

Aus der Klinik für Chirurgische Onkologie, Robert-Rössle-Klinik der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Mikroendoskopie und intraduktale
vakuumassistierte Biopsie zur Diagnostik
intraduktaler Neoplasien der Mamma**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Matthias Raubach
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Hünerbein

2. Prof. Dr. med. K. E. Grund

3. Prof. Dr. med. W. Hohenberger

Datum der Promotion: 20. April 2007

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	Einführung.....	7
1.2	Mammakarzinom.....	8
1.3	Präkanzerosen der Mamma	9
1.4	Duktales Carcinoma In Situ (DCIS)	10
1.5	Lobuläres Carcinoma In Situ (LCIS)	11
1.6	Atypische Epithelhyperplasien.....	11
1.7	Intraduktale Papillome und pathologische Mamillensekretion	12
1.8	Bildgebende Diagnostik intraduktaler und invasiver Neoplasien der Brust	13
1.9	Mammographie	13
1.10	Magnetresonanzmammographie (MRM)	14
1.11	Galaktographie.....	15
1.12	Endoskopie intraduktaler Pathologien (Duktoskopie).....	15
2	ZIELSTELLUNG	17
3	MATERIAL UND METHODEN.....	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.1.1	Patientinnen mit Mammakarzinom	19
3.1.2	Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion	22
3.2	Methodik	23
3.2.1	Duktoskopie	23
3.2.2	Intraduktale Vakuumbiopsie.....	25
3.2.3	Bildgebende Diagnostik.....	26
3.2.4	Operative Therapie	27
3.2.5	Histologische Aufarbeitung	28

3.2.6	Datenerfassung	28
3.2.7	Statistik	28
4	ERGEBNISSE.....	29
4.1	Patientinnen mit Mammakarzinom.....	29
4.1.1	Makroskopische Duktoskopiebefunde.....	29
4.1.2	Korrelation von Duktoskopie und Resektionsrandstatus.....	32
4.1.3	Vergleich von Duktoskopie und Bildgebung	33
4.1.4	Nachbeobachtung der Patientinnen (Follow up)	38
4.2	Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion.....	39
4.2.1	Makroskopische Duktoskopiebefunde.....	39
4.2.2	Vergleich von Duktoskopie und Galaktographie.....	41
4.2.3	Intraduktale Biopsie	43
5	DISKUSSION.....	46
5.1	Duktoskopie bei Patientinnen mit Mammakarzinom.....	46
5.1.1	Makroskopie	47
5.1.2	Vergleich von Duktoskopie und Bildgebung	50
5.2	Duktoskopie bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion.....	52
5.2.1	Vergleich von Duktoskopie und Galaktographie.....	53
5.2.2	Intraduktale Vakuumbiopsie.....	54
5.3	Methodenkritik.....	56
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	57
	ZUSAMMENFASSUNG	59
	ABSTRACT.....	61
	LITERATURVERZEICHNIS	63
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	74
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	75

TABELLENVERZEICHNIS.....	77
DANKSAGUNG	78
LEBENS LAUF	79
EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	80

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Diagnostik intraduktaler Neoplasien der Brust stellt sich nach wie vor problematisch dar. Bildgebend sind sie häufig nur unzureichend nachweisbar, was eine adäquate chirurgische Therapie erschwert. Die Duktoskopie ist eine neue Methode zur direkten endoskopischen Abklärung intraduktaler Läsionen, deren Wertigkeit noch nicht wissenschaftlich eruiert wurde. In dieser Studie wurde die Durchführbarkeit und klinische Anwendung der Duktoskopie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und pathologischer Mamillensekretion im Vergleich zur etablierten radiologischen Diagnostik untersucht.

Methoden: Von 2002 bis 2005 wurden 58 Patientinnen mit Mammakarzinom und 44 Patientinnen mit Mamillensekretion präoperativ duktoskopisch untersucht. Für die Untersuchungen wurde ein starres Gradienten Index Mikroendoskop mit einem Durchmesser von 0,7mm in Kombination mit einer speziellen, inzwischen patentierten Biopsienadel zur intraduktalen Vakuumbiopsie verwendet. Duktoskopische Befunde und histologische Ergebnisse der duktoskopischen Biopsie wurden prospektiv dokumentiert und mit der präoperativen Bildgebung sowie der Histologie des Operationsresektates korreliert.

Ergebnisse: Die Milchgangsondierung war bei Patientinnen mit Mammakarzinom in 91% der Fälle erfolgreich. Es konnten bei 46% der Patientinnen intraduktale Anomalien in Form von rötlichen Flecken, Mikrokalk und Gangobstruktionen dargestellt werden. Bei Patientinnen mit einer pathologischen Duktoskopie war im Vergleich zu Patientinnen mit einer duktoskopisch normalen Gangmorphologie signifikant häufiger eine extensive intraduktale Komponente (76% vs. 18%, $p < 0.05$) sowie tumorpositive Resektionsränder (44% vs. 14%, $p = 0.031$) nachweisbar. Im Vergleich dazu konnte mammographisch in 67% ($p > 0.05$), mittels MRM in 35% der Fälle ($p < 0.05$) ein extensives intraduktales Tumorwachstum diagnostiziert werden. Bei Frauen mit einem dichten Brustdrüsenparenchym (ACR-Grad 3&4) konnte die Duktoskopie häufiger als Mammographie Patientinnen mit einem extensiven intraduktalen Wachstum identifizieren (67% vs. 50%, $p > 0.05$). Frauen mit einer pathologischen Mamillensekretion konnten in 93% der Fälle erfolgreich sondiert werden. Bei 80% der Patientinnen stellten sich endoskopisch auffällige Ganganomalien als papilläre Läsionen oder Gangabbrüche dar. Die diagnostische Sensitivität von Duktoskopie und Galaktographie war vergleichbar (93% vs. 86%,

$p > 0.05$). Die intraduktale vakuumassistierte Biopsie war bei 97% der Patientinnen erfolgreich. Von diesen waren 94% diagnostisch verwertbar, wobei die Biopsiehistologie in allen Fällen durch die Histologie des Operationsresektates bestätigt werden konnte (22 Papillome, 2 DCIS, 2 IDC). Bei einer Patientin wurde histopathologisch im Operationsresektat ein zusätzliches lobuläres Carcinoma in situ diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Bei der präoperativen Diagnostik intraduktaler Neoplasien stellt die Duktoskopie eine routinemäßig sinnvoll einsetzbare Ergänzung zur radiologischen Diagnostik insbesondere ausgedehnt wachsender intraduktaler Neoplasien dar. Die intraduktale endoskopische Vakuumbiopsie ermöglicht dabei in vielen Fällen durch eine intraduktale Biopsieentnahme eine schnelle histologische Diagnose. Dies kann die präoperative Evaluation von Patienten mit Mamillensekretion weiter verbessern.

Schlagwörter: Brustkrebs, Duktoskopie, intraduktale Biopsie, extensive intraduktale Komponente

Abstract

Background: Intraductal disease of the breast is still difficult to diagnose. In most cases it is not evident on the radiological workup and therefore complicates adequate surgical therapy. Fiberoptic ductoscopy is increasingly used as an innovative method for direct endoscopic investigation of intraductal disease. The purpose of this study was to investigate its feasibility and clinical application in patients undergoing surgery for breast cancer and in patients with pathologic nipple discharge in comparison with the standard radiological workup.

Methods: From 2002 to 2005 ductoscopy was performed in 58 patients with a preoperative diagnosis of breast cancer and in 44 patients with pathologic nipple discharge. A rigid gradient index microendoscope (\emptyset 0,7mm) was used for all examinations in combination with a special developed needle for intraductal vacuum assisted biopsy. Ductoscopy findings as well as histological results of intraductal biopsy were documented prospectively and were correlated to the preoperative radiological data and histopathology of the resection specimen.

Results: Cannulation was successful in 91% of patients with breast cancer. In these patients ductoscopy identified intraductal lesions in 46% presenting as red patches, microcalcifications or ductal obstruction. Compared to patients with a normal ductoscopy, patients with a pathologic ductoscopy had a significant higher risk of extensive intraductal component (76% vs. 18%, $p < 0.05$) and a significant higher risk for positive resection margins (44% vs. 14%, $p = 0.031$). In comparison with ductoscopy mammography was able to visualize malignant extensive intraductal disease in 67% ($p > 0.05$), MRI in 35% of the patients ($p < 0.05$). In patients with mammographically dense tissue (ACR-Grade 3&4) ductoscopy showed abnormalities suspected for extensive intraductal growth more frequently than mammography (67% vs. 50%, $p > 0.05$). Patients with pathologic nipple discharge were cannulated successfully in 93%. Intraductal proliferatives presenting as papillary lesions or ductal obstructions were visualized in 80% of the patients. The diagnostic sensitivity of ductoscopy and galactography was comparable (93% vs. 86%, $p > 0.05$). Intraductal vacuum assisted biopsy was successful in 97% of the patients and yielded diagnostic material in 94% of the patients. Histology of the resection specimen confirmed the diagnosis in all cases (22 papilloma, 2 in situ

carcinoma, 2 invasive ductal carcinoma). In one patient histopathology of the resection specimen revealed additionally lobular carcinoma in situ not shown by ductoscopy.

Conclusion: In the preoperative diagnosis of intraductal lesions ductoscopy is easy to perform in the clinical routine and presents a useful supplement for the standard radiological workup especially in patients with extensive intraductal disease. Intraductal vacuum assisted biopsy is an innovative technique which is able to provide fast histological diagnosis in many patients and therefore can improve the preoperative evaluation of patients with pathologic nipple discharge.

Keywords: breast cancer, ductoscopy, intraductal biopsy, extensive intraductal disease

Abkürzungsverzeichnis

ACR	<u>A</u> merican <u>C</u> ollege of <u>R</u> adiology
ADH	<u>a</u> typische <u>d</u> uktales <u>H</u> yperplasie
ALH	<u>a</u> typische <u>l</u> obuläre <u>H</u> yperplasie
BIRADS®	<u>B</u> reast <u>I</u> maging <u>R</u> eporting and <u>D</u> ata <u>S</u> ystem
BET	<u>b</u> rusterhaltende <u>T</u> herapie
CEA	<u>C</u> arcinoembryonales <u>A</u> ntigen
DCIS	<u>D</u> uktales <u>C</u> arcinoma <u>I</u> n <u>S</u> itu
EIC	<u>e</u> xtensive <u>i</u> ntraduktales <u>K</u> omponente
IDC	<u>i</u> nvasiv <u>d</u> uktales <u>C</u> arcinom
ILC	<u>i</u> nvasiv <u>l</u> obuläres <u>C</u> arcinom
LCIS	<u>L</u> obuläres <u>C</u> arcinoma <u>I</u> n <u>S</u> itu
MRM	<u>M</u> agnetresonanz <u>m</u> ammographie
TDLE	<u>t</u> erminale <u>d</u> uktulo <u>l</u> obuläre <u>E</u> inheit

Abbildungsverzeichnis

- (1) **Abb. 1:** Progressionsmodell für die Karzinogenese bei Mammakarzinom, Raubach 2006, S.9
- (2) **Abb. 2:** Prinzip der transmamillären Endoskopie mammärer Drüsengänge (Duktoskopie), Raubach 2006, S.16
- (3) **Abb. 3:** Altersverteilung bei Patientinnen mit Mammakarzinom, S.19
- (4) **Abb. 4:** Verteilung der Tumorgröße bei Patientinnen mit Mammakarzinom, bei sechs Patientinnen zeigte sich zusätzlich ein unabhängiges DCIS, S.20
- (5) **Abb. 5:** Histopathologisches Tumorstaging bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n=53, S.21
- (6) **Abb. 6:** Altersverteilung bei Patientinnen mit Mamillensekretion, n=41, S.22
- (7) **Abb. 7:** Duktoskop mit Biopsienadel, Hünerbein 2002, S.23
- (8) **Abb. 8:** Instrumentarium zur Kanülation mit Duktoskopsonden, Führungsdraht und Dilatatoren, Hünerbein 2002, S.24
- (9) **Abb. 9:** Schema der intraduktalen Probenentnahme mit Biopsienadel:
a) geschlossene Biopsiekammer, b) offene Biopsiekammer , c) geschlossene Biopsiekammer mit Gewebeprobe, Raubach 2006, S.25
- (10) **Abb. 10:** Korrelation von Sondierungstiefe und Studiendauer bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n=53, S.29
- (11) **Abb. 11a-d:** Duktoskopiebefunde bei Patientinnen mit Mammakarzinom:
(a) normaler Gang, (b) Verkalkungen, (c) rötliche Flecken, (d) Gangobstruktionen, S.30
- (12) **Abb. 12:** Sensitivität von Duktoskopie und Mammographie bei der Erfassung von Patientinnen mit extensiv intraduktaler Tumorkomponenten bei unterschiedlichen Brustparenchyndichten, S.35
- (13) **Abb. 13:** Korrelation von Sondierungstiefe mit der Studiendauer bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, n=41, S.39
- (14) **Abb. 14a-b:** Duktoskopiebefunde bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion: (a) intraduktales Papillom, (b) Gangobstruktion, Hünerbein 2004, S.40

- (15) **Abb. 15a-b:** Papilläre Neoplasie vor Biopsie (a) und Gangsystem nach Biopsieentnahme (b), Hünerbein 2004, S.43
- (16) **Abb. 16a-b:** Duktoskopische Biopsieentnahme mit Blick auf das Biopsiefenster (a), die Histologie der Gewebeprobe zeigt ein Papillom ohne Atypie (b), Hünerbein 2004, S.43
- (17) **Abb. 17a-b:** Biopsiekammer mit Gewebeprobe (a), die Histologie der Gewebeprobe zeigt ein invasiv duktales Karzinom (b), Hünerbein 2004, S.44

Tabellenverzeichnis

- (1) **Tab. 1:** Anamnese bei Patientinnen mit Mammakarzinom, S.19
- (2) **Tab. 2:** Histopathologie der Operationsresektate bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n=53, S.20
- (3) **Tab. 3:** Operationen bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n=53, S.21
- (4) **Tab. 4:** Symptomatik bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, n=41, S.22
- (5) **Tab. 5:** Korrelation Duktoskopiebefunde mit der Histologie des Operationsresektates bei Patientinnen mit Mammakarzinom, S.31
- (6) **Tab. 6:** Korrelation von duktoskopischem Befund und histopathologischem Status der Resektionsränder, n=53, S.32
- (7) **Tab. 7:** Korrelation von Bildgebung und Duktoskopie mit dem histopathologisch nachgewiesenen Ausmaß des intraduktalen Tumorwachstums, S.33
- (8) **Tab. 8:** Korrelation von Duktoskopie und Mammographie bei der Detektion von Patientinnen mit extensiv intraduktaler Tumorkomponente, n=24, S.34
- (9) **Tab. 9:** Korrelation von Duktoskopie und MRM bei der Detektion von intraduktalem Tumorwachstum bei Patientinnen mit extensiver intraduktaler Komponente, n=17, S.37
- (10) **Tab. 10:** Korrelation von Duktoskopie und Histopathologie des Operationsresektates bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, S.38
- (11) **Tab. 11:** Sensitivität von Duktoskopie und Bildgebung bei der Erfassung histopathologisch verifizierter intraduktaler Neoplasien bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, S.41
- (12) **Tab. 12:** Korrelation von Galaktographie und Duktoskopie für Patientinnen mit histopathologisch nachgewiesenem intraduktalem Papillom, n=28, S.42
- (13) **Tab. 13:** Korrelation von duktoskopischer Biopsie und Histologie des Operationspräparates bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, S.44

Danksagung

Besonderer Dank geht an meinen Betreuer und Doktorvater Herrn PD Dr. med. Michael Hünerbein für die hervorragende Betreuung, ständige Unterstützung und seine motivierende Direktion bei der Durchführung dieser Arbeit. Ich habe viel gelernt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. P. M. Schlag für die Möglichkeit diese Arbeit an der Robert-Rössle-Klinik, Klinik für Chirurgische Onkologie der Charité zu verfassen.

Frau Dipl.-Stat. Tanja Schink danke ich für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet ist, für ihre jahrelange Unterstützung, ohne welche die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Großer Dank gilt meiner Freundin Stephanie Runge, die während der Durchführung dieser Dissertation auf vieles verzichten musste, für ihre Unterstützung. Ich liebe Dich, Steffi.

...sowie meinen Freunden und meiner Familie.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Matthias Raubach, geboren am 25.03.1980 in Berlin, an Eides statt, dass die vorgelegte Dissertation zu dem Thema „*Mikroendoskopie und intraduktale vakuumassistierte Biopsie zur Diagnostik intraduktaler Neoplasien der Mamma*“ von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt keine Kopie anderer Arbeiten dar, auch nicht in Teilen. Die verwendeten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Matthias Raubach

Berlin, den