbreitung in benachbarte Segmente mit zunehmender Größe zurückgeführt wird [10, 57, 58]. In den Guidelines der EUSOMA wird eine Mikrokalkgröße von mehr als 30mm als kritisch für die Möglichkeit einer BET angesehen [54]. In den USA wird eine Ausdehnung des DCIS von mehr als 4cm als relative Kontraindikation für eine BET angesehen [10]. Im eigenen Patientengut zwangen DCIS, die größer waren als 40mm, in 85% zur sekundären Mastektomie, da histologisch ein Mehrquadrantenbefall oder eine Einbeziehung des zentralen Drüsenkörpers nachweisbar war. Eine exakte Größenbestimmung des DCIS präoperativ hat somit Einfluß auf die Therapiewahl und kann Nachfolgeoperationen reduzieren. Das Problem besteht in der Schwierigkeit einer genauen Größenbestimmung des DCIS vor der Operation. Der mammographische Indikator Mikrokalk ist zwar sensitiv, jedoch besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen Ausdehnung des Mikrokalks und histologischer

Ausdehnung des DCIS [57, 59]. Auch der Einsatz der Vergrößerungsmammographie kann die Diskrepanz nicht völlig aufheben: DCIS können große komplett mikrokalkfreie Anteile aufweisen. Dieses ist bei non high grade DCIS deutlich häufiger der Fall [57, 60].

Eine besondere Situation stellen DCIS innerhalb der zentralen Drüsenkörperanteile dar. Eine zentrale DCIS-Lokalisation ist mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Wie Ohtake et al. mit einer computergestützten Rekonstruktion des Milchgangsystems nachweisen konnten, existieren im retromamillären Bereich Anastomosen zwischen den größeren Milchgängen verschiedener Segmente (Abbildung 10), die bei einer kontinuierlichen Ausbreitung der Tumorzellen zu einem multisegmentalen Befall führen [61]. Dieser ist bei der pathologischen Präparataufarbeitung schwer nachzuweisen, führt jedoch zu Rezidiven im Bereich der verbliebenen Tumoranteile. Aus diesem Grund zwingt ein DCIS in den zentralen Drüsenkörperanteilen zur Entfernung größerer Gewebevolumina und damit zu einer kosmetischen Beeinträchtigung oder zur Mastektomie. Der Befall zentraler Drüsenkörperanteile durch ein DCIS tritt häufiger beim high grade DCIS auf. In 70% geht dieser Befall ohne radiologische Zeichen einher [57].

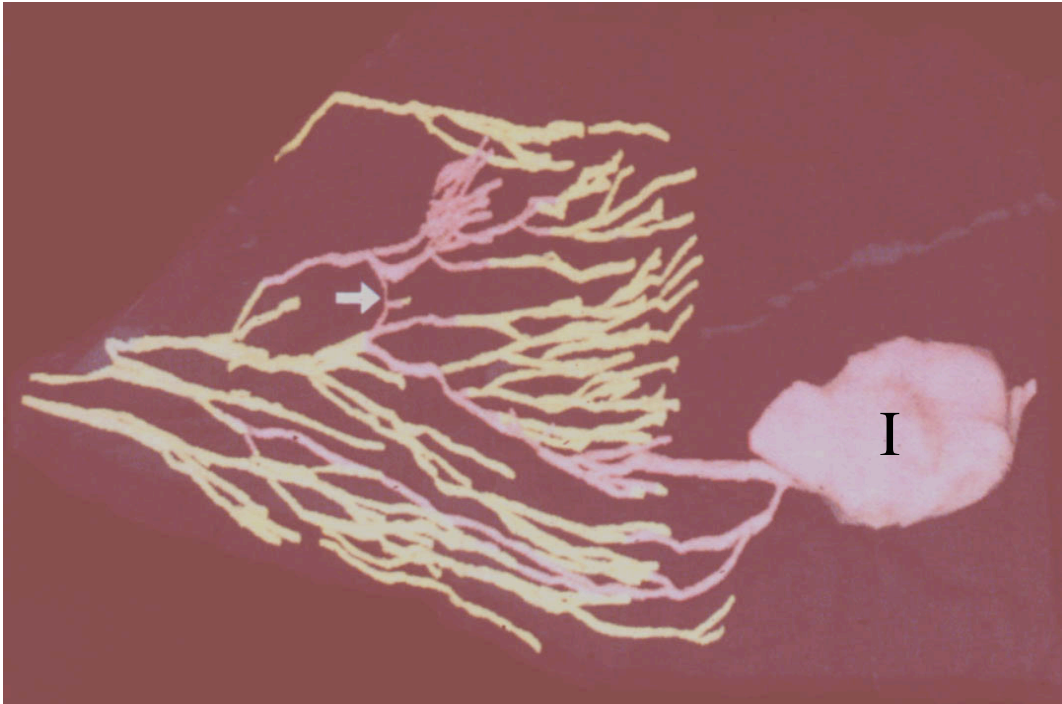


Abbildung 10: Invasives Mammakarzinom (I) mit DCIS (rot), das sich in den Milchgängen in Richtung zur Mamille ausbreitet. Hier finden sich im zentralen Drüsenkörperbereich Anastomosen zwischen den verschiedenen Hauptgängen (Pfeil). Computergestützte Darstellung aus: Ohtake et al. [47]

3.1.4.3. Präoperative Therapieplanung beim Mammakarzinom

3.1.4.3.1. Kontraindikationen für eine Brusterhaltende Therapie

Nicht alle Patienten sind geeignete Kandidaten für eine Brusterhaltende Therapie (BET). Das Ziel der operativen Therapie, eine vollständige Sanierung mit geringer Rezidivrate bei gleichzeitig akzeptabler Kosmetik zu erreichen, ist nicht bei allen Patientinnen möglich. Limitierungen ergeben sich zum einen aus Eigenschaften des invasiven Tumors wie Größe, zentrale Lokalisation oder Infiltration von Nachbarstrukturen, die in den meisten Fällen präoperativ durch die klinische Untersuchung und bildgebende Methoden zu evaluieren sind. Kontraindikationen zur BET sind:

- multizentrisches Karzinom, insbesondere bei Befall mehrerer Quadranten

- zentrale Lokalisation des Tumors
- ausgedehnte Tumoren oder Missverhältnis zwischen Tumorgroße und Größe der Mamma
- das inflammatorische Karzinom
- vorangegangene BET mit Nachbestrahlung der betreffenden Mamma
- das Nichterreichen freier Schnittränder trotz Nachresektion [62]

Auch Eigenschaften eines intraduktalen in-situ-Karzinoms (DCIS), das in den meisten Fällen nicht mit klinischen Veränderungen verbunden ist, können eine Kontraindikation zur BET bedeuten. Hierzu zählen

- ein räumlich ausgedehntes DCIS (mehr als 40mm oder Befall mehrerer Quadranten)
- das Nichterreichen freier Schnittränder trotz Nachresektion, z.B. infolge einer DCIS-Ausbreitung innerhalb des zentralen Drüsenkörpers [10].
-

Diese Limitierungen gelten sowohl für das in den meisten Fällen den invasiven Tumor umgebenden DCIS als auch für reine DCIS-Fälle (Abbildung 11)

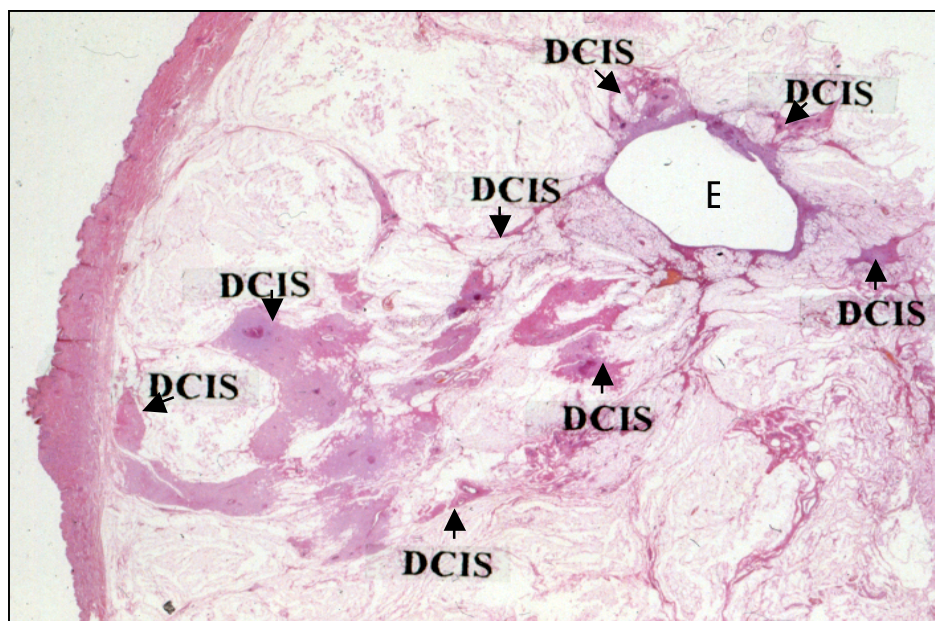


Abbildung 11: Histologischer Großschnitt eines Mastektomiepräparates. Bei Zustand nach Entfernung eines invasiven Tumors finden sich in der Umgebung der Exzisionshöhle (E) ausgedehnte segmental angeordnete DCIS-Anteile, die bis zur Mammille reichen

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von randomisierten und nicht randomisierten Studien wurden von verschiedenen Gruppen und Fachgesellschaften Empfehlungen für die Auswahl geeigneter Patientinnen für eine BET erarbeitet. Die Arbeitsgruppe in Nottingham, UK, empfehlen mit dem Ziel, die in Vorstudien hohe Zahl von Lokalrezidiven zu senken, bei Tumoren, die klinisch und oder mammographisch größer sind als 3cm, eine primäre Mastektomie [38]. Die EUSOMA sieht als kritische Größe für die Entscheidung BET versus Mastektomie eine Tumorgröße von 4cm an [54]. Das Erreichen eines mikroskopisch freien Randsaumes von 5mm, sowohl invasive als auch in situ Anteile betreffend, wird von beiden als Voraussetzung angesehen. In den USA wird in einer gemeinsam vom American College of Radiology, American College of Surgeons, College of American Pathologists und der Society of Surgical Oncology verabschiedeten Standardempfehlung eine BET bei DCIS größer als 4cm nicht empfohlen [10]. Allen Gruppen gleich ist das Ziel, die Lokalrezidivrate und Mortalität bei gleichzeitig zufrieden stellender Kosmetik zu senken. Unter Beachtung der neuen Qualitätskriterien konnten Sibbering et al. die Lokalrezidivrate nach BET und Nachbestrahlung im Vergleich zur früheren Situation von 21% auf 2,2% senken [38].

3.1.4.3.2. Ausdehnungsbestimmung durch multilokuläre Biopsie

Die präoperative Bestimmung der Ausdehnung der malignen Erkrankung bereitet bildgebend Probleme, da sich die intraduktal wachsenden Tumoren nur zu ca. 40% radiologisch manifestieren. Auch bei DCIS, die mammographisch durch Mikroverkalkungen auffallen, finden sich in den peripheren Anteilen Tumoranteile ohne Kalkeinlagerungen, deren Ausmaß mit keiner bildgebenden Methode zuverlässig bestimmt werden kann. Befallene Schnittränder, die erst postoperativ vom Pathologen im BET-Präparat nachgewiesen werden, sind Anlass zu einer Nachresektion oder sekundären Mastektomie. Dieses ist mit einer extremen psychischen und physischen Belastung für die Patientin verbunden, abgesehen von den finanziellen Kosten durch mehrfache Eingriffe.

Um diese Situationen auf ein Minimum zu reduzieren, haben wir in einer prospektiven Studie versucht, präoperativ auch mammographisch nicht sichtbare Tumoranteile zu nachzuweisen. Neben der histologischen Diagnosesicherung durch die Core-Biopsie wurde durch zusätzliche Biopsien in strategisch entscheidenden Gebieten versucht, klinisch und bildgebend okkulte DCIS-Anteile zu entdecken.

Zur Diagnostik eines nicht vermuteten ausgedehnten DCIS erfolgte zusätzlich zur Biopsie im Bereich einer bildgebend suspekten Läsion eine zusätzliche Stanzbiopsie in strategisch wichtigen Regionen:

1) Bei 156 Patientinnen mit einem nicht zentral gelegenen Malignom, die klinisch und bildgebend für eine BET in Frage kamen, wurde zusätzlich eine Biopsie in der Retromamillärregion vorgenommen mit dem Ziel, hier ein radiologisch und klinisch nicht vermutetes DCIS nachzuweisen bzw. auszuschließen.

2) Bei 19 Patientinnen mit der Diagnose eines DCIS mit grenzwertiger Größe (mehr als 30mm) wurde mittels multilokulärer Biopsie versucht, die Ausdehnung des DCIS präoperativ histologisch zu bestimmen. Da das Bucher Praxisprotokoll eine Empfehlung zur Mastektomie in Fällen mit DCIS von mehr als 40mm Ausdehnung vorsieht, wurde durch verschiedene Biopsien in mindestens 45mm Distanz überprüft, ob ein entsprechend ausgedehntes DCIS vorlag.

Die Operationspräparate wurden systematisch nach dem im Berlin Bucher Praxisprotokoll fixierten Standardprotokoll aufgearbeitet. Diese Aufarbeitung erlaubt eine exakte Größenbestimmung eines Tumors oder DCIS und eine systematische Beurteilung des Sicherheitssaumes. Die minimal-invasiv gewonnenen Biopsiediagnosen wurden mit den Diagnosen der nach Standardprotokoll aufgearbeiteten OP-Präparate verglichen.

3.2. Wertigkeit bildgebender Verfahren bei der Diagnostik von Erkrankungen der Mamma

3.2.1. Mammographie und Mammographiescreening

Die Sensitivität der Mammographie wird allgemein mit 85-90% angegeben [63]. Poplack et al. fanden innerhalb des New Hampshire Mammography Network in einer Screeningsituation lediglich eine Sensitivität der Mammographie von 72,4% [64]. Die Spezifität der Mammographie ist weitaus geringer, der Einfluß von patientenseitigen Faktoren wie Parenchymdichte und Alter sowie die Erfahrung des Untersuchers haben einen noch größeren Einfluss als auf die Sensitivität [65, 66]. Auf Grund von Überlappungen der bildgebenden Kriterien maligner und benigner Befunde erlaubt die Mammographie bei von der Norm abweichenden Befunden keine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen. Nur 10-36% von nicht palpablen verdächtigen mammographischen Befunden erweisen sich histologisch als maligne [65, 67-69]. Die Spezifität kann durch Hinzuziehung der Sonographie insbesondere bei herdförmigen Befunden gesteigert werden. Spezialaufnahmen wie die Vergrößerungsmammographie führen bei Mikroverkalkungen zu einer detaillierteren Befunddarstellung.

Die Prognose maligner Veränderungen der Brustdrüse hängt entscheidend vom Stadium der Erkrankung ab. Dabei sind Größe des invasiven Tumors und der metastatische Befall axillärer Lymphknoten die wichtigsten Prognosefaktoren. Die Bemühungen der bildgebenden Diagnostik sind deshalb auf die Früherkennung gerichtet. Die Mammographie nimmt dabei die führende Rolle ein. Anfang der achtziger Jahre wurden in verschiedenen Ländern Mammographie-Screeningprogramme und randomisierte Studien zur Evaluierung der Effektivität des Screenings gestartet. 4 Studien in Schweden verglichen Gruppen mit Screening mit nicht zum Screening eingeladenen Frauen. Studien in Edinburgh, Schottland, New York und Kanada verglichen eine Kombination von Mammographie und klinischer Untersuchung mit Frauen ohne Screening, eine weitere Studie in Kanada evaluierte den Effekt einer zusätzlichen Mammographie

zur standardisierten klinischen Untersuchung. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des Jahres ihres Beginnes, der Art der mammographischen Untersuchung, des Untersuchungsintervalls, des Alters der beteiligten Frauen und der Auswertung [70]. Die Ergebnisse der frühen Mammographie-Screening-Studien zeigten eine Mortalitätssenkung für die eingeladenen Frauen. Nach Zweifeln an deren Validität durch Gøtzsche and Olsen [71, 72] konnte eine Reanalyse von vier Studien eine Mortalitätssenkung um 21% persistierend über median 15,8 Jahre nachweisen [73]. Aufgrund der Kontroversen haben zwei internationale Arbeitsgruppen die diskutierten Trials ebenso wie die aktuelle internationale Datenlage analysiert: Die Working Group of the International Agency for Cancer Research, bestehend aus 24 Experten aus 11 Ländern, tagte vom 5. – 12. März 2002 in Lyon [74]. Das Global Summit on Mammographic Screening, organisiert in Zusammenarbeit mit der WHO, der Europäischen Commission, der American Cancer Society, den U.S. Centers for Disease Control and Prevention, der European Society for Medical Oncology, der American Society for Clinical Oncology und der UICC, tagte vom 3. – 5. Juni 2002 im European Institute of Oncology in Mailand. Auf der Basis der vorliegenden Trials, Beobachtungsstudien und des Europäischen Konsens [75-77] kam man hier wie in Lyon zu dem gleichen Ergebnis: Für die am populationsbezogenen Mammographiescreening teilnehmenden Frauen wird die Senkung der Mortalität auf etwa 35% geschätzt. Die Kritik an den Studien wird als zum Teil irreführend und unwissenschaftlich eingeschätzt; aus den begründeten Teilen der Designkritik ergeben sich keinerlei Zweifel an der Evidenz für die Mortalitätsreduktion. Die Reduktion der Mortalität wird auf den höheren Anteil niedriger Tumorstadien und einen hohen Anteil von DCIS-Diagnosen zurückgeführt [78].

Dennoch ist das Mammographiescreening auch mit Nachteilen für die beteiligten Frauen verbunden. Falsch positive Befunde führen zu einer Verunsicherung und Traumatisierung gesunder Frauen. In den USA werden etwa 11% der Mammographien als abnormal und weiter klärungsbedürftig befundet [79], als Qualitätskriterium im Screening sollte eine Rate von 10% nicht überschritten werden [80]. Ein Karzinom wird in ca. 3% dieser abnormalen Befunde gefunden, entsprechend einem Prozentsatz von 0,3% bezogen auf alle Mammographien.

Infolge dessen hat eine Frau bei jeder Mammographie ein durchschnittliches Risiko von 10,7%, zu einer weiteren Klärung aufgefordert zu werden. Dieses Risiko erhöht sich mit der Zahl der mammographischen Untersuchungen. Elmore et al. errechneten, dass nach 10 Mammographierunden 49% der Frauen einen falsch positiven Befund hatten, der bei 19% zu einer histologischen Klärung durch minimal-invasive Biopsie oder offene Exzision führt [81]. Das Risiko steigt mit jüngerem Alter, Zahl vorangegangener Operationen der Brust, einer familiären Karzinombelastung, hormoneller Therapie, einem längeren Screeningintervall und dem fehlenden Vergleich der Mammographieaufnahmen mit früheren Aufnahmen [80, 82] (Abbildung 12).

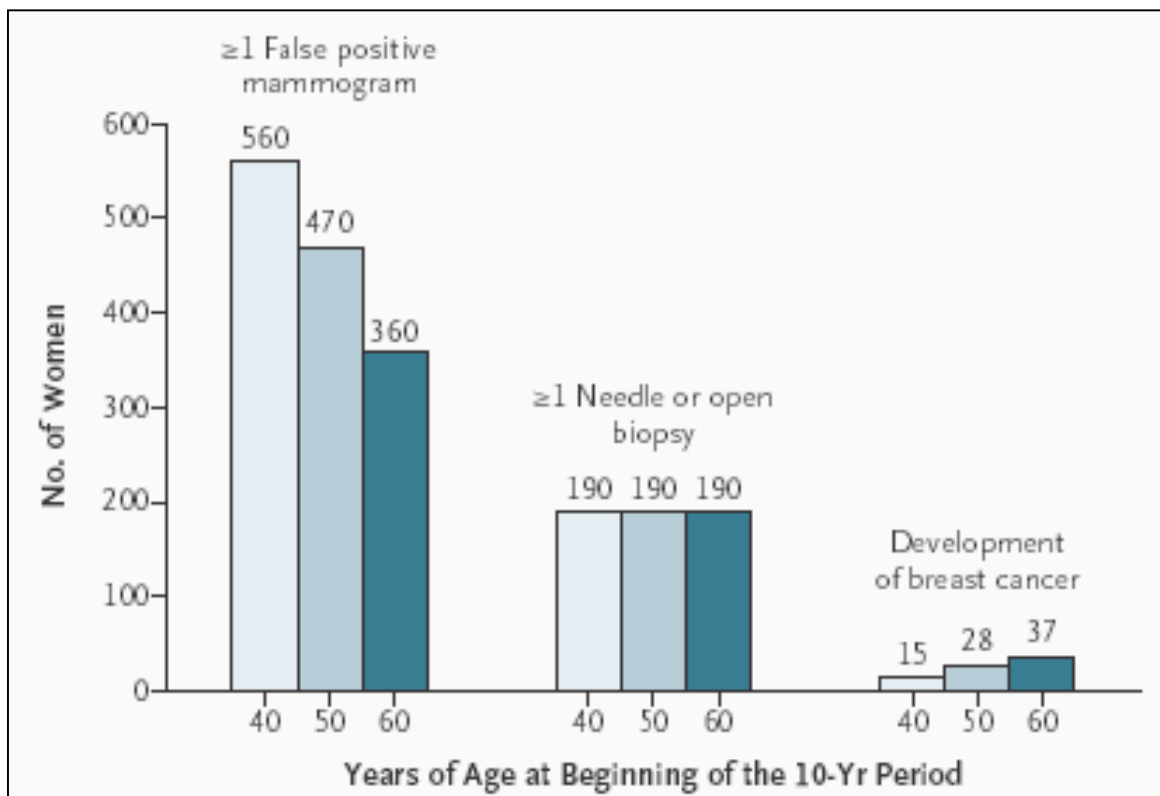


Abbildung 12: Chance eines falsch-positiven Mammogramms, einer Biopsie und Häufigkeit der Entwicklung von Brustkrebs unter 1000 Frauen, die sich für 10 Jahre einer jährlichen Mammographie unterziehen [80]

Auch eine hohe Parenchymdichte erhöht das Risiko falsch-positiver (und falsch-negativer) Befunde [83].

Burnett et al. analysierten die Ergebnisse der ersten Screeningrunde des National Health Service Breast Screening Programme in Großbritannien [84]. Bei 35 533 gescreenten Frauen wurde bei 6,2% eine weitere Klärung empfohlen, in 1% erfolgte eine offene Exzision. Bei dieser fanden sich 137 gutartige Befunde und 275 maligne Diagnosen. Das größte differentialdiagnostische Problem waren Mikroverkalkungen ohne assoziierten Herd, zumal in diesen Fällen aus der mangelnden Klärungsmöglichkeit mittels Feinnadelaspirationszytologie der Anteil der offenen Operationen hoch war.

Frauen sollten über den Nutzen und die Risiken des Screenings aufgeklärt werden. Da wegen der limitierten Treffsicherheit der Mammographie falsch-positive Befunde nicht zu vermeiden sind, ist die Einbeziehung minimal-invasiver Biopsiemethoden eine Forderung für die Abklärung unklarer Befunde. Eine Qualitätssicherung ist dabei unerlässlich.

Ein qualitätsgesichertes Screening ist jedoch nur ein Schritt auf dem Weg zur Frühdiagnostik und Prognoseverbesserung. Durch das Mammographiescreening allein kann die Mortalität nicht gesenkt werden. Dieses Ziel wird nur durch eine Kombination mit spezialisierter Abklärung und Therapie im interdisziplinären Team erreicht [85]. Wie Erfahrungen aus Großbritannien, Schweden, Finnland und den Niederlanden zeigen, sind die Vorteile dieses multidisziplinären Ansatzes auch bei der Abklärung symptomatischer Läsionen evident. Das führte zur Entwicklung integrierter interdisziplinärer Brustzentren. Hier kombinieren sich Spezialisierung und Erfahrung. Daraus erwachsen qualitativ neue Möglichkeiten. Sämtliche Entscheidungen zu Abklärung, Diagnostik und Therapie sowohl für die individuelle Patientin als auch für das allgemeine Protokoll sind Teamentscheidungen und werden von der effektiven Zusammenarbeit der Teammitglieder getragen.

3.2.2. Mammasonographie

Versuche, die Mammographie in der Früherkennung durch nicht strahlenbelastende diagnostische Verfahren zu ersetzen, haben sich bisher trotz technischer

Weiterentwicklungen in der Screeningsituation nicht etablieren können. Die komplementäre Sonographie kann die Treffsicherheit der Mammographie steigern und ist in der Lage, bei dichten Brustdrüsenstrukturen Herdbefunde darzustellen, die mammographisch nicht sichtbar sind. Die Sensitivität der Sonographie in Bezug auf die Erkennung von kleinen und in-situ-Karzinomen ist jedoch – auch unter Verwendung von Hochfrequenzschallköpfen – limitiert, so dass die Sonographie als Screeningmethode nicht geeignet ist [86]. Die Sonographie ist nicht in der Lage, DCIS-assoziierte Mikroverkalkungen zuverlässig darzustellen [87, 88], was die Wertigkeit der Methode in der Detektion und Differentialdiagnose des DCIS limitiert.

3.2.3. Mamma-MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Mamma zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus. Sie ist in der Lage, sehr kleine maligne Veränderungen zu erkennen und dabei nicht von der Dichte des umgebenden Mammaparenchyms abhängig. Gemindert wird die Aussagekraft durch eine geringe Spezifität. Breite Überlappungsbereiche der diagnostischen Kriterien von malignen und benignen Veränderungen führen zu einem erhöhten Abklärungsbedarf von auffälligen Befunden [89, 90].

In der präoperativen Ausbreitungsdiagnostik kann die MRT Zusatzinformationen geben. In verschiedenen Studien wurden mammographisch nicht entdeckte weitere Herde in derselben oder kontralateralen Brust nachgewiesen mit potenziellem Einfluß auf die Therapieplanung. Neuere Sequenzen sind in der Lage, in der Ausbreitungsdiagnostik maligner Veränderungen Zusatzinformationen zu liefern [90-95]. Einer regelmäßigen Anwendung der MRT im präoperativen Management stehen jedoch mehrere Probleme im Wege. Karzinomvorstufen bieten nur in 60-70% einen auffälligen Befund, so dass die MRT weder zuverlässig zur Ausdehnungsbestimmung noch zur Entdeckung des DCIS geeignet ist [96-98]. Hinzu kommt – neben apparativen und finanziellen Gründen - eine hohe Rate abklärungsbedürftiger Befunde, die nur in der MRT auffallen und wegen der mit der Methode assoziierten geringen Spezifität aufwendige Biopsieprozeduren nach sich ziehen. Als Hauptindikation für eine Mamma-MRT werden die Differenzierung

narbiger von tumorösen Veränderungen, die Diagnostik bei Mammaimplantatsträgerinnen und die Situation des „cancer unknown primery“ bei histologisch nachgewiesenen axillären Lymphknotenmetastasen ohne Anhalt für Primärtumor in der Mammographie und Mammasonographie angesehen [63].

3.2.4. Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS)

Mit dem Ziel, eine Standardisierung mammographischer Befunde zu erreichen und deren systematische Nachbeobachtung zu ermöglichen, wurde 1993 vom American College of Radiology das Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS) etabliert und das entsprechende Lexikon 2003 in seiner 4. Auflage aktualisiert [99]. Ausgehend von mammographischen Kriterien werden mammographische Befunde in 5 Gruppen eingeteilt (die Gruppe „0“ bleibt dem Mammographiescreening vorbehalten), die sich hinsichtlich ihrer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Tumors unterscheiden und unterschiedliche Empfehlungen für Nachfolmaßnahmen nach sich ziehen (Tabelle 3)

Tabelle 3: BI-RADS Kategorien und Handlungsempfehlungen des American College of Radiology

| Kategorie BI-RADS | Befund der Mammographie | Empfehlung |
|----------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| 1 | Normale Mammographie | Keine |
| 2 | Gutartige Veränderung | Keine |
| 3 | Wahrscheinlich gutartig | Mammographische Kontrolle in 6 Monaten |
| 4 | Unklar, verdächtig | Biopsie |
| 5 | Hoch verdächtig | Biopsie |

Läsionen der Kategorien 4 und 5 sollen unverzüglich geklärt werden. Für Gruppe 3 Läsionen, bei denen der positive Vorhersagewert einer malignen Veränderung bei 2% liegen soll, wird seitens des ACR eine kurzfristige mammographische Kontrolle

in circa 6 Monaten empfohlen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass eine endgültige Verfahrensempfehlung für Befunde dieser Gruppe noch endgültig festgelegt wird. Bei dringendem Wunsch der Patientin auf eine Klärung des unklaren Befundes ist hier der minimal-invasiven Biopsie der Vorrang vor einer offenen Biopsie zu geben.

Die aktuelle Version des BI-RADS Atlas räumt erstmals ein, dass die Gruppe 4 wegen der zu großen Symptomenbreite und der unterschiedlichen Malignitätswahrscheinlichkeit von Läsionen in dieser Gruppe (20-45%) in Untergruppen unterteilt werden kann. In unserer Arbeitsgruppe erfolgte eine Unterteilung der Gruppe 4 in 4a „unklar“ und 4b „verdächtig“ seit Beginn der Anwendung des BI-RADS-Systems.

Bei Läsionen der Gruppe 5 handelt es sich um hochverdächtige und Malignomtypische Veränderungen, der Anteil maligner Veränderungen sollte hier mehr als 80% betragen [100, 101].

3.3. Wertigkeit minimal-invasiver Biopsieverfahren

Minimal-invasive Biopsieverfahren haben die offene Operation in der Diagnostik des Mammakarzinoms verdrängt. Eine exakte Diagnose einer malignen Veränderung erlaubt präoperativ eine individuelle Therapieplanung, macht die intraoperative Schnellschnittuntersuchung mit ihren bekannten Limitationen überflüssig und senkt die zur Sanierung erforderliche Zahl der operativen Eingriffe. Gleichzeitig sind minimal-invasive Biopsieverfahren in der Lage, benigne Veränderungen mit ausreichender Treffsicherheit zu klären und operative Eingriffe dieser Befunde zu vermeiden. Dieses ist wichtig in Hinblick auf die pathologischen Befunde der Bildgebung, die im Rahmen von Früherkennungsprogrammen erhoben werden und nur zu 10-34% maligne und damit operationsbedürftig sind [65, 67-69]. Die mit der Abklärung unklarer Befunde verbundenen Kosten sind ein wichtiger finanzieller Faktor bei Screeningprogrammen [81, 102].

Voraussetzung für einen routinemäßigen Einsatz der minimal-invasiven Verfahren ist eine ausreichende Treffsicherheit. Diese ist abhängig von der Wahl der geeigneten Methode und deren qualitätsgesicherter Anwendung. Einer

indikationsgerechten Auswahl der Abklärungsmethode kommt deshalb eine große Bedeutung zu.

3.3.1. Feinnadel-Aspirationszytologie

Die Angaben zu Sensitivität und Spezifität der Feinnadel-Aspirationszytologie (FNA) variieren in der Literatur erheblich [103-106]. Auf Grund der niedrigen Sensitivität erlaubt ein negativer Befund nicht den Ausschluß einer malignen Veränderung. Bei Malignomnachweis ist eine Differenzierung zwischen invasiven und non-invasiven Tumoren nicht möglich, ebenso wenig ein Grading oder eine Hormonrezeptorbestimmung [104]. Die stereotaktische FNA erwies sich insbesondere zur Klärung von Mikroverkalkungen als nicht geeignet, da lediglich eine Sensitivität von 65% erreicht wurde [103]. Die im Rahmen skandinavischer Screeningprogramme erreichte Treffsicherheit der FNA ist durch die große Erfahrung der beteiligten spezialisierten Pathologen zu erklären. In Deutschland spielt die FNA jedoch bis auf wenige Ausnahmen keine Rolle bei der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms.

3.3.2. Hochgeschwindigkeitsstanz-(Core-) Biopsie

Mit der Stanzbiopsie werden Gewebezylinder gewonnen, die im Gegensatz zur FNA eine histologische Diagnose ermöglichen. Bei Verwendung von großlumigen Nadeln (14 Gauge) und Entnahme von durchschnittlich 5 Gewebezylindern erreicht die Methode eine Sensitivität von 85-97% und eine Spezifität von bis zu 100% [103, 107-111]. Die Methode ist etabliert als treffsichere und kosteneffektive Alternative zur offenen Biopsie abklärungswürdiger Läsionen. Ein Einsatz unter klinischer, mammographischer, sonographischer und MR-Führung ist möglich. Anhand der gewonnenen Gewebezylinder kann das Grading von malignen Veränderungen erfolgen, und eine Bestimmung von Hormonrezeptoren ist möglich. Die Stanzbiopsie ist mit einer geringen Traumatisierung verbunden und ohne größere Geräteanschaffungen durchführbar. Bekannte Limitierungen betreffen die Klärung von Mikroverkalkungen, wo es infolge des sog. "sampling error" zu einer

niedrigeren Treffsicherheit kommt als bei der Biopsie von Herdbefunden [108, 112-115]. Dieses ist der Grund für eine weiterhin hohe Rate offener Biopsien bei der Klärung von Mikrokalzifikationen.

3.3.3. Vakuumbiopsie

1995 wurde eine perkutan eingesetzte Vakuumbiopsie vorgestellt [116], die zuerst mit 14 Gauge-Nadeln, bald darauf mit 11 Gauge-Nadeln durchgeführt wurde. Unter einmaliger Nadelplatzierung wird Gewebe gezielt abgesaugt. Die Vakuumbiopsie kann in Abhängigkeit von der zu klärenden Läsion mammographisch, sonographisch und MRT-gestützt erfolgen. Die Vorteile gegenüber der Stanzbiopsie liegen in der Entfernung größerer Gewebevolumina aus einem zusammenhängenden Areal, was den sampling error, der die Treffsicherheit der Core-Biopsie limitiert, beseitigt [117-119]. Diese Limitation betrifft in besonderer Linie Mikroverkalkungen, bei denen die Gewinnung kalktragender Gewebeanteile für eine sichere Diagnose obligat ist [120-122]. Auch bei Erhöhung der Zahl der Stanzzyylinder bei der Core-Biopsie kann diese Bedingung nicht immer erreicht werden. Mit der Vakuumbiopsie gelingt eine Entfernung kalktragender Gewebeanteile unter stereotaktischen Bedingungen zuverlässig. Ein Vergleich beider Methoden zeigte eine höhere Treffsicherheit der Vakuumbiopsie bei der Klassifikation von Karzinomvorstufen bei der Biopsie von Mikrokalkarealen im Vergleich zur Core-Biopsie (Tabellen 4 und 5).

Tabelle 4: Häufigkeit einer histologischen Höherstufung eines DCIS in der minimal-invasiven Biopsie zu einem invasiven Karzinom im Operationspräparat, Vergleich von Vakuumbiopsie und Core-Biopsie anhand veröffentlichter Studien

| Untersucher | Unterschätzung mit der 14-Gauge Corebiopsie (%) | Unterschätzung mit der 11-Gauge Vakuumbiopsie (%) |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Darling et al [123] | 21 | 10 |
| Won et al. [124] | 35 | 15 |
| Liberman et al. [125] | 20 | 5 |
| Jackman et al. [126] | 20 | 11 |
| Meyer et al. [119] | 50 | 4 |

Tabelle 5: Häufigkeit einer histologischen Höherstufung einer ADH in der minimal-invasiven Biopsie zu einem DCIS oder DCIS und invasiven Karzinom im Operationspräparat, Vergleich von Vakuumbiopsie und Core-Biopsie anhand veröffentlichter Studien

| Untersucher | Unterschätzung mit der 14-Gauge Corebiopsie (%) | Unterschätzung mit der 11-Gauge Vakuumbiopsie (%) |
|------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Darling et al [123] | 44 | 19 |
| Meyer et al. [119] | 56 | 11 |
| Philpotts et al. [127] | 20 | 13 |

Das Haupteinsatzgebiet der stereotaktischen Vakuumbiopsie liegt deshalb in der Diagnostik von Mikroverkalkungen, die ein spezielles diagnostisches Problem darstellen. Die Abklärung dieser Befunde bietet einerseits eine aussichtsreiche Chance, in situ Karzinome zu entdecken, die bei vollständiger Entfernung mit einer exzellenten Prognose verbunden sind. 72-90% der DCIS fallen allein durch Mikroverkalkungen auf [128-130]. Andererseits erweisen sich nur etwa 10-36% der zur Biopsie empfohlenen Befunde als maligne [65, 67, 131]. Es existieren mammographische Kriterien der Verkalkungen, die Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden histologischen Veränderungen zulassen. Breite Überlappungsbereiche dieser Kriterien lassen jedoch eine zuverlässige Dignitätseinschätzung nicht zu [101, 132].

In einer retrospektiven Studie werteten wir 500 konsekutive stereotaktische Vakuumbiopsien aus, die zur Klärung von Mikroverkalkungen erfolgten. Wir verfolgten dabei 2 Ziele: zum einen die Auswertung der histologischen Diagnosen innerhalb einer großen Gruppe von Frauen mit einem einzigen mammographischen Symptom, die in einer Single-Center Studie unter den gleichen Bedingungen in der Radiologie und Pathologie untersucht wurden. Die Untersuchungen erfolgten unter Einhaltung eines standardisierten Qualitätsprotokolls. Des weiteren wurden prospektiv dokumentierte radiologische Symptome der Mikrokalkmorphologie und –anordnung sowie die radiologische Dignitätseinschätzung entsprechend des Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) des American College of Radiology den histologischen Diagnosen gegenübergestellt, um die Wertigkeit einzelner radiologischer Symptome für die Sicherheit der Dignitätseinschätzung zu

untersuchen und für Mikroverkalkungen die Malignitätshäufigkeit in den einzelnen BI-RADS-Kategorien zu ermitteln. Als Richtlinie dient hierzu das vom American College of Radiology entwickelte Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), das inzwischen auch außerhalb der USA weitgehend akzeptiert ist. Neben dem Ziel, die radiologische Nomenklatur bei der Auswertung von Screening-Mammographien zu standardisieren, werden radiologische Symptome entsprechend ihrer Malignitätswahrscheinlichkeit in Assessmentgruppen eingeordnet, die mit unterschiedlichen Handlungskategorien verknüpft sind. Eine histologische Klärung durch Biopsie wird für die Gruppen BI-RADS 4 (suspicious abnormality) und 5 (highly suggestive of malignancy) empfohlen, während Läsionen der Kategorie BI-RADS 3 (probably benign finding) zunächst bildgebend kontrolliert werden sollen.

Die Zuordnung mammographischer Läsionen in die einzelnen Assessmentgruppen kann insbesondere bei Mikroverkalkungen Schwierigkeiten bereiten, da hier sowohl einzelne radiologische Symptome wie die Morphologie der Verkalkungen und deren Anordnung als auch die Kombination dieser Merkmale zu berücksichtigen sind [64].

Der Einsatz der Vakuumbiopsie ist kostengünstiger als die diagnostische Exzision [133-135]. Dennoch ist ein indikationsgerechter Einsatz zu fordern. Im Vergleich zur Core-Biopsie ist die Vakuumbiopsie mit höheren Kosten und einem gering erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Zur Evaluierung der Treffsicherheit und Durchführbarkeit wurde von 5 deutschen Zentren eine Multizenterauswertung von stereotaktischen Vakuumbiopsien veranlasst. Grundlage war in allen 5 Zentren eine standardisierte Durchführung entsprechend einem Qualitätssicherungsprotokoll. Zur Auswertung gelangten die Daten von 2874 stereotaktischen Vakuumbiopsien. Es handelt sich dabei um die bisher größte veröffentlichte Zahl dieser Biopsiemethode.