

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnen mit Mammakarzinom

4.1.1 Makroskopische Duktoskopiebefunde

Es konnten bei 53 von 58 Patientinnen (91%) die Brustdrüsengänge erfolgreich sondiert werden. Bei den verbleibenden fünf Patientinnen war dies auf Grund von Mamillenretraktion, peripherer Gangstriktur, Gangperforation oder technischen Problemen nicht möglich. Bei jeder Patientin wurden ein bis drei Milchgänge kanüliert (Mittel: 1,6). Die mittlere Sondierungstiefe betrug 4,2cm (2-7cm). Dabei zeigte sich in dieser Patientengruppe mit zunehmender Studiendauer eine Zunahme der durchschnittlich erreichten Sondierungstiefe ($r=0.781$, Abb. 10). Hierbei konnten im Mittel drei Aufzweigungen (0-6) dargestellt und untersucht werden.

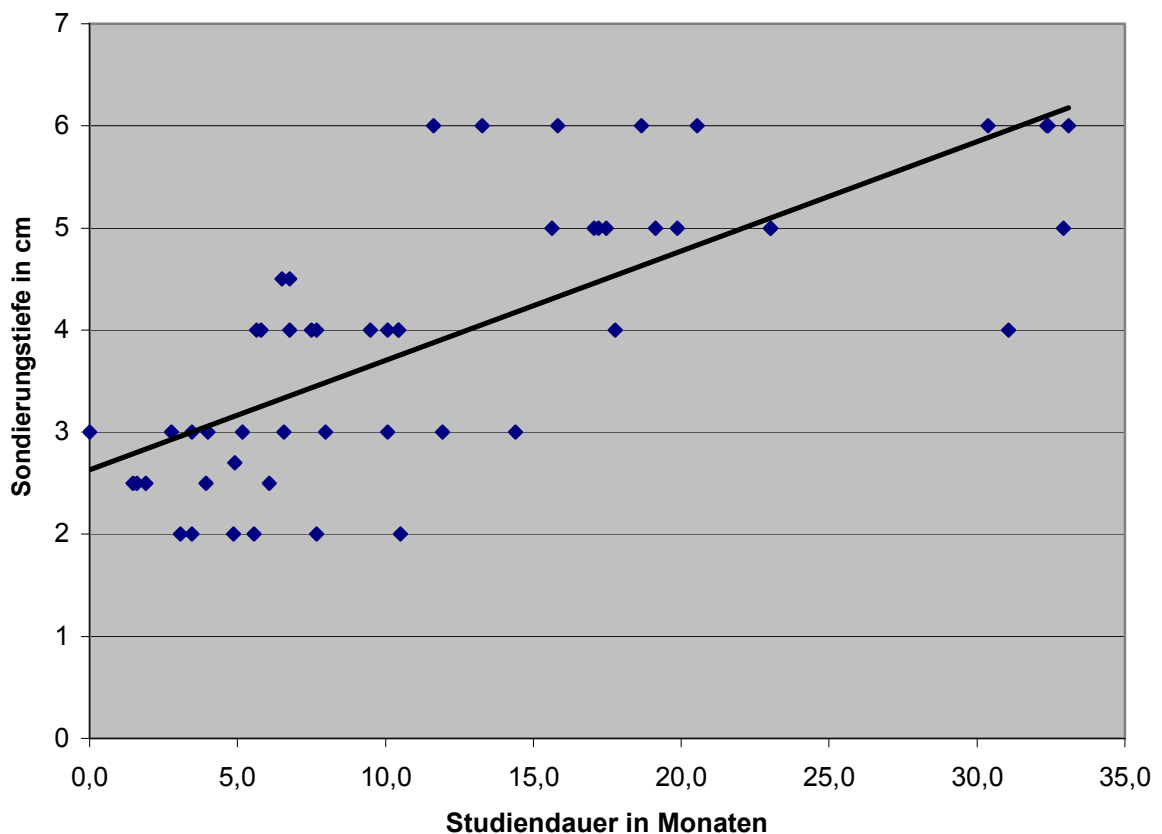


Abb. 10: Korrelation von Sondierungstiefe und Studiendauer bei Patientinnen mit Mammakarzinom, $n=53$, Spearman Korrelationskoeffizient $r=0.781$

Während bei 28 von 53 (53%) Patientinnen eine normale Ganganatomie nachweisbar war, zeigten sich bei 25 der 53 Patientinnen (47%) duktoskopisch verdächtige Veränderungen der Gangmorphologie im untersuchten Bereich. Diese präsentierten sich in Form von multiplen rötlichen Flecken, Gangobstruktion oder Gangabbrüchen sowie wandständigen Verkalkungen. Befundbeispiele der Endoskopie sind in den Abbildungen 11a bis 11d dargestellt.

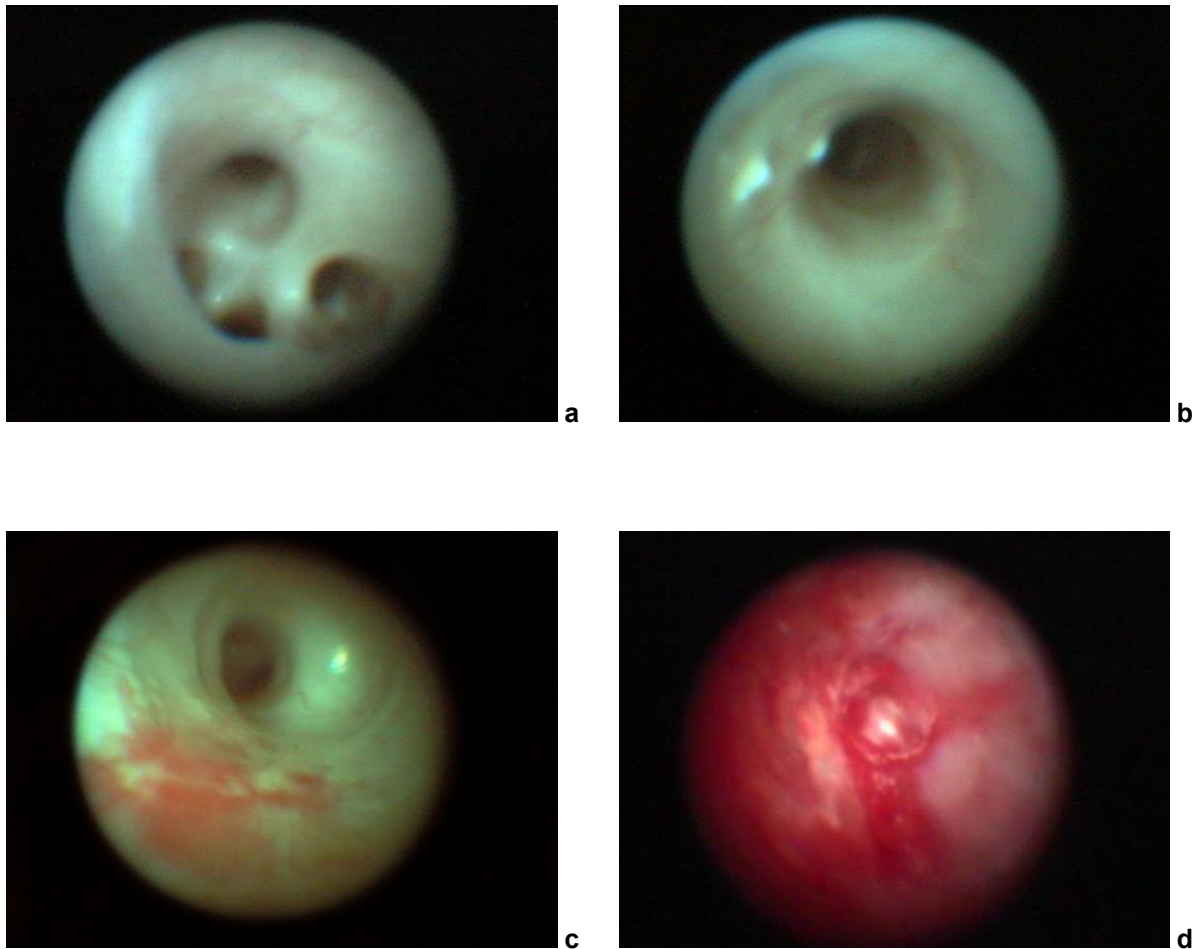


Abb. 11a-d: Duktoskopiebefunde bei Patientinnen mit Mammakarzinom: (a) normaler Gang, (b) Verkalkungen, (c) rötliche Flecken, (d) Gangobstruktionen

Die histopathologische Untersuchung der korrespondierenden Operationsresektate beschrieb bei 23 Patientinnen ein invasives Karzinom sowie bei zwei Patientinnen ein DCIS. Eine extensive intraduktale Komponente konnte histologisch bei 19 der 25 (76%) duktoskopisch pathologischen Patientinnen nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu war bei nur 5 von 28 Patientinnen (18%) mit duktoskopisch unauffälliger Gangstruktur eine extensive intraduktale Ausbreitung histologisch nachweisbar. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0.001$). Die detaillierten Ergebnisse zeigt Tabelle 5.

Tab. 5: Korrelation der Duktoskopiebefunde mit der Histologie des Operationsresektates

Duktoskopischer Befund	Patientenanzahl	Invasives Karzinom	Histologisch extensive intraduktale Komponente
	n	n	n (%)
Rötliche Flecken	13	12*	9 (69%)
		duktal 6	DCIS 8
		lobulär 2	LCIS 1
		tubulär 2	
		medullär 1	
		muzinös 1	
Gangobstruktion	8	8	6 (75%)
		duktal 5	DCIS 4
		lobulär 2	CLIS 2
		medullär 1	
Mikrokalk	4	3*	4 (100%)
		lobulär 1	DCIS 3
		tubulär 1	ADH 1
		papillär 1	
Normaler Gang	28	26	5 (18%)
		duktal 19	DCIS 5
		lobulär 4	
		tubulär 1	
		medullär 2	

* eine Patientin ohne invasives Karzinom, aber mit intraduktalem Karzinom und atypischer duktaler Hyperplasie

4.1.2 Korrelation von Duktoskopie und Resektionsrandstatus

Positive Resektionsränder im Sinne einer R1-Resektion wurden bei 11 der 25 Patientinnen (44%) mit auffälliger Duktoskopie nachgewiesen. Diese Patientinnen wurden einer Reexzision unterzogen. Die präoperative Mammographie zeigte bei 3 dieser 11 Patientinnen keinen Mikrokalk bzw. andere Veränderungen mit Verdacht auf ein extensives Tumorwachstum. Acht dieser Patientinnen wurden sekundär einer Mastektomie unterzogen, wogegen drei Patientinnen sekundär brusterhaltend operiert werden konnten. Bei Patientinnen mit normaler duktoskopischer Ganganatomie hingegen waren nur bei 4 von 28 Patientinnen (14%) positive R1-Resektionsränder nachweisbar. Zwei dieser Patientinnen wurden brusterhaltend nachreseziert, zwei weitere wurden sekundär mastektomiert.

Tab. 6: Korrelation von duktoskopischem Befund und histopathologischem Status der Resektionsränder, n=53, p=0.031, PPV=44%, NPV=86%

Duktoskopie	Pathologie Resektionsrand		p-Wert
	R1	R0	
pathologisch	11	14	0.031
normal	4	24	

Das Signifikanzniveau für den Unterschied positiver Resektionsränder bei Patientinnen mit pathologischer Duktoskopie und Patientinnen mit normaler Duktoskopie wurde mit $p=0.031$ bestimmt. Damit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.

4.1.3 Vergleich von Duktoskopie und Bildgebung

Bei der präoperativen bildgebenden Diagnostik konnte die Mammographie bei 42 von 53 Patientinnen (79%) eine malignomverdächtige primäre Raumforderung korrekt erfassen und lokalisieren. MRM stellte mit hoher Sensitivität bei 36 von 38 Patientinnen (95%) ein invasives Karzinom dar. Die Duktoskopie konnte diesbezüglich nur mit einer limitierten Sensitivität bei 25 von 53 Patientinnen (47%) direkt einen invasiven Tumor darstellen.

Bei Betrachtung der intraduktalen Tumorausbreitung konnte die Duktoskopie mit hoher Sensitivität Patientinnen mit extensiv intraduktal wachsenden Tumorkomponenten identifizieren (79%), während dies bei Patientinnen mit Tumoren mit weniger als 10% intraduktal wachsendem Gewebeanteil nur bedingt möglich war (29%). Im Vergleich dazu war die Erfassung ausgedehnt intraduktal wachsender Neoplasien durch Mammographie und MRM limitiert (67% bzw. 35%), wobei sich auch hier eine sensitivere Erfassung von Patientinnen mit einer extensiv intraduktal wachsenden Tumorkomponente zeigte. Eine detaillierte Darstellung zeigt Tabelle 7.

Tab. 7: Korrelation von Bildgebung und Duktoskopie mit dem histopathologisch nachgewiesenen Ausmaß des intraduktalen Tumorwachstums

	Pathologie – intraduktale Tumorkomponente		
	Keine	Klein	Extensiv
Duktoskopie pathologisch n=53	13% (2/15)	29% (4/14)	79% (19/24)
Mammographie intraduktale Neoplasie n=53	13% (2/15)	36% (5/14)	67% (16/24)
MRM Intraduktale Neoplasie n=38	0% (0/11)	20% (2/10)	35% (6/17)

Bei der Identifikation von Patientinnen mit extensiv intraduktaler Komponente zeigte sich eine gegenseitige Ergänzung von Duktoskopie und Mammographie. Der Unterschied war statistisch nicht als signifikant einzustufen ($p=0.508$). Während bei sechs Patientinnen mit pathologischer Duktoskopie im verdächtigen Brustbereich mammographisch kein Verdacht auf ein ausgedehntes intraduktales Tumorwachstum geäußert werden konnte, wurde durch Mammographie hingegen bei drei Patientinnen mit einer unauffälligen duktoskopischen Gangmorphologie ein ausgedehntes intraduktales Tumorwachstum korrekt erfasst. Durch die Kombination von Duktoskopie und Mammographie konnten bei 22 von 24 Patientinnen (92%) ein intraduktales Wachstum dargestellt werden.

Tab. 8: Korrelation von Duktoskopie und Mammographie bei der Detektion von Patientinnen mit extensiv intraduktaler Tumorkomponente, $n=24$, $p=0.508$

		Mammographie	
		Intraduktales Neoplasie	Keine intraduktales Neoplasie
Duktoskopie	pathologisch	13	6
	normal	3	2

Bei Patientinnen ohne histopathologisch nachweisbares intraduktales Tumorwachstum zeigten sich vergleichbare Ergebnisse von Duktoskopie und Mammographie. Hierbei wurde durch Duktoskopie bei einer Patientin mit unauffälliger Mammographie ein auffälliger Befund im verdächtigen Brustbereich dargestellt. Mammographisch hingegen wurde bei ebenfalls einer Patientin mit einer unauffälligen Duktoskopie der Verdacht auf intraduktales Tumorwachstum geäußert.

Die Dichte des Brustdrüsengewebes hat einen großen Einfluss auf die Sensitivität der Mammographie. Daher wurde die Erfassung von extensiv intraduktalen Tumorkomponenten speziell getrennt für Frauen mit dichtem und transparentem Gewebe untersucht.

Bei Patientinnen mit mammographisch dichtem Brustdrüsenparenchym (ACR 3&4) konnte die Duktoskopie Patientinnen mit extensiv intraduktaler Tumorkomponente tendenziell häufiger identifizieren (67%) als Mammographie (50%). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht als signifikant einzustufen ($p=0.687$). Bei Patientinnen mit mammographisch transparentem Brustdrüsengewebe (ACR 1&2) zeigten sich vergleichbar hohe Sensitivitäten bei Duktoskopie und Mammographie (Abb. 12) für die Erfassung von Patientinnen mit extensiv intraduktal wachsenden Tumorkomponenten (92% bzw. 83%).

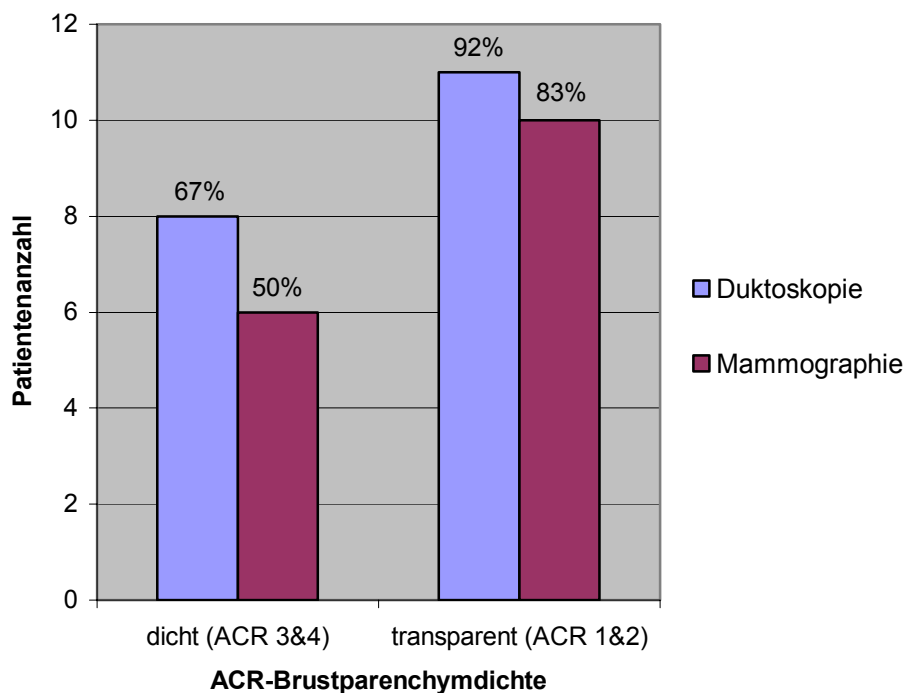


Abb. 12: Sensitivität von Duktoskopie und Mammographie bei der Erfassung von Patientinnen mit extensiv intraduktaler Tumorkomponenten bei unterschiedlichen Brustparenchymdichten; $n=24$; für ACR 3&4 $p=0.687$, für ACR 1&2 $p=1.000$

Bei Patientinnen ohne ein histopathologisch nachweisbares intraduktales Tumorstadium wurde duktoskopisch oder mammographisch sowohl bei Patientinnen mit dichtem

als auch transparentem Parenchym nur in jeweils einem Fall der Verdacht auf ein intraduktales Wachstum geäußert. Bei Patientinnen mit einer histopathologisch kleinen intraduktalen Komponente und dichtem Brustparenchym zeigten sich duktoskopisch und mammographisch bei jeweils drei Patientinnen (43%) Hinweise auf ein intraduktales Wachstum.

Bei Patientinnen mit einem extensiv intraduktal wachsenden Tumoranteil konnte die Duktoskopie signifikant häufiger das intraduktale Wachstum darstellen als die MR-Mammographie ($p=0.039$). Während die Duktoskopie bei acht Patientinnen mit einem magnetresonanzmammographisch fehlenden Nachweis eines intraduktalen Wachstums das intraduktale Wachstum darstellen konnte, gelang dies der MRM bei einer Patientin mit einer unauffälligen Duktoskopie. Durch die Kombination beider Untersuchungsmethoden konnte bei 14 von 17 Patientinnen (82%) der Verdacht auf ein intraduktales Wachstum korrekt geäußert werden.

Tab. 9: Korrelation von Duktoskopie und MRM bei der Detektion von intraduktalem Tumorwachstum bei Patientinnen mit extensiver intraduktaler Komponente, $n=17$, $p=0.039$

		MRM	
		Intraduktale Neoplasie	Keine intraduktale Neoplasie
Duktoskopie	pathologisch	5	8
	normal	1	3

Bei Patientinnen ohne histopathologisch nachweisbares intraduktales Tumorwachstum wurde durch MRM bei keiner der Patientinnen ein intraduktales Wachstum dargestellt. Duktoskopie wies bei zwei dieser Patientinnen eine pathologische Gangmorphologie nach.

4.1.4 Nachbeobachtung der Patientinnen (Follow up)

Insgesamt wurden initial zunächst 33 Frauen brusterhaltend chirurgisch therapiert. Bei 13 dieser Patientinnen musste sekundär eine Mastektomie durchgeführt werden, so dass 20 Patientinnen für eine weitere Verlaufsbeobachtung geeignet waren. Diese wurden in der Nachbeobachtungsphase drei Monate nach Operation klinisch untersucht, Laborparameter bestimmt (CA 15-3, kleines Blutbild) sowie einer Kontrollmammographie und Kontrollsonographie der Brust unterzogen.

Duktoskopisch hatten präoperativ 14 dieser Patientinnen normale Gangverhältnisse, sechs Patientinnen hingegen pathologische Befunde (zwei Verkalkungen, zwei Gangabbrüche, zwei rötliche Flecken). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten (8-37 Monate) trat bei einer der sechs Patientinnen mit auffälliger Duktoskopie ein Lokalrezidiv eines high grade-DCIS im Bereich der Indexläsion auf. Der Primärtumor dieser Patientin zeigte histologisch ein papilläres Karzinom mit einer ausgedehnten extensiv intraduktalen Komponente im Sinne eines high-grade DCIS. Zur Senkung der Lokalrezidivgefahr wurde die Patientin initial postoperativ bestrahlt. Bei den verbleibenden Patientinnen war bei unauffälligen klinischen, laborparametrischen und bildgebenden Untersuchungen innerhalb der Nachbeobachtungszeit kein Lokalrezidiv oder Zweittumor nachweisbar.

4.2 Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion

4.2.1 Makroskopische Duktoskopiebefunde

In dieser Patientengruppe konnten die Milchgänge bei 41 von 44 Patientinnen (93%) erfolgreich sondiert werden. Bei den verbleibenden drei Patientinnen war dies auf Grund von technischen Problemen sowie peripherer Gangstriktur nicht möglich. Die durchschnittliche Sondierungstiefe lag bei 4,5cm (2,1cm-7cm) für Milchgänge mit einer auffälligen Duktoskopie und bei 4,9cm (2,8cm-7cm) für Patientinnen mit einer unauffälligen Ganganatomie. Im Mittel wurden 1,4 Gänge untersucht (1-4). Dabei waren durchschnittlich drei Aufzweigungen endoskopierbar (1-5). Darüber hinaus zeigte sich auch in dieser Patientengruppe mit zunehmender Studiendauer eine Zunahme der im Mittel erreichten Sondierungstiefe ($r=0.682$, Abb. 13).

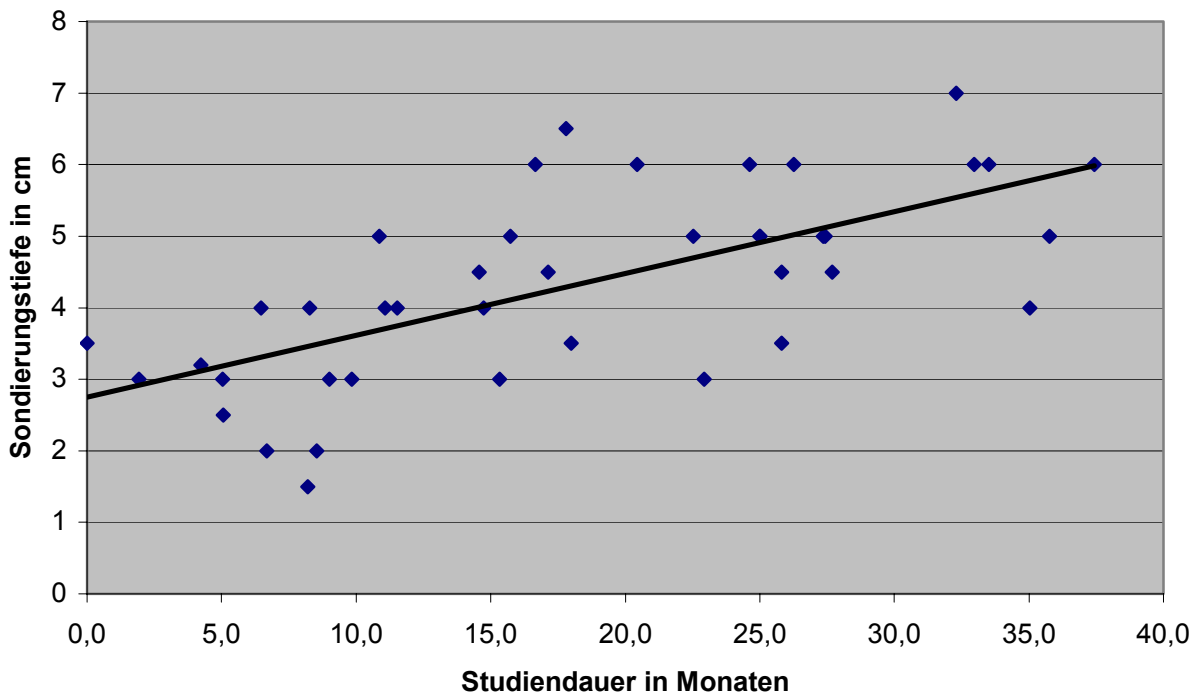


Abb. 13: Korrelation von Sondierungstiefe mit der Studiendauer bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion, $n=41$, Spearman Korrelationskoeffizient $r=0.682$

Es konnten bei 8 von 41 Patientinnen (20%) normal konstituierte Milchgänge dargestellt werden, während bei den verbleibenden 33 Patientinnen (80%) auffällige Ganganomalien nachweisbar waren. Diese präsentierten sich am häufigsten als solitäre exophytische papillär wachsende Gewebsformationen (n=17). Multiple papilläre Gewächse konnten bei neun Patientinnen, Gangobstruktionen oder –abbrüche bei sieben Patientinnen dargestellt werden. Der mittlere Neoplasieabstand vom Mamillen-orefizium lag bei 3,4cm für benigne Läsionen und bei 3,9cm für maligne Läsionen. Exemplarisch sind intraduktale Endoskopiebefunde in den Abbildungen 14a und 14b dargestellt. Eine detaillierte Darstellung zeigt Tabelle 10.

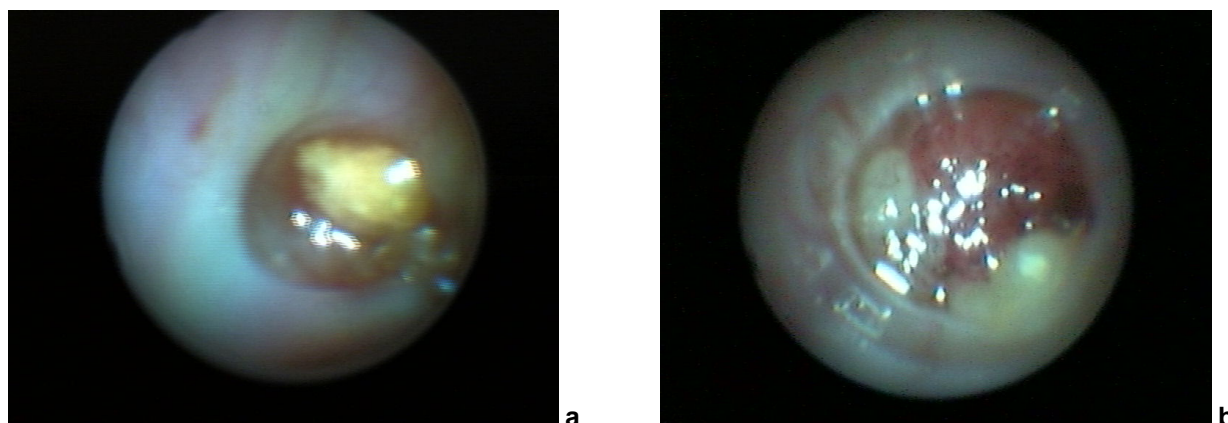


Abb. 14a-b: Duktoskopiebefunde bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion: (a) intraduktales Papillom, (b) Gangobstruktion

Tab. 10: Korrelation von Duktoskopie und Histopathologie des Operationsresektates bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion

Duktoskopie	Histopathologie					Gesamt
	Papillom	DCIS/LCIS	Invasives Karzinom	unauffällig	nicht operiert	
normaler Gang	2*	-	-	2 ⁺	4	8
exophytisch papillär	24	1	-	-	1	26
Gangobstruktion	4	1	2	-	-	7
Gesamt	30	2	2	2	5	41

* zwei Pat. mit Gangexzision bei unauffälliger Duktoskopie und galaktographischem Verdacht auf Papillom

⁺ zwei Pat. mit Gangexzision bei unauffälliger Duktoskopie und unklarer Galaktographie zur weiteren Abklärung

Insgesamt fünf Patientinnen aus dieser Gruppe wurden keiner operativen Therapie unterzogen. Ursächlich hierfür war bei vier Patientinnen die unauffällige Galaktographie, Mammographie oder Sonographie bei unauffälliger Duktoskopie, so dass bei fehlendem Hinweis auf einen pathologischen Prozess keine Indikation für eine operative Therapie der Mamillensekretion bestand. Eine weitere Patientin entschied sich trotz duktoskopischem Nachweis einer intraduktalen papillären Neoplasie nach spontanem Sistieren der Mamillensekretion während der OP-Planungsphase gegen eine chirurgische Intervention.

4.2.2 Vergleich von Duktoskopie und Galaktographie

Die Galaktographie konnte bei 36 von 41 Patientinnen (88%) erfolgreich durchgeführt werden. Am häufigsten waren hierdurch papilläre Füllungsdefekte nachweisbar, welche solitär (n=9) oder multipel (n=11) auftraten. Subtotale Gangobstruktionen oder Gangabbrüche konnten bei sechs Patientinnen nachgewiesen werden. Unauffällige Gangsysteme zeigten sich bei acht Patientinnen. Intraduktale Papillome wurden durch Duktoskopie nur tendenziell sensitiver erfasst als mit Galaktographie (93% vs. 86%) (Tab. 11). Es konnte kein signifikanter Unterschied (p=0.687) nachgewiesen werden (siehe Tabelle 12). Für die Patientinnen mit DCIS und invasivem Mammakarzinom war diese Berechnung auf Grund zu geringer Fallzahlen in dieser Patientengruppe nicht sinnvoll.

Tab. 11: Sensitivität von Duktoskopie und Bildgebung bei der Erfassung histopathologisch verifizierter intraduktaler Neoplasien bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion

	Pathologie		
	Papillom n=30	DCIS/LCIS n=2	Invasives Karzinom n=2
Duktoskopie	93% (28)	100% (2)	100% (2)
Galaktographie	86% (26)	0% (0)	100% (2)
Mammographie	33% (10)	50% (1)	100% (2)
Sonographie	27% (8)	50% (1)	100% (2)

Tab. 12: Korrelation von Galaktographie und Duktoskopie für Patientinnen mit histopathologisch nachgewiesenem intraduktalem Papillom, n=28, p=0.687

		Galaktographie		Gesamt
		auffällig	unauffällig	
Duktoskopie	pathologisch	22	4*	26
	normal	2	-	2
Gesamt		24	4	28

* ein zusätzlicher Patient mit fehlgeschlagener Galaktographie (insgesamt somit fünf Pat.)

Bei zwei Patientinnen mit diskreten Füllungsdefekten konnte durch Galaktographie keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Die histopathologische Untersuchung des korrespondierenden Operationresektates nach diagnostischer Exzision des verdächtigen Gangabschnittes ergab keine nachweisbare Pathologie. Die Duktoskopie konnte bei diesen sowie zwei weiteren Patientinnen mit fehlgeschlagener Galaktographie eine korrekte Diagnose stellen. Die Galaktographie hingegen konnte bei zwei Patientinnen mit unauffälliger Duktoskopie die richtige Diagnose eines intraduktalen Papilloms stellen. Die Sensitivität von Mammographie und Sonographie für die Erfassung von Patientinnen mit intraduktalen Papillomen war limitiert (33% bzw. 27%) (Tab. 11), wogegen bei Patientinnen mit intraduktalen oder invasiven Karzinomen jeweils in drei von vier Fällen einen Verdacht auf ein malignitätssuspektes Wachstum geäußert wurde. Bei diesen Patientinnen wurde für die weitere Operationsplanung eine MRM durchgeführt, welche in allen Fällen (n=4) die korrekte Diagnose stellen konnte.

4.2.3 Intraduktale Biopsie

Eine intraduktale Gewebeentnahme aus suspekt erscheinenden Gewebsformationen war bei 31 von 32 Patientinnen (97%) erfolgreich. Es wurden ein bis vier Gewebepartikel entnommen (Mittel: 2,2). Diese hatten eine durchschnittliche Größe von 1,1mm (0,4mm – 1,3mm). Für die Diagnostik histopathologisch verwertbare Proben konnten bei 29 der 31 Patientinnen (94%) erzielt werden. Zwei Proben enthielten außer nekrotischen Zelltrümmern kein diagnostisch repräsentatives Gewebe und wurden aus diesem Grund als nicht verwertbar eingestuft. Die Abbildungen 15a und 15b zeigen exemplarisch ein Milchgangsystem vor und nach Probenentnahme, Abbildung 16b die zugehörige Biopsiehistologie:

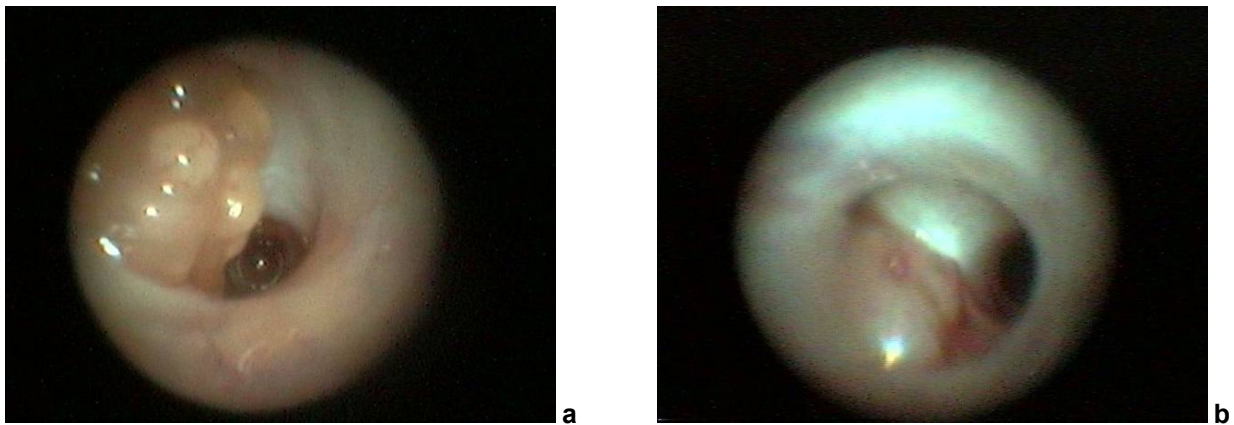


Abb. 15a-b: Papilläre Neoplasie vor Biopsie (a) und Gangsystem nach Biopsieentnahme (b)

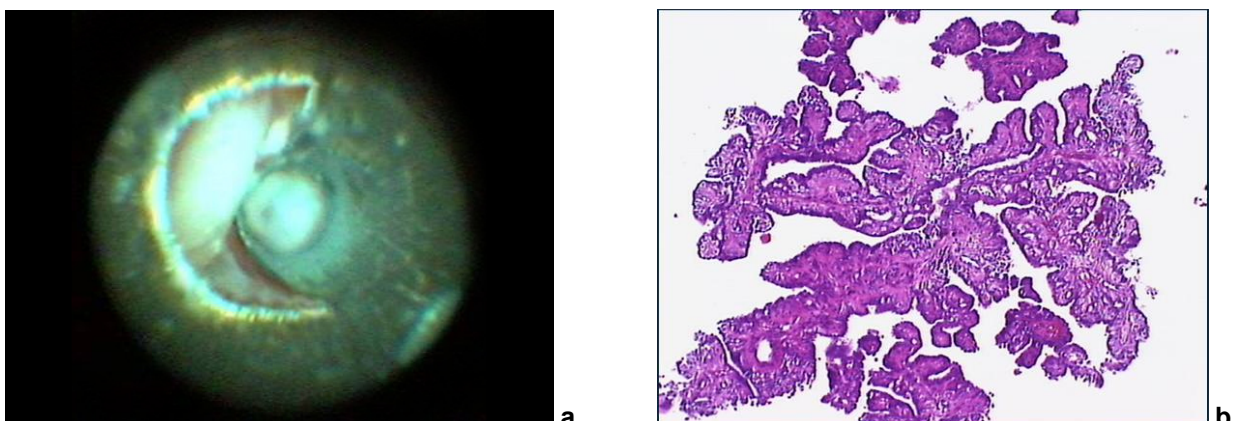


Abb. 16a-b: Duktoskopische Biopsieentnahme mit Blick auf das Biopsiefenster (a), die Histologie der Gewebeprobe zeigt ein Papillom ohne Atypie (b)

Bei zwei der erfolgreich bioptierten Patientinnen wurde durch die Gewebeentnahme histologisch ein invasiv duktales Karzinom diagnostiziert. Abbildungen 17a und 17b zeigen exemplarisch die Gewebeentnahme und Gewebehistologie:

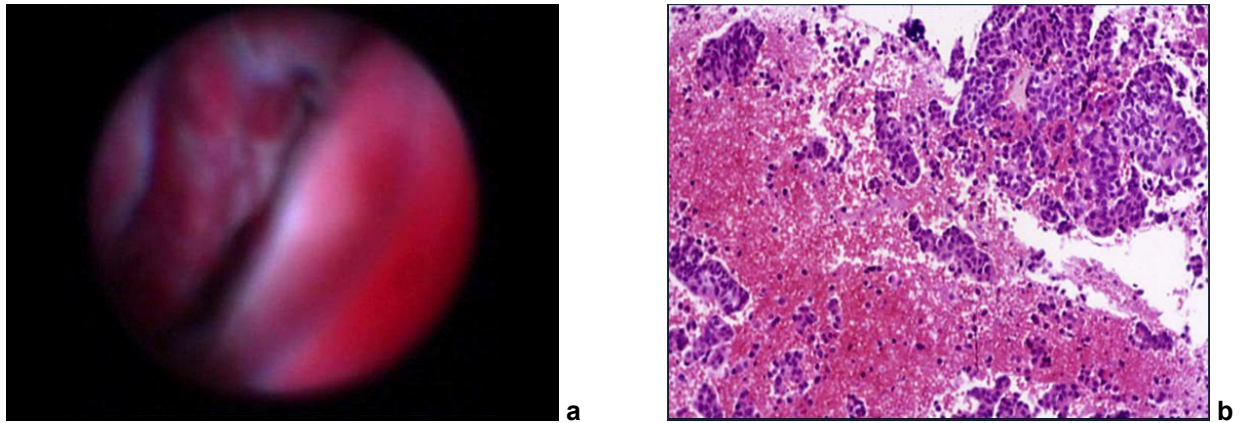


Abb. 17a-b: Biopsiekammer mit Gewebeprobe (a), die Histologie der Gewebeprobe zeigt ein invasiv duktales Karzinom (b)

Eine Korrelation der Histopathologien von duktoskopischer Biopsie und Operationsresektat zeigt Tabelle 13:

Tab. 13: Korrelation von duktoskopischer Biopsie und Histologie des Operationspräparates bei Patientinnen mit pathologischer Mamillensekretion

Histopathologie	Duktoskopische Biopsie	Operationsresektat
	n	n
Papillom	25	27
DCIS	2	2
Invasiv duktales Karzinom	2	2
LCIS	0	1*
Nekrose	2	0

* zusätzlich bei einer Patientin mit duktoskopisch auffälliger papillärer Neoplasie

Entsprechend der präoperativen Diagnose wurden alle Patientinnen einer chirurgischen Standardtherapie unterzogen. Die Histologie des Operationsresektates konnte in allen Fällen die präoperativ durch die duktoskopische Biopsie gestellte Diagnose bestätigen.

Bei einer Patientin mit duktoskopisch auffälliger papillärer Neoplasie wurde durch die Referenzpathologie zusätzlich die Diagnose eines low grade LCIS gestellt. Hier war eine primär duktoskopisch dargestellte Gangläsion auf Grund einer subtotalen Obstruktion nicht passierbar.