

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Brustkrebs stellt die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau in Deutschland dar. Jede zehnte Frau muss im Laufe ihres Lebens damit rechnen an Brustkrebs zu erkranken. Aus diesem Grund konzentriert sich die klinische Forschung auf die frühe Identifikation von intraduktal wachsenden Neoplasien, um eine Progression in einen invasiven Tumor und damit den Übergang in ein potenziell metastasierungsfähiges Stadium zu verhindern. Bei der chirurgischen Therapieplanung ist eine genaue präoperative Bestimmung der intraduktalen Tumorausdehnung wichtig, um erkrankte Frauen einer adäquaten Therapie zuführen zu können und um das Auftreten von Lokalrezidiven zu verringern.

Die klinische Symptomatik solcher intraduktalen Neoplasien gestaltet sich vielfältig. Häufig ist eine pathologische Mamillensekretion der Anlass für eine ärztliche Konsultation. Bei diesen Patientinnen werden histopathologisch vielfach intraduktale Papillome diagnostiziert, deren bildgebende Darstellung sich oft als problematisch erweist.

Für die Objektivierung von Brustkrankungen ist die radiologische Bildgebung derzeit das Mittel der Wahl. 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.

Als neues Diagnoseverfahren wurde deshalb die intraduktale Endoskopie mammärer Brustdrüsengänge entwickelt (Duktoskopie). Sie erlaubt eine direkte visuelle Darstellung intraduktaler Pathologien der Brust. Da dieses Verfahren noch neu ist, existieren bisher nur wenige Daten über die klinische Anwendung dieser Methode. Der genaue Stellenwert im Vergleich zur etablierten präoperativen Diagnostik ist bisher noch nicht hinreichend untersucht worden.

In dieser klinischen Studie wurden die Ergebnisse der Duktoskopie mit der präoperativen Diagnostik für intraduktale Erkrankungen durch Mammographie, Galaktographie und Magnetresonanzmammographie eines klinischen Patientenkollektivs verglichen. Die Befunde wurden mit der Histopathologie des Operationsresektates korreliert.

Ziel dieser Studie war die klinische Bewertung der Duktoskopie bei der routinemäßigen präoperativen Diagnostik intraduktaler Neoplasien der Brust durch Entwicklung sowie Evaluation eines eigenen Duktoskopiesystems mit Biopsiemöglichkeit.

## **1.2 Mammakarzinom**

Das Mammakarzinom stellt mit 45000 Neuerkrankungen jährlich die häufigste maligne Tumorerkrankung und mit 18000 Todesfällen pro Jahr die häufigste tumorbedingte Todesursache der Frau in Deutschland dar. Nach jahrzehntelangem Anstieg ist seit Mitte der 1990iger Jahre ein deutlicher Rückgang der Mortalität zu verzeichnen. Die ansteigende Inzidenz ist dabei als Resultat einer häufigeren Diagnosestellung erklärbar und muss nicht Ausdruck eines erhöhten Erkrankungsrisikos sein (Becker 2001).

Hinsichtlich Diagnostik und Therapie sind mehrere Karzinomtypen zu unterscheiden. Invasiv duktales Karzinome (IDC) stellen dabei mit 85% aller Mammakarzinome den Hauptteil dar, weshalb sich die klinische Forschung auf diesen Typ und seine Entstehung besonders konzentriert. Mit 10-15% wesentlich seltener ist das invasiv lobuläre Karzinom (ILC). Daneben existieren weitere, prognostisch günstigere histologische Typen wie das papilläre, muzinöse, tubuläre und medulläre Karzinom (Riede 2001).

Die Therapie dieser invasiven Karzinome beruht auf einer interdisziplinären Zusammenarbeit unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen. Bei der chirurgischen Therapie werden in Abhängigkeit von Tumorgöße und histologischem Typ in großen Zentren heutzutage bei bis zu 70% aller Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom brusterhaltende Verfahren wie Tumorexzision, Sektorresektion oder Quadrantenresektion mit anschließender Radiotherapie favorisiert (Temple 2006). Als problematisch erweist sich hierbei jedoch das Auftreten ipsilateraler Brustkrebsrezidive welche in bis zu 25% der Patientinnen nach 10 Jahren auftreten können (Costa 2004). Als hierfür ursächlicher Faktor wird unter anderem neben Tumorigradung und Gefäßinvasion des Tumors der histopathologische Nachweis einer extensiven intraduktalen Tumorkomponente (EIC)

diskutiert, welcher insbesondere bei jüngeren Frauen einen unabhängigen Prädiktor für ein späteres Karzinomrezidiv darstellt (Kaufman 2005, Freedman 2002). Eine exakte präoperative bildgebende Diagnostik ist daher erforderlich, um zur Vermeidung von R1-Resektionen, Lokalrezidiven und einer eventuellen Strahlentherapie bereits bei der Therapie des Primärtumors die intraduktale Tumorausdehnung genau festlegen zu können.

### 1.3 Präkanzerosen der Mamma

Präkanzerosen bezeichnen atypische Epitheldysplasien mit einem erhöhten Entartungsrisiko, die nach einer mehrjährigen Latenzzeit durch Perforation der Basalmembran in ein invasives Wachstum übergehen können (Abb. 1). Im Bereich der Brustdrüse unterscheidet man abhängig vom Ursprungsort das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS). Die Diagnose eines solchen Carcinoma in situ erhöht das Erkrankungsrisiko für ein späteres Mammakarzinom um ein 7-faches (Franceschi 1998). Als weitere Präkanzerosen werden unter anderem die atypische duktales Hyperplasie (ADH) und die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) angesehen. Dabei können Epithelzellen einzelne Progressionsstufen überspringen und direkt in eine zytomorphologisch und molekulargenetisch höhergradige Dysplasie übergehen.

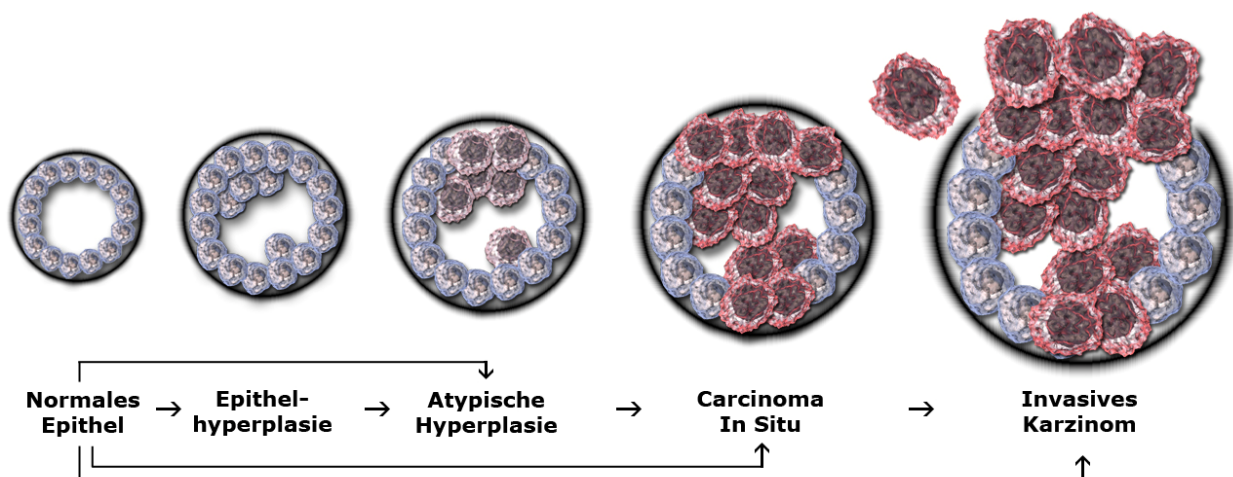


Abb. 1: Progressionsmodell für die Karzinogenese bei Mammakarzinom

## **1.4 Duktales Carcinoma In Situ (DCIS)**

Das DCIS stellt ein intraepitheliales Karzinom der Brustdrüsengänge ohne Überschreitung der subepithelialen Basalmembran dar (Abb. 1). Es ist bei der Diagnostik intraduktaler Neoplasien von besonderer Bedeutung, da es als direkte Vorstufe eines invasiv duktales Karzinoms angesehen wird. Die Erkrankungshäufigkeit dieser Läsion zeigt eine starke Progression seit Einführung des Brustkrebsscreenings mittels Mammographie auf derzeit durchschnittlich 20-30% aller durch Screening erfassten Brustkrebsfälle (Ernster 2002). Eine genaue Bestimmung der aktuellen Prävalenz erweist sich jedoch durch die überwiegende Asymptomatik erkrankter Frauen als schwierig.

Da das DCIS unbehandelt bei 40-50% der Patientinnen in ein invasives Mammakarzinom übergehen kann, besteht ein besonderes Interesse an der sensitiven Erfassung dieser Läsion vor dem Übergang in ein invasives Stadium (Leonhard 2004, Cuzick 2003, Page 1995). Die Notwendigkeit einer solchen Früherkennung wird durch die Tatsache unterstützt, dass in bis zu 14% aller DCIS-Fälle mikroinvasive Stadien vorliegen, die in über 5% lymphonodal metastasiert sind (Leonhard 2004, Padmore 2000, Silver 1998). Bei 10-15% der Patientinnen lässt bereits sich ein assoziiertes invasives Karzinom diagnostizieren (Bonnett 2002, Darling 2000). Die klinische Einschätzung dieser Neoplasie wird zudem durch die häufig multifokale Expansion im Gangsystem der Brust erschwert.

Aus diesem Grund kommt beim DCIS der präoperativen bildgebenden Diagnostik eine besondere Bedeutung zu, um eine adäquate chirurgische Therapie zu ermöglichen. In Abhängigkeit von der Ausdehnung besteht diese in einer brusterhaltenden drahtgeführten Sektorresektion und ggf. anschließender adjuvanter Radiotherapie oder einer Mastektomie bei sehr ausgedehnten sowie multizentrischen DCIS. Das intraduktale Wachstum wird dabei präoperativ häufig unterschätzt, was zu einer höheren Anzahl tumorpositiver Resektionsränder insbesondere bei brusterhaltenden Verfahren führt. Diese sind zudem mit einem erhöhten Risiko eines lokalen DCIS-Rezidivs verbunden, von denen die Hälfte in Form invasiver Karzinome auftritt (Vargas 2005, Burstein 2004).

## **1.5 Lobuläres Carcinoma In Situ (LCIS)**

Das LCIS entwickelt sich als intraepitheliales Karzinom aus dem Azinusepithel der Brustdrüsenlobuli. Erkrankte Frauen haben ein 12-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung an Brustkrebs zu erkranken und in 10-20% der Fälle liegt bereits eine Assoziation mit einem DCIS oder einem invasiven Karzinom der Mamma vor (Arpino 2004, Frykberg 1999). Ähnlich der Entwicklung beim DCIS zeigt sich eine ansteigende Inzidenz des LCIS seit Einführung des Mammographiescreenings Anfang der 1980iger Jahre und liegt derzeit bei 5-6% aller malignen Brusterkrankungen (Frykberg 1999).

Aktuell wird das LCIS eher als ein Risikoprädiktor für eine maligne Entartung angesehen denn als direkte Vorstufe eines invasiven Tumors des Brustgewebes, obwohl nach langjähriger Progredienz ein fünftel der LCIS-Erkrankungen in ein invasives Wachstum übergehen können (Lakhani 1999). Kürzlich veröffentlichte Daten zeigen jedoch, dass dies wesentlich häufiger geschieht als bisher angenommen. In einer Studie von Fisher et al. erschienen nach 12-jähriger Beobachtung 96% aller ipsilateralen LCIS-Rezidive und 100% aller invasiven Tumorrezidive im Bereich der gleichen Lokalisation wie eine zuvor festgestellte LCIS-Indexläsion (Fisher 2004). Dies lässt vermuten, dass das LCIS tatsächlich eine direkte Vorläuferläsion eines invasiven Mammakarzinoms sein könnte (Fisher 2004, Simpson 2003). Das impliziert die Wichtigkeit einer genauen und sensitiven präoperativen Erfassung dieser Erkrankung. Dies ist jedoch problematisch, da das LCIS keine typischen klinischen und bildgebenden Manifestationen aufweist. Darüber hinaus wird eine hinreichende Einstufung durch das häufig multizentrische und bilaterale Auftreten dieser Neoplasie kompliziert. Daher stellt es meist einen Zufallsbefund im Rahmen von Brustbiopsien oder Operationen der Brust aus anderer Ursache dar.

## **1.6 Atypische Epithelhyperplasien**

Die atypische duktale Hyperplasie (ADH) und die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH) entwickeln sich im Rahmen einer proliferierenden, meist fibrös-zystischen Hyperplasie des Mammagewebes (Prechtel Grad 3). Sie weisen bereits ein präkanzeröses Potential durch eine proliferative klonale Epithelexpansion mit Zell- und Kernatypien auf (Böcker

1997). Im Gegensatz zum Carcinoma in situ ist die Unterscheidung von Drüsenepithel- und Myoepithelschicht jedoch noch möglich. Obwohl das Risiko erkrankter Personen für die spätere Entwicklung eines invasiven Mammakarzinoms für beide Läsionen um das 4 bis 5-fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist, wird es ähnlich dem LCIS eher als ein Risikoprädiktor für ein allgemein erhöhtes Erkrankungsrisiko diskutiert. (Marshall 1997, Page 1985). Untersuchungen zeigen jedoch, dass atypische Epithelhyperplasien molekulargenetische Alterationen aufweisen, welche charakteristisch für Carcinomata in situ sind und somit im Progressionsmodell der Karzinogenese (Abb. 1) des Mammakarzinoms als direkte Vorläuferläsionen betrachtet werden sollten (Lakhani 1999). Durchschnittlich bis zu 25% aller durch Stanzbiopsie diagnostizierten ADH sind gleichzeitig mit einem DCIS oder einem invasiven Karzinom assoziiert (Arpino 2004). Die radiologische Erfassung erweist sich jedoch als schwierig, da atypische Hyperplasien keine radiomorphologisch pathognomonischen Charakteristika aufweisen und nur bei wenigen Patienten mit mammographisch detektierbaren Mikrokalzifikationen direkt assoziiert sind (Helvie 1991).

## **1.7 Intraduktale Papillome und pathologische Mamillensekretion**

Eine pathologische Mamillensekretion stellt bei 5-7% der Patientinnen eine häufige Symptomatik brustassoziierten Beschwerden dar (Gulay 1994, Leis 1989). Differentialdiagnostisch muss sie von einer wesentlich häufiger auftretenden physiologischen Mamillensekretion wie einer endokrin bedingten Galaktorrhoe abgegrenzt werden. Typischerweise ist sie auf eine benigne Ätiologie zurückzuführen, deren häufigste Manifestation mit 35-70% intraduktale Papillome darstellen (Dietz 2002, Florio 1999, Paterok 1993, Leis 1989). Während diese in den zentralen Milchgängen meist als große, solitäre Gewächse auftreten, zeigen sie bei peripherer Lokalisation oft eine kleinstwüchsige, multiple Ausbreitung. Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Verteilung durch ein erhöhtes Risiko für intraduktale und invasive Karzinome bei multiplen Papillomen von Bedeutung für die Entwicklung eines späteren Mammakarzinoms sein kann (Haagensen 1981, Carter 1977). Des Weiteren konnte in Biopsiestudien ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Brustkrebs bei Frauen mit atypisch hyperplastischen Papillomen gegenüber Papillomträgerinnen ohne atypische Hyperplasie nachgewiesen werden

(Renshaw 2004, Page 1996). Bei bis zu 10% der Patientinnen mit Mamillensekretion sind zugrunde liegende Malignome nachweisbar (Gulay 1994). Auf Grund dieser ätiomorphologischen Heterogenität ist eine genaue differentialdiagnostische Abklärung der Mamillensekretion von wesentlicher Relevanz um einen adäquaten Therapiemodus festzulegen.

## **1.8 Bildgebende Diagnostik intraduktaler und invasiver Neoplasien der Brust**

Für die Früherkennung und Diagnostik pathologischer Veränderungen der Brust werden Mammographie, Galaktographie und die Magnetresonanzmammographie (MRM) routinemäßig 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.

## **1.9 Mammographie**

Derzeit stellt die Mammographie den Goldstandard für die Früherkennungsdiagnostik invasiver und nicht-invasiver Tumoren der Brust dar. Durch organisierte Screeningprogramme konnte eine signifikante Reduktion der brustkrebsassoziierten Mortalität bei Frauen um 20-35% nachgewiesen werden (Fletcher 2003). Die Mammographie weist jedoch große technische und individuelle Qualitätsunterschiede auf. Während die Sensitivität bei transparentem, fettinvolutiertem Brustparenchym mit ca. 60-90% angegeben wird, liegt sie bei Frauen mit einem sehr dichten, fibroglandulären Brustparenchym bei ca. 30-50% (Berg 2004, Kolb 2002, Mandelson 2000, Kerlikowske 1996, Burhenne 1994, Robertson 1993). Dies stellt sich insbesondere für jüngere Frauen mit häufig dichterem Brustgewebe als nachteilig dar, da invasive Tumoren öfter in dichtem Gewebe auftreten können als in fettreichem Gewebe (Berg 2004, Carney 2003). Ein weiteres Problem stellen falsch-negative Mammographien dar, bei denen intraduktale Karzinome übersehen werden (Hunynh 1998, Bauer 1998). Dies kann zu einer ver-

späteten Diagnosestellung führen, mit dem Risiko einer bereits erfolgten Tumorinvasion oder dem Übergang in ein nicht mehr kurativ therapierbares Stadium.

Bei intraduktalen Karzinomen lässt sich polymorpher, duktulär oder segmental angeordneter Mikrokalk in bis zu 75% der Fälle als häufigstes radiologisches Merkmal im Drüsengewebe der Mamma nachweisen (Stomper 1989). Die Korrelation von Mikrokalkareal und DCIS-Ausdehnung weist jedoch häufig eine große Diskrepanz auf, weshalb die Tumorausbreitung mammographisch oft unterschätzt wird (Berg 2004, Faverly 2001, Holland 1990). Daraus erklärt sich, dass nach brusterhaltenden Operationen bei 40-60% der Patientinnen aufgrund einer inkompletten Tumorentfernung entweder eine erneute Operation oder eine Nachbestrahlung durchgeführt werden muss (Vicini 2001, Bauer 1998). Zudem werden insbesondere kleine intraduktale Tumoren oft übersehen (Cataliotti 1992). Eine Verbesserung der Detailauflösung und somit sensitivere Detektion von Mikrokalzifikaten ist derzeit auch durch die digitale Mammographie nicht realisierbar (Skaane 2004, Lewin 2001).

### **1.10 Magnetresonanzmammographie (MRM)**

Die MR-Mammographie wird zunehmend bei der präoperativen Diagnostik des Mammakarzinoms eingesetzt. Dabei ist sie hilfreich beim Screening von Hochrisikopatientinnen (Kriege 2004). Gegenüber Mammographie hat die MRM den Vorteil, dass die Brustparenchymdichte keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität der Untersuchung hat (Bluemke 2004). Jedoch entgehen der MR-Mammographie intraduktale Karzinome häufig (Kriege 2004). Während invasive Karzinome studienabhängig mit einer 88-100%igen Sensitivität erfasst werden, ist die korrekte Darstellung intraduktal wachsender Karzinome auf Grund ihrer heterogenen radiomorphologischen Präsentation und unspezifischen Kontrastmittelkinetik auf 40-80% limitiert (Sundararajan 2006, Bluemke 2004, Hata 2004, Kuhl 2000, Mumtaz 1997). Problematisch erscheint dabei auch die im Allgemeinen als niedrig bewertete Spezifität deren Angaben jedoch in einem weiten Bereich von 30-80% schwanken (Bluemke 2004). Auf Grund dessen wurde die MRM für die Diagnostik intraduktaler Karzinome nicht in die Praxisleitlinien für MRM-Untersuchungen des American College of Radiology von 2004 für diese Indikation aufgenommen (ACR 2004). Eine weite Verbreitung der MRM für die



Diagnostik intraduktaler Neoplasien der Brust wird darüber hinaus neben hohen Untersuchungskosten durch einen relativ hohen Anteil an falsch negativen Befunden verhindert (Boetes 1997).

### **1.11 Galaktographie**

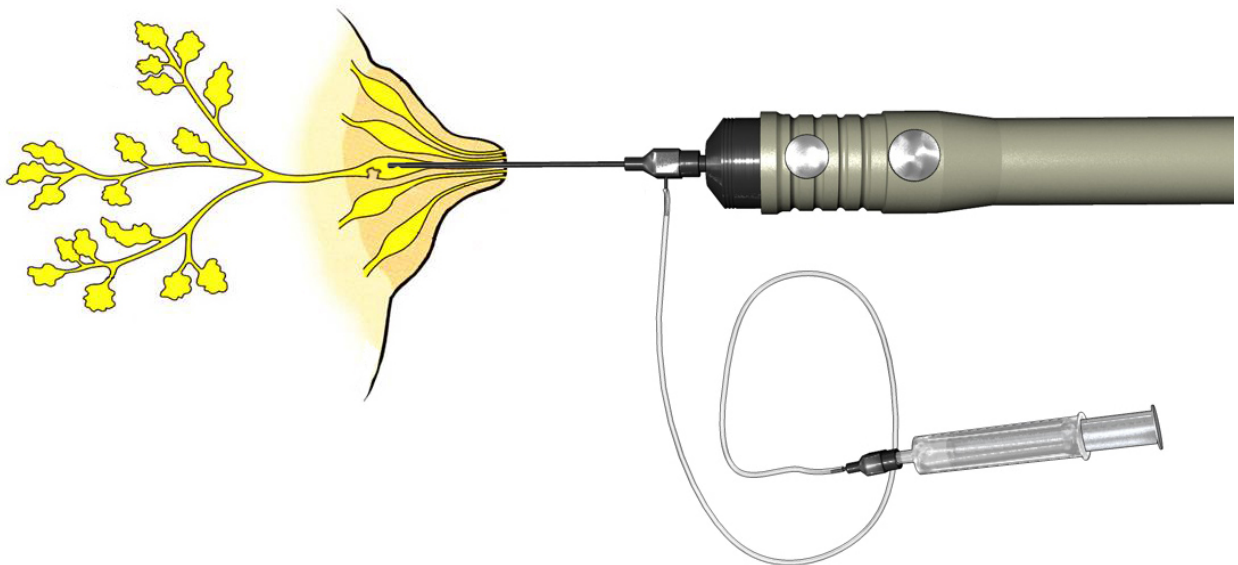
Die Galaktographie wird als Methode der Wahl bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion zur morphologischen Differenzierung sowie Lokalisation der Beschwerdeätiologie eingesetzt. Durch Injektion eines iodhaltigen Kontrastmittels in das sezernierende Gangsystem lassen sich durch eine anschließende Mammographie intraduktale Läsionen sensitiver darstellen als durch Zytologie oder eine alleinige Mammographie (86-90%) (Funovics 2003, Yamamoto 2001). Allerdings lassen galaktographische Charakteristika keinen Rückschluß auf die Dignität der zugrundeliegenden Pathologie zu (Sickles 2000). Die geringe Spezifität der Untersuchung von bis zu 50% auf Grund einer hohen Rate an falsch positiven Befunden und technischen Limitationen macht diese Unterscheidung zwischen malignen und benignen Neoplasien diagnostisch problematisch, so dass sie allein bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion nicht suffizient für die Festlegung einer chirurgischen Therapieoption ist (Funovics 2003, Dawes 1998, Rongione 1996, Chung 1995).

Neben diesen radiologischen Methoden kann die Sonographie zur Unterscheidung von zystischen und soliden Massen verwendet werden, deren Dignität mammographisch oder anders bildgebend nicht sicher genug eingegrenzt werden konnte (Stavros 1995). Ein entscheidender Nachteil der Sonographie ist jedoch die fehlende Detektion von Mikrokalzifikaten (Soo 2003). Sie ist daher nur bedingt für die Diagnostik intraduktaler Karzinome geeignet.

### **1.12 Endoskopie intraduktaler Pathologien (Duktoskopie)**

Anfang der 1990iger Jahre führten einige Arbeitsgruppen erste Endoskopien des Gangsystems der Mamma (Duktoskopien) an Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion unter Lokalanästhesie durch (Abb. 2) (Berna 1991, Makita 1991, Okazaki 1991). Dabei konnten bei mehreren Patientinnen pathologische intraduktale Befunde

meist in Form von Papillomen erfolgreich dargestellt werden. Allerdings erwiesen sich eine geringe Eindringtiefe, limitierte Bildqualität sowie -größe und eine fehlende Insufflations- und Biopsiemöglichkeit als problematisch. Ergebnis weiterer Entwicklungen war unter anderem die Einführung eines flexiblen Fiberglasduktoskops mit einem Außendurchmesser von 0,45mm. Vorteile dieser Entwicklung waren eine verbesserte Kanülation der Drüsengänge sowie Inspektion der Seitengänge und eine höhere Eindringtiefe (Makita 1991, Okazaki 1991). Allerdings muss bei solch geringen Faserdurchmessern mit einer eingeschränkten optischen Qualität auf Grund einer geringeren Anzahl an optisch leitenden Fiberglasfasern gerechnet werden. Love et al. setzten 1996 erstmals die Duktoskopie zur Evaluation der Ausbreitung intraduktaler Carcinomata in situ ein (Love 1996). Dabei konnte die Ganganatomie in sieben Fällen beurteilt werden. Dagegen erwies sich die Entnahme von zytologischem Material als schwierig, da das Gerät nicht über einen Spülkanal verfügte. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass eine Duktoskopie bei Mamillensekretion durch Lokalisation von intraduktalen Papillomen eine chirurgische Resektion erleichtern kann (Shen 2000). In dieser Studie konnte bei einer größeren Patientinnenzahl in 40% der Fälle durch die Duktoskopie ein pathologischer Befund dargestellt werden. Bei 11 Patientinnen konnte ein intraduktales Karzinom nachgewiesen werden, obwohl bei sechs dieser Patientinnen mammographisch ein unauffälliger Befund bestand.



**Abb. 2:** Prinzip der transmamillären Endoskopie mammärer Drüsengänge (Duktoskopie)