

Gynäkologische Onkologie

Diagnostik, Therapie und Nachsorge - auf Basis der AGO-Leitlinien

Bearbeitet von
Diethelm Wallwiener, Eva-Maria Grischke, Heinrich Schmidt-Matthiesen, Gunther Bastert

8., erweiterte und völlig überarbeitete Auflage 2017. Buch. 496 S. Hardcover
ISBN 978 3 7945 2415 0
Format (B x L): 17 x 24,5 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Onkologie,
Psychoonkologie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

The logo for beck-shop.de features the text 'beck-shop.de' in a bold, red, sans-serif font. Above the 'i' in 'shop' are three red dots of varying sizes, arranged in a slight arc. Below the main text, the words 'DIE FACHBUCHHANDLUNG' are written in a smaller, red, all-caps, sans-serif font.

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

1 Mammakarzinom

Überblick

Andreas Hartkopf, Diethelm Wallwiener, Sara Y. Brucker

Das Mammakarzinom ist bei Weitem die häufigste Krebserkrankung des weiblichen Geschlechts: in den westlichen Industrienationen erkrankt im Laufe ihres Lebens jede achte Frau an Brustkrebs. Unter anderem bedingt durch das Altern der Bevölkerung, aber auch durch die zunehmend verbesserte Früherkennung ist die Inzidenz der Erkrankung weiter steigend. Gleichzeitig sinkt jedoch die Sterblichkeit, sodass die Gesamtzahl der pro Jahr an Brustkrebs verstorbenen Frauen seit vielen Jahren rückläufig ist.

Die **verbesserte Prognose** ist dem medizinischen Fortschritt bei Behandlung und Diagnostik geschuldet. Die Behandlung besteht im Wesentlichen aus operativer Therapie, Strahlentherapie und medikamentöser Therapie, die Diagnostik umfasst strukturierte Vorsorgeprogramme, wie das Mammografiescreening (schriftliche Einladung aller Frauen in Deutschland zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr), aber auch die intensiviertere Früherkennung und Identifikation von Patientinnen mit hohem Erkrankungsrisiko (familiäre Belastung, *BRCA1*- bzw. *BRCA2*-Mutationsträgerinnen), minimalinvasive Biopsien, die Behandlungsplanung bzw. Überwachung des Therapieerfolges und die Nachsorge.

Neben der onkologischen Sicherheit (die primäres Ziel jedweder Behandlung sein sollte) rücken **ästhetische und funktionelle Aspekte** sowie die Erhaltung der Lebensqualität zunehmend in den Vordergrund der Behandlung. Eindrücklich wird dies deutlich, wenn man die Anfänge der Mammakarzinomchirurgie (radikale Mastektomie und radikale Lymphknotenchirurgie) mit den heutigen operativen Innovationen vergleicht (brusterhaltende Therapien, minimalinvasive Wächterlymphknotenchirurgie und plastisch/ästhetisch rekonstruktive Techniken). Ein steigendes Verständnis für die Biologie der Erkrankung ermöglicht zudem die Entwicklung maßgeschneiderter und nebenwirkungsarmer medikamentöser Therapien.

Nicht zuletzt „profitiert“ die **Forschung** von der Häufigkeit der Erkrankung. Um neue prognostische oder prädiktive Biomarker und personalisierte Behandlungskonzepte zu entwickeln, sind klinische und translationale Forschungsprojekte notwendig, die nur im Verbund multizentrischer Netzwerke realisiert werden können. Hierbei ist wesentlich, dass möglichst viele Patienten an klinischen Studien teilnehmen, denn die Teilnahme an einer klinischen Studie sichert nicht nur zukünftigen Generationen den medizinischen Fortschritt; da eine Patientin durch ihre Studienteilnahme in der Regel die jeweils modernsten Behandlungskonzepte erhält, verbessert die Studienteilnahme per se nachweislich die Prognose.

Im Kapitel werden Epidemiologie und Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms beschrieben. Spezielle diagnostische und therapeutische Aspekte der Behandlung von Patientinnen mit familiärem Brustkrebs werden in ► Kapitel 17 behandelt. Detaillierte Angaben zur medikamentösen Therapie finden sich in den ► Kapiteln 8, 9, 10 und 11.

Inhalt

1.1	Epidemiologie	6
1.2	Ätiologie	7
1.3	Vorsorge	8
1.3.1	Mammografie außerhalb des Screenings	9
1.3.2	Mammografiescreening	9
	Vorteile des Screenings	10
	Screening bei Hochrisikopatientinnen	10
1.4	Diagnostik	12
1.4.1	Bildgebende Diagnostik: Screening	12
1.4.2	Erweiterte Diagnostik: nicht invasive und invasive Verfahren	13
	Mammografie	13
	Mammasonografie	14
	Magnetresonanztomografie	15
	Galaktografie	16
	Bildgestützte Nadelbiopsien	16
1.4.3	Spezielle Diagnostik: pathologische Sekretion der Brust	17
	Klinische Untersuchung und Anamnese	17
	Labor	18
	Sonografie	18
	Mammografie und Galaktografie	19
	Magnetresonanztomografie	19
	Histologische Sicherung	19
	Offene Exzisionsbiopsie	20
1.4.4	Klinische Diagnostik: Symptomatik	22
	Inspektion	22
	Palpation	23
1.5	Pathologie	24
1.5.1	Histologie	24
	Stadieneinteilung	24
	Klinische Relevanz der neuen Marker	30
1.5.2	Präinvasive Veränderungen	34
	Veränderungen mit unsicherem biologischem Potenzial (B3-Läsionen)	34
	Duktales Carcinoma in situ	35

1.6	Therapie	40
1.6.1	Operative Therapie	40
	Prätherapeutische Tumorkonferenz	40
	Brusterhaltende Therapie	41
	Mastektomie	43
	Operation der Lymphabflusswege	44
	Sentinellymphknotentechnik	45
	SNB in der neoadjuvanten Therapie	48
1.6.2	Strahlentherapie	50
	Einleitung	50
	Radiobiologische Grundlagen	51
	Technisch-qualitative Aspekte	51
	Prognostische Aspekte	52
	Verzicht auf eine Strahlentherapie	53
	Technische Durchführung	53
	Strahlentherapie nach operativer Therapie unter Brusterhalt.	54
	Strahlentherapie nach Mastektomie	55
	Strahlentherapie der lokoregionalen Lymphabflusswege	56
	Intraoperative Strahlentherapie	60
1.6.3	Onkoplastik in der modernen Senologie	62
	Entwicklung der brusterhaltenden Operationen und der Onkoplastik	62
	Genealogie moderner onkoplastischer Lappenplastiken und Stielungen	62
1.6.4	Systemtherapie	66
	Adjuvante Chemotherapie	66
	Adjuvante endokrine Therapie	70
	Adjuvante Targeted Therapie	72
	Neoadjuvante Therapie	75
1.6.5	Nachsorge	79
	Daten zu apparativen Nachsorgeuntersuchungen	80
	Körperliche Aktivität in der Nachsorge	82
	Bedeutung der Ernährung in der Tumornachsorge	82
1.6.6	Rezidive und Metastasen	83
	Systemtherapie beim rezidierten und metastasierten Mammakarzinom	83
	Systemtherapie beim lokoregionären Rezidiv	89
	Operative Therapie	91

1.1 Epidemiologie

Achim Wöckel

Brustkrebs zählt zu den häufigsten Malignomen der Frau weltweit. Im Durchschnitt erkranken jährlich etwa 70 000 Frauen bundesweit an Brustkrebs. Auf alle Altersgruppen bezogen, macht das Mammakarzinom in Deutschland rund ein Viertel der neoplastischen Erkrankungen aus. In der Altersgruppe der Frauen unter 60 Jahren beträgt der Anteil der Mammakarzinome an allen malignen Erkrankungen sogar rund ein Drittel. Brustkrebs zählt zu den häufigsten Todesursachen durch Krebs bei deutschen Frauen (vor Darmkrebs, Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom und Magenkarzinom). In der Altersgruppe der 35- bis 55-jährigen Frauen ist das Mammakarzinom mit etwa 17 000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland die häufigste Todesursache bezogen auf die Krebssterblichkeit (Robert Koch-Institut u. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister 2015). Mammakarzinome werden zu den Erkrankungen des höheren Lebensalters gerechnet. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63,5 Jahren (Tumorregister München 2011).

Die Erfassung der jährlichen Neuerkrankungen in den westlichen Ländern zeigt einen Anstieg der Frühstadien der Mammakarzinome. Dieser Befund kann vermutlich als Effekt von Früherkennungsmaßnahmen interpretiert werden, weshalb sich auch in Zukunft das TNM-Spektrum weiter verschieben dürfte. Neben diesem vermehrten Auftreten der Frühstadien kommt es insgesamt auch seit 2006 häufiger zu Mammakarzinomen und somit zu einem Anstieg der bundesweiten Inzidenz. Die Ursache liegt zum einen darin, dass zunehmend mehr bevölkerungsbezogene Krebsregister mit in die Schätzung eingehen und damit quantitativ mehr Meldungen erfolgen. Zum anderen werden durch die Früherkennungsmaßnahmen und das 2005 eingeführte Screeningprogramm mehr Karzinome erfasst. Ende 2007 waren bereits mehr als 80 % der Screeningeinheiten in Betrieb, weshalb auch in den kommenden Jahren mit einer weiteren Steigerung der erfassten Inzidenz zu rechnen ist (Schrodi et al. 2011). In den USA zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz der Mammakarzinome seit 2003. Als Ursache hierfür wird neben dem Einfluss des Mammografiescreenings vor allem der Rückgang der Verschreibungen von Hormonersatztherapeutika diskutiert. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird jedoch in den kommenden Jahren wieder mit einem Anstieg der Inzidenz zu rechnen sein.

Seit Mitte der 1990er-Jahre zeigt sich ein Rückgang der Brustkrebsmortalitätsrate bundesweit. Dieser Trend konnte auch in den USA nachgewiesen werden, hier zeigte sich ein Rückgang der brustkrebspezifischen Mortalität zwischen 1990 und 2007 um 11 % (Howlader et al. 2014). Ursache dürften die verbesserten adjuvanten Therapiemaßnahmen sein.

Literatur

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (Hrsg). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012. Bethesda: National Cancer Institute 2014. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012 (Zugriffsdatum: 18.01.2016).
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2015. www.rki.de (Zugriffsdatum: 18.01.2016).
- Schrodi S, Engel J, Heywang-Köbrunner SH, Schubert-Fritschle G. Epidemiologie. In: Tumorzentrum München (Hrsg). Manual Mammakarzinom. München: Zuckschwerdt 2011.
- Tumorregister München 2011. www.tumorregister-muenchen.de (Zugriffsdatum: 18.01.2016).

1.2 Ätiologie

Achim Wöckel

Bei der Entstehung des Mammakarzinoms muss heute eine multifaktorielle Genese diskutiert werden (Swerdlow et al. 2011): Zum einen steigt die Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom zu erkranken mit steigendem Lebensalter an. Zum anderen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit bei weiteren Mammakarzinomerkrankungen in der Familie, insbesondere bei Verwandten ersten Grades. Frauen, die bereits anamnestisch andere Karzinome aufweisen, zeigen zudem ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms als Zweitkarzinom.

Ein ätiologisch bedeutsamer Faktor ist die **lebenslange Östrogenbelastung**, welche die Karzinogenese zu begünstigen scheint. So gelten diverse Faktoren und die Kombination dieser Faktoren als begünstigend für die Entstehung des Mammakarzinoms. Solche Faktoren sind z. B.:

- späte Geburten (> 30 Jahre),
- Nulliparie,
- frühes Einsetzen der Menarche (< 11 Jahre),
- spätes Auftreten der Menopause jenseits des 52. Lebensjahres.

Ätiologisch besonders bedeutsam erscheint die Östrogenbelastung bei einem relativen Mangel an Gestagenen. Diese hormonelle Beeinflussung gilt als gesichert, sei es als *Ko-Karzinogen* oder als *promoting-factor* der Tumorentwicklung.

Ernährungsgewohnheiten stehen in diesem Kontext zunehmend im Fokus wissenschaftlicher Bemühungen. So tragen Übergewicht und Adipositas über eine gesteigerte Aromatisierung androgener Steroidhormone in Östrogene zu der ätiologisch bedeutsamen Karzinogenese des Mammakarzinoms bei. Eine Adipositas während der Postmenopause erhöht die Inzidenz um den Faktor 2–3. Daher liegt auch die Inzidenz des Mammakarzinoms aufgrund der Ernährungssituation in den westlichen Ländern deutlich höher als in Schwellen- und Dritte-Welt-Ländern.

Heute können als häufigste Ursache für das Entstehen von Mammakarzinomen **erworbene Veränderungen von Genen** angesehen werden. Hierfür werden multiple molekulare Ereignisse genetischer und epigenetischer Art verantwortlich gemacht. Dabei werden sowohl Zugewinne im Sinne von Genamplifikationen bestimmter Onkogene als auch entsprechende Verluste diverser Tumorsuppressorgene diskutiert. Eine Amplifikation des *Erb-B2*-Gens durch eine entsprechende Punktmutation führt so z. B. zu einer Überexpression des entsprechenden Genprodukts, einem Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Tyrosinkinase-rezeptoren, was zu einer Stimulation des Wachstums und der Motilität von Tumorzellen führen kann. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass bei einer Vielzahl von Mammakarzinomen die Tumorsuppressorgene *p53* und *pRB110* alteriert sind und somit der Hemmeffekt der Tumorgenese aufgehoben ist.

Bis zu 20 % der Mammakarzinome beruhen auf hereditären genetischen Aberrationen. Dabei ist etwa die Hälfte auf Mutationen in hochpenetranten Genen zurückzuführen. Die beiden dafür bekanntesten ursächlichen Gene sind die Tumorsuppressorgene *BRCA1* und *BRCA2*. In der Gruppe der hereditär entstehenden bösartigen Tumoren der Brust sind Mu-

tationen in diesen Genen zu 30–40 % die Ursache. Das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken liegt unter diesen Voraussetzungen bei 70–90 %. Ebenfalls erhöht ist unter diesen Umständen das Erkrankungsrisiko für andere Malignome wie dem Ovarialkarzinom. Weitere hochpenetrante Gene, die jedoch nur in etwa 5 % der familiären Mammakarzinome nachzuweisen sind, können zusätzlich mit bestimmten Syndromen assoziiert sein (Mutation des *TP53*-Gens im Rahmen des Li-Fraumeni-Syndroms assoziiert mit Mammakarzinomen, Sarkomen, Hirnmalignomen, Leukämien; Mutation des *PTEN*-Gens im Rahmen des Cowden-Syndroms assoziiert mit Mammakarzinomen, Endometriumkarzinomen und Schilddrüsenmalignomen). Die übrigen 50 % der familiären Mammakarzinome werden durch ein komplexes Zusammenwirken von Genmutationen mit moderater oder niedriger Penetranz verursacht. Hierbei spielen v. a. heterozygote Mutationen in den Genen *PALB2*, *ATM*, *BRIP1* oder *CHEK2* eine Rolle (Meindl 2011).

Literatur

Meindl A. Das hereditäre Mammakarzinom. München: Zuckschwerdt 2011.

Swerdlow AJ, Jones ME, Schoemaker MJ et al. The Breakthrough Generations Study: design of a long-term UK cohort study to investigate breast cancer aetiology. *Br J Cancer* 2011; 105: 911–7.

1.3 Vorsorge

Eva-Maria Grischke

Neben Früherkennung und Screening spricht man beim Mammakarzinom auch von Prävention und präventiven Maßnahmen anstatt von Vorsorge.

Wesentlich ist dabei die Erfassung von Risikopatientinnen. Dies sind Frauen mit erhöhter familiärer Mammakarzinombelastung, wobei das Risiko vom Grad der Verwandtschaft und der Anzahl betroffener Familienangehöriger abhängt. Weitere Risikopatientinnen sind Frauen mit Präkanzerosen, aber auch Frauen im höheren Lebensalter. Sie stellen aufgrund der Altersverteilung des Mammakarzinoms (Erkrankungsgipfel >60. Lebensjahr) eine Risikogruppe dar. Maßnahmen zur **primären Prävention** können sowohl operativer als auch medikamentöser Art sein, wobei dies derzeit nur unter Studienbedingungen zu empfehlen ist.

Als **sekundäre Prävention** können die Früherkennungsmaßnahmen mittels bildgebender Verfahren bezeichnet werden. Generell werden als Maßnahmen zur Früherkennung die Brustselbstuntersuchung genannt, sowie die jährliche klinische ärztliche Brustuntersuchung und die Mammografie ab dem 50. Lebensjahr. Während die Brustselbstuntersuchung nach wie vor als wertvolles Instrument zur Förderung der Brustgesundheit deklariert wird, wird von der WHO darauf hingewiesen, dass für die ärztliche Brustuntersuchung ebenso wie für die Brustselbstuntersuchung keine Evidenz zur Senkung der Mortalität bestätigt werden konnte.

Nach wie vor ist allerdings die klinische Untersuchung ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik, insbesondere bei oberflächlich lokalisierten Befunden, aber auch bei Veränderungen wie Rötung, ekzematöser Mammillenveränderung und diffuser Induration des Düsensparenchyms. Die Mammografie gilt weiterhin als die einzige diagnostische Methode, für die im Rahmen der Früherkennung und des Screenings eine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden konnte.

1.3.1 Mammografie außerhalb des Screenings

Ziele der Früherkennung sind die Diagnostik invasiver Karzinome in einem frühen und damit prognostisch günstigen Stadium sowie die Erkennung von In-situ-Karzinomen und Läsionen, die für ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung eines invasiven Karzinoms verantwortlich sind.

Bei Frauen im Alter unter 40 Jahren sollte die Mammografie nur in Einzelfällen nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Dies können sein:

- Nichtdurchführbarkeit oder eingeschränkte Beurteilbarkeit einer MRT,
- unklare oder auffällig Befunde bei der klinischen Untersuchung, in der MRT oder der Sonografie,
- kontrollbedürftige mammografische Vorbefunde (insbesondere Mikrokalk),
- Nachsorge bzw. in der Folge Vorsorge bei Mammakarzinomen in der Eigenanamnese.

Nach dem 40. Lebensjahr sollte die Mammografie in 1- bis 2-jährigen Abständen erfolgen. Nach der AGO-Leitlinie wird eine Mammografie in 12- bis 18-monatigen Intervallen in der Altersgruppe von 40–50 Jahren empfohlen bzw. in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit anderer Untersuchungsverfahren, der Dichte des Drüsenparenchyms und den mammografischen Vorbefunden. Die spezielle Betreuung von Mutationsträgerinnen wird in einem anderen Kapitel (► Kap. 17.2) gesondert besprochen.

Bei *BRCA2*-Mutationsträgerinnen ist aufgrund des häufigeren Vorkommens eines DCIS (duktales Carcinoma in situ) die Indikation zur Mammografie großzügiger zu stellen als bei Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation. Untersuchungsprogramme bei Patientinnen mit nachgewiesener pathogener Mutation in den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2* beinhalten MRT-Mammografie und Sonografieuntersuchungen.

Als technischer Hinweis gilt, dass die Mammografie insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen primär in digitaler Form erfolgen sollte. Eine digitale Tomosynthese sollte nur in speziellen Fällen zur weiteren Abklärung durchgeführt werden.

Eine ergänzende Sonografie wird empfohlen bei dichtem Parenchym (ACR 3–4; mammografische Parenchymdichte nach Einteilung des American College of Radiology), erhöhtem Risiko, mammografischer Läsion und zur Abklärung suspekter Läsionen in der MRT.

1.3.2 Mammografiescreening

Im Rahmen des Screenings werden **qualitätsgesicherte Reihenuntersuchungen** asymptomatischer Frauen durchgeführt. Das primäre Ziel ist, die Brustkrebsmortalität zu senken. Dazu werden Frauen ohne erhöhtes Risiko zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr (Nationales Mammografie-Screening-Programm) alle 2 Jahre zu einer Mammografie eingeladen. Ergibt sich daraus weiterer Klärungsbedarf oder ein Malignomverdacht, sollten minimalinvasive Untersuchungen zum Einsatz kommen.

Aufwendige Verfahren wie MRT oder auch offene Biopsien sollten nur dann eingesetzt werden, wenn eine Klärung mittels Standardbildgebung und minimalinvasiver Untersuchung nicht möglich ist. Um den Patientinnen gleichzeitig einen positiven Screeningeffekt aber auch ein Minimum an Nebenwirkungen zu garantieren, sind die europäischen Scree-

ningprogramme – im Gegensatz zu US-amerikanischen Screenings – in strenge Qualitätssicherungsprogramme eingebunden. Für die europäischen Programme bilden die European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, kurz Europäische Leitlinien (EORTC-Leitlinien) die Grundlage.

Vorteile des Screenings

In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass durch das Screening von 1 000 Frauen (alle 2 Jahre im Alter von 50–69) die Mortalität auf im Mittel 5 Todesfälle (2–7) im Gegensatz zu insgesamt 15–20 Todesfälle reduziert werden konnte. Die Zahl ist im Wesentlichen auch abhängig von der tatsächlichen Teilnehmergebiet. Vergleichsdaten aus den anderen europäischen Ländern, wie den Niederlanden, Norwegen oder auch Schweden, sind nur eingeschränkt vergleichbar, da in diesen Ländern ein graues Screening, d. h. ein Screening veranlasst durch klinische Symptomatik, zusätzlich stattfand. Darüber hinaus war die angewandte Methodik teilweise umstritten. Es bestand eine unzureichende Nachbeobachtungszeit von nur 2 Jahren und Karzinomerkrankungen, die bereits vor Beginn des Screenings diagnostiziert worden waren, wurden nicht ausgeschlossen.

Neben der Reduktion der Mortalität ist ein wesentliches Kriterium die Erkennung des Mammakarzinoms in frühen, besser therapierbaren Stadien. Bestätigt wird dies durch geringere Mastektomieraten aus verschiedenen Screeningprogrammen und auch geringeren Raten an Axilladissektionen.

Als **potenzielle Nebenwirkung** des Screenings gelten falsch positive Befunde und die sogenannte Überdiagnose, d. h. operative Eingriffe und Maßnahmen bei benignen Befunden. Erste Ergebnisse zum Brustkrebscreening in Deutschland brachten zu Beginn des Jahres 2014 die Daten von 2,7 Mio. Untersuchungen. Dabei konnte bestätigt werden, dass 80 % der invasiven Karzinome einen Durchmesser von < 2 cm aufwiesen und in 78 % noch kein Lymphknotenbefall vorlag.

Screening bei Hochrisikopatientinnen

Patientinnen mit einer nachgewiesenen pathogenen Mutation in den Hochrisikogenen *BRCA1* und *BRCA2*, die noch nicht erkrankt sind, sollten im Alter von 25 Jahren oder 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie in das individualisierte, intensiviertere Screening aufgenommen werden. Dabei sollte eine MRT-Untersuchung einmal jährlich erfolgen. Die Mammografie wird in Abhängigkeit von der Beurteilbarkeit der anderen Untersuchungsverfahren, der Drüsenkörperparenchymdichte und den mammografischen Vorbefunden alle 1–2 Jahre ab einem Alter von 40 Jahren durchgeführt. Unter 40 Jahren erfolgt die Mammografie nur nach strenger individueller Indikationsstellung. Die Sonografie sollte alle 6 Monate erfolgen, möglichst nach der MRT-Untersuchung und in Kenntnis des MRT-Befundes.

Eine Übersicht dazu ist in der tabellarischen Zusammenstellung (► Tab. 1-1) zu finden.

Tab. 1-1 Früherkennungsprogramm für Risikopatientinnen nach definiertem Risiko (Bosse et al. 2014).

	BRCA1/2 positiv	High risk (> 30 % LZR) ohne Mutation (statistisches Risiko erhöht: Cyrillic, BOADICEA)	Moderate Risikogene (z. B. CHEK2)
Gesunde Rat-suchende	Lebenszeitrisiko für Mamma-karzinom ca. 70 %	verbleibendes LZR > 30 % oder Heterozygotenrisiko > 20 %	moderates Lebenszeit- risiko (20–30 % LZR), in Abhängigkeit des mutierten Gens
Intensivier-te Früher- kennung	ab 25. Lebensjahr oder 5 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungs- alter in der Familie: <ul style="list-style-type: none"> • klinische Untersuchung und • Sonografie alle 6 Monate • MR-Mammografie alle 12 Monate ab dem 40. Lebensjahr alle 1–2 Jahre zusätzlich Mammo- grafie	ab dem 30. Lebensjahr jährlich: <ul style="list-style-type: none"> • klinische Untersuchung • Sonografie • MR-Mammografie ab dem 40. Lebensjahr alle 1–2 Jahre zusätzlich Mam- mografie	ab dem 30. Lebensjahr jährlich: <ul style="list-style-type: none"> • klinische Untersuchung • Sonografie • MR-Mammografie ab dem 40. Lebensjahr alle 1–2 Jahre zusätzlich Mammografie
Ende	mit 70. Lebensjahr und ACR 1	mit 50. Lebensjahr, Weiter- betreuung im Rahmen des Mammografiescreenings	mit 70. Lebensjahr und ACR 1
Sonstiges	Lebenszeitrisiko für Ovarial- karzinom <ul style="list-style-type: none"> • <i>BRCA1</i>: 35–63 % • <i>BRCA2</i>: 10–27 % 		

ACR = American College of Radiology, LZR = Lebenszeitrisiko

Literatur

- AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie). Guidelines Breast. 2014. www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014/ (Zugriffsdatum: 18.01.2016).
- Albert US, Kalder M, Schulte H et al. Das populationsbezogene Mammographie-Screening Programm in Deutschland. Inanspruchnahme und erste Erfahrungen von Frauen in 10 Bundesländern. *Senologie* 2011; 8: 145–54.
- Bock K, Hecht G, Heiden IW et al. Krebsregisterdaten – Bedeutung von Intervallkarzinomen im Mammographie-Screening-Programm. *Senologie* 2013; 10: 12–4.
- Bosse K, Helms G, Röhm C, Grischke EM. Klinisches Procedere bei unterschiedlichen genetischen Risiken, Hausinterne Standards UFK Tübingen. *Qualitätshandbuch* 2014.
- Duffy SW, Tabar L, Olsen AH et al. Absolute number of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen* 2010; 17: 25–30.
- Engel J, Kerr J, Hölzel D. Breast screening row overlooks basic medical facts. *Breast* 2002; 11: 460–1.
- Heidinger O, Batzler WU, Krieg V et al. Häufigkeit von Intervallkarzinomen im deutschen Mammographie-Screening-Programm: Auswertungen des Epidemiologischen Krebsregisters Nordrhein-Westfalen. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 781–7.

- Heywang-Köbrunner SH. Mammography Screening – as of 2013, Mammographie-Screening – Stand 2013. Geburtsh Frauenheilk 2013; 73: 1007–16.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg). Früherkennung von Brustkrebs, eine Entscheidungshilfe für Frauen. Berlin: AWMF 2010.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin: AWMF 2012; 32–40. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf (Zugriffsdatum: 18.01.2016).
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G et al. EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. J Med Screen 2012; 19 (Suppl. 1): 42–56.
- Samnakay N, Tinning J, Ives A et al. Rates for mastectomy are lower in women attending a breast-screening programme. ANZ J Surg 2005; 75: 936–39.
- Schmutzler RK, Rhiem K, Breuer P et al. Outcome of a structure surveillance programme in women with a familiar predisposition for breast cancer. Eur J Cancer Breast 2006; 15: 483–9.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Bildgebende Diagnostik: Screening

Katja C. Siegmann-Luz, Claus D. Claussen

Die **Mammografie** ist derzeit die einzige zur **Früherkennung** allgemein als wirksam anerkannte Methode (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Die digitale Mammografie ist vor allem bei dichtem Brustdrüsengewebe gegenüber der Film-Folien-Mammografie vorteilhaft. Ab dem 40. Lebensjahr überwiegt der Nutzen der Mammografie mögliche durch Röntgenstrahlung verursachte Schäden. Der Nutzen der Mammografie ist bis jenseits des 70. Lebensjahres belegt, dabei steigt die Diagnosesicherheit mit zunehmendem Lebensalter an (Sinclair et al. 2011). Die Brustkrebsfrüherkennung mittels Mammografie sollte bei asymptomatischen Frauen mit normalem Risikoprofil ab dem 50. Lebensjahr in 2-jährlichen Intervallen erfolgen. Ziel der Früherkennung ist der Nachweis von frühen Tumorstadien. Durch regelmäßige Mammografien kann die brustkrebsbedingte Mortalität der weiblichen Bevölkerung um bis zu 30 % gesenkt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2012). Im Rahmen von zentral organisierten, nationalen Screeningprogrammen werden asymptomatische Frauen einer definierten Altersgruppe in regelmäßigen Abständen zur Mammografie eingeladen. In Deutschland wurde das zweijährliche **Mammografiescreening** im Jahr 2009 flächendeckend für alle Frauen im Alter von 50–69 Jahren implementiert. Der Evaluationsbericht der Jahre 2008 und 2009 zeigte, dass 30 % der in dieser Zeit im Screeningprogramm detektierten Mammakarziome prognostisch günstige Frühkarzinome mit einer Tumorgöße von weniger als 10 mm waren (vor Einführung des Mammografiescreenings: 14 %).

Nicht alle Mammakarzinome sind mammografisch sichtbar. Es ist davon auszugehen, dass etwa 10–15 % aller Mammakarzinome mammografisch okkult sind. Die Sensitivität der Mammografie nimmt dabei mit zunehmender Brustdichte ab, vor allem weil karzinomsuspekte Herdbefunde durch dichtes, benachbartes Gewebe maskiert werden können (Chiu et al. 2010).

Die Mammografie ist die wichtigste Methode zur Mammakarzinomfrüherkennung und ist ab dem 40. Lebensjahr sinnvoll. Im Rahmen von Mammografiescreeningprogrammen werden asymptoma-

tische Frauen einer definierten Altersgruppe regelmäßig zur Mammografie eingeladen. In Deutschland wurde das Mammografiescreening für alle Frauen im Alter von 50–69 Jahren in zweijährlichen Intervallen implementiert.

1.4.2 Erweiterte Diagnostik: nicht invasive und invasive Verfahren

Katja C. Siegmann-Luz, Claus D. Claussen

Mammografie

Die Mammografie ist nicht nur zur Früherkennung bei asymptomatischen Frauen ab dem 40. Lebensjahr, sondern auch zur Abklärung von suspekten klinischen oder sonografischen Befunden geeignet.

Mammografische Befunde, die auf ein Karzinom hinweisen können, sind **Verschattungen** oder **Mikroverkalkungen**. Bei den Verschattungen sind insbesondere solche malignomverdächtig, die eine höhere Dichte als das normale Drüsengewebe aufweisen, einen dreidimensional raumfordernden Charakter haben (**Herdbefunde**) und deren Begrenzung unscharf oder spikuliert ist (► Abb. 1-1). Mikroverkalkungen haben einen Einzeldurchmesser von weniger als 2 mm und können der einzige Hinweis auf ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) sein. Malignomsuspekte Mikroverkalkungen haben unterschiedliche Einzelformen (pleomorph) und sind entlang des Milchgangsystems (duktal) angeordnet (► Abb. 1-2). Bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen kann die Mammografie Zusatzbefunde wie ödema-

Abb. 1-1 Spikulierter, malignomtypischer Herdbefund (BI-RADS 5) in der Mammografie einer asymptomatischen Patientin (Histologie: invasives duktales Mammakarzinom).

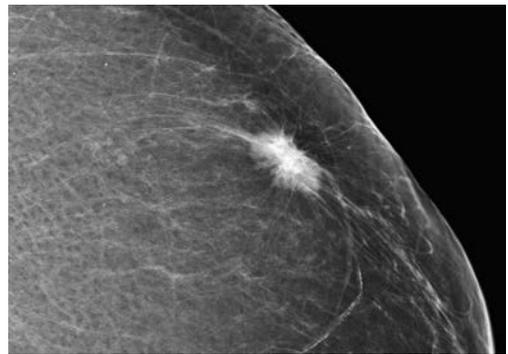
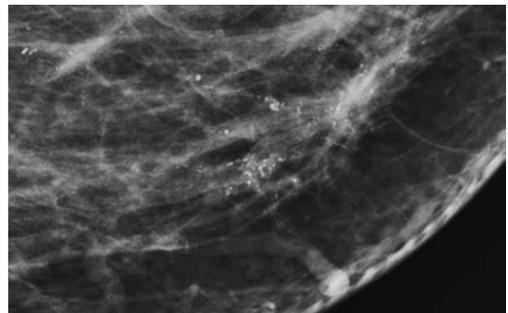


Abb. 1-2 Pleomorphe, segmental angeordnete, malignomtypische Mikroverkalkungen (BI-RADS 5) in der Mammografie einer asymptomatischen Patientin mit einem duktalem Carcinoma in situ von intermediärem Malignitätsgrad (DIN 2).



töse Dichteanhebung, cutane Einziehungen und Verdickungen, Mamillenretraktionen und vergrößerte axilläre Lymphknoten darstellen.

Mammografische Befunde werden üblicherweise nach dem **Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS®)** des American College of Radiology klassifiziert (American College of Radiology 2013). Die BI-RADS-Kategorien geben eine Auskunft über das Malignomrisiko und bestimmen das weitere Vorgehen:

- BI-RADS 0: Unvollständige Bildgebung, keine endgültige Kategorisierung möglich,
- BI-RADS 1: Normalbefund,
- BI-RADS 2: sicher gutartiger Befund (Malignomwahrscheinlichkeit 0 %),
- BI-RADS 3: wahrscheinlich gutartiger Befund (Malignomwahrscheinlichkeit < 2 %), Verlaufskontrollen zum Beweis der Befundkonstanz empfohlen,
- BI-RADS 4: malignomsuspekter Befund (Malignomwahrscheinlichkeit 2–95 %), weitere Abklärung (Biopsie) empfohlen,
- BI-RADS 5: malignomtypischer Befund (Malignomwahrscheinlichkeit ≥ 95 %), weitere Abklärung (Biopsie) empfohlen,
- BI-RADS 6: histologisch gesichertes Mammakarzinom.

Bei unklaren Befunden in der Mammografie können mammografische Zusatzaufnahmen oder Spezialverfahren eingesetzt werden. Die wichtigsten Verfahren sind **Vergrößerungsmammografien** zur Mikrokalkdiagnostik und die mammografische **Tomosynthese (3-D-Mammografie)**. Letztere ermöglicht durch eine dreidimensionale Darstellung der Brust in Form von sehr dünnen (meist 1 mm) Schichtaufnahmen eine höhere Diagnosegenauigkeit vor allem bei dichtem Drüsengewebe. Auf diese Weise können mammografisch okkulte Karzinome abgegrenzt oder falsch positive mammografische Befunde reduziert werden.

Mammasonografie

Die Mammasonografie ist die wichtigste Ergänzungsmethode zur Mammografie. Sie sollte mit einem hoch auflösenden Linearschallkopf ($\geq 7,5$ MHz) durchgeführt werden. Bei **jungen Frauen** (< 40 Jahre) stellt die Mammasonografie das bildgebende Verfahren der ersten Wahl dar. Zur Vermeidung einer unnötigen Strahlenexposition sollte die Mammografie in diesen Fällen nur bei Malignomverdacht oder bei Hochrisikokonstellation (familiärer Brustkrebs) erfolgen.

In der Früherkennung kann die Sonografie in Kombination mit der Mammografie vor allem bei Frauen mit dichtem Drüsengewebe die Karzinomdetektionsrate erhöhen. Allerdings nimmt dadurch die Rate falsch positiver Befunde zu (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie 2011). Die Mammasonografie ist nicht als alleinige Früherkennungs- bzw. Screeningmethode geeignet.

Neben der Karzinomfrüherkennung bei asymptomatischen Frauen ist die Mammasonografie vor allem zur **Abklärung** von unklaren klinischen und mammografischen Befunden geeignet. Die herausragende Eigenschaft der Sonografie besteht darin, liquide (vor allem Zysten) von soliden Herdbefunden differenzieren zu können.

Mammakarzinome sind sonografisch typischerweise als echoarme, randlich irreguläre Befunde mit echoreichem Randsaum und dorsaler Schallschattenbildung darstellbar



Abb. 1-3 Sonografiebild eines typischen Mammakarzinoms (invasiv-duktral, pT1cN0, G2).

(► Abb. 1-3). Sonografische Befunde werden analog zur Mammografie nach BI-RADS in die Kategorien 0 bis 6 klassifiziert (s. o.).

Magnetresonanztomografie

Die Mamma-MRT ist die sensitivste Methode zur Detektion von Mammakarzinomen. Die **Diagnosesicherheit** der MR-Mammografie wird dabei nicht durch dichtes Drüsengewebe beeinträchtigt. Karzinome zeichnen sich in der Regel durch eine starke Kontrastmittelaufnahme aus (► Abb. 1-4). Für invasive Karzinome liegt die Sensitivität der Mamma-MRT bei 89–100 % (Kuhl 2007a), für DCIS liegt sie bei etwa 80–90 %. Die Spezifität der Mamma-MRT ist niedriger und mit der Mammografie vergleichbar. Die Mamma-MRT ist vor allem sinnvoll, um unklare mammografische und sonografische Befundkonstellationen zu klären oder um eine höhere Sensitivität bei der Früherkennung von Frauen mit stark erhöhtem Mammakarzinomrisiko (familiärer Brustkrebs) zu erzielen. Folgende **Indikationen** sind sinnvoll (Kuhl 2007b):

- Mammakarzinomfrüherkennung bei Hochrisikokonstellation,
- Primärtumorsuche bei axillären Lymphknotenmetastasen und unauffälligem klinischen, mammografischen und sonografischen Befund,
- Rezidivausschluss bei unklaren Narben nach brusterhaltender Therapie,
- prätherapeutische Planung bei gesichertem Mammakarzinom,
- Klärung inkonklusiver klinischer, mammografischer und sonografischer Befunde.

MR-mammografisch detektierte Befunde werden analog zur Mammografie und Sonografie nach BI-RADS kategorisiert (s. o.).

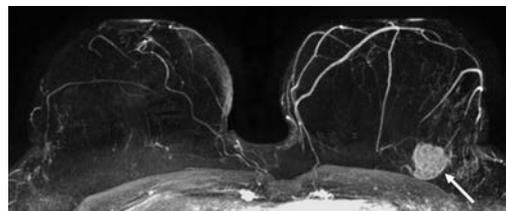


Abb. 1-4 Stark Kontrastmittel aufnehmendes Mammakarzinom links (Pfeil) in der MRT (invasiv-duktral, G3).

Galaktografie

Die pathologische Sekretion aus einem Milchgang sollte mittels selektiver operativer Dukt-ektomie abgeklärt werden. Zur besseren präoperativen Planung ist eine Galaktografie zu empfehlen. Hierbei wird der sezernierende Milchgang sondiert, mit iodhaltigem Kontrastmittel gefüllt und anschließend mammografisch abgebildet. Auf diese Weise können pathologische intraduktale Befunde besser lokalisiert werden. Mit Einführung der intraoperativen Duktoskopie und der zunehmenden Anwendung der Mamma-MRT hat die Galaktografie in den letzten Jahren an Bedeutung verloren.

Bildgestützte Nadelbiopsien

Malignomsuspekte Befunde (BI-RADS 4 und BI-RADS 5) sollten präoperativ histologisch gesichert werden. Perkutane, bildgestützte Nadelbiopsien stellen das Mittel der Wahl dar. Dabei sollte das Verfahren eingesetzt werden, mit dem der Befund am besten zu sehen ist, vorzugsweise die sonografisch gestützte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie mit einer Nadelstärke von 14 Gauge. Suspekte Mikroverkalkungen haben meist kein sonografisches Korrelat und sollten mittels stereotaktischer Biopsie unter Röntgensicht abgeklärt werden. Wenn ein suspekter Befund nur in der Tomosynthese sichtbar ist (Verdacht auf Architekturstörungen), sollte eine tomosynthese-gestützte Biopsie erfolgen. Ist ein suspekter Befund nur in der MRT sichtbar, sollte eine MRT-gestützte Biopsie erfolgen. Bei stereotaktischen, tomosynthese-gesteuerten und MRT-gestützten Mammabiopsien sollten größerlumige Vakuumbiopsien (11 Gauge bis 7 Gauge) erfolgen, da sie gegenüber der 14-Gauge-Stanzbiopsie eine höhere Diagnosesicherheit erlauben (Leitlinienprogramm Onkologie 2012).

Sonografie und MRT sind Verfahren, die bei unklaren Befunden ergänzend zur Mammografie eingesetzt werden. Die MRT hat dabei die größte Sensitivität in der Mammakarzinomdetektion. Malignomsuspekte Befunde sollten mittels perkutaner, bildgestützter Stanz- oder Vakuumbiopsie abgeklärt werden.

Literatur

- American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston: American College of Radiology 2013.
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (Hrsg). Guidelines Breast Version 2011.1D. www.ago-online.de/ (Zugriffsdatum: 18.01.2016).
- Chiu SY, Duffy S, Yen AM et al. Effect of baseline breast density on breast cancer incidence, stage, mortality, and screening parameters: 25-year follow-up of a Swedish mammographic screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1219–28.
- Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe e. V. S3-Leitlinie Mammakarzinom Juli 2012. www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Mammakarzinom.67.0.html.06.07.2015.
- Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Part I. Choice of technique, image interpretation, diagnostic accuracy, and transfer to clinical practice. *Radiology* 2007a; 244: 356–78.
- Kuhl C. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007b; 244: 672–91.
- Sinclair N, Littenberg B, Geller B, Muss H. Accuracy of screening mammography in older women. *Am J Roentgenol* 2011; 197: 1268–73.

1.4.3 Spezielle Diagnostik: pathologische Sekretion der Brust

Markus Hahn, Konstantin Nikolaou

Die pathologische Sekretion (► Abb. 1-5) ist ein Symptom, hinter dem sich viele Ursachen verbergen können. Daher ist eine genaue Anamnese zur Ursachenabklärung notwendig. Dabei ist die physiologische Sekretion der Brust von der pathologischen zu unterscheiden. Die Ursache der pathologischen Sekretion kann extramammärer (z. B. Prolaktinom, medikamenteninduziert, Hypothyreose, paraneoplastisches Syndrom, Trauma) oder intramammärer (Papillome mit oder ohne Atypien, DCIS, Mammakarzinom, Mastitis) Pathogenese sein.

Zum Ausschluss eines Mammakarzinoms ist eine pathologische Sekretion dann weiter abzuklären, wenn *mindestens* eines der folgenden Symptome vorliegt:

- serös-klares oder blutiges Sekret,
- spontanes, rezidivierendes Auftreten der Sekretion,
- Sekretion aus einem Milchgang.

Zur Abklärung dient der Algorithmus nach Hahn und Siegmann (► Abb. 1-6).

Klinische Untersuchung und Anamnese

Die Anamnese sollte folgende Punkte berücksichtigen:

- individuelles Risikoprofil,
- Art der Sekretion,
- Medikamenteneinnahme,
- senologische Vorerkrankungen,
- Trauma der Brust in den vergangenen 6 Monaten.

Die Wertigkeit des zytologischen Mamillenabstrichs wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. Die Sensitivität liegt bei 13–17 %, bei einer Spezifität von 97–100 %. Somit ist bei Zellatypien im Abstrich weiter nach der Ursache zu suchen. Ein negatives Abstrichergebnis schließt aber Atypien nicht aus.



Abb. 1-5 Blutige Mamillensekretion bei Mammakarzinom.

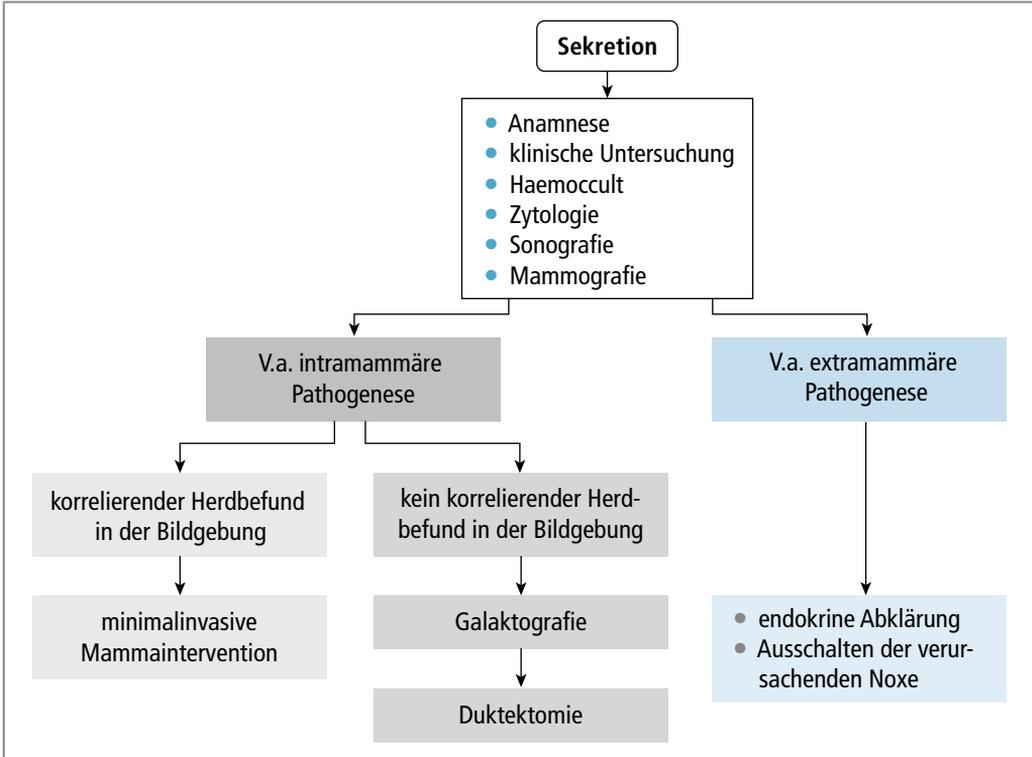


Abb. 1-6 Abklärungsalgorithmus nach Hahn und Siegmann bei pathologischer Sekretion (V. a. = Verdacht auf).

Die Sensitivität der duktaalen Lavage ist trotz Gewinnung der 100-fachen Zellzahl gegenüber dem Mamillenabstrich nicht merklich erhöht.

Der Nachweis einer blutigen Sekretion gelingt einfach und schnell mittels Hemocult®-Tests.

Labor

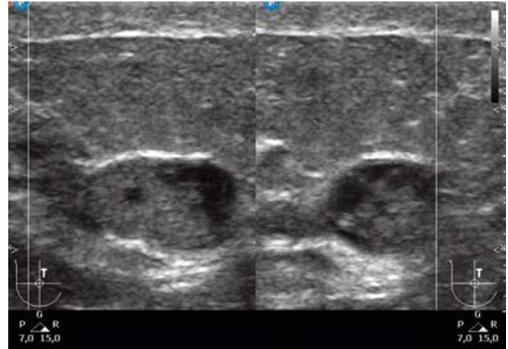
Laborchemische Untersuchungen erlauben, extramammäre Ursachen weiter abzugrenzen. Eine Erhöhung des Prolactins deutet auf ein Prolaktinom der Hypophyse hin. T3, T4 und TSH sind zum Ausschluss einer hypothyreotischen Stoffwechsellaage zu bestimmen.

Alle weiteren Laborparameterbestimmungen ergeben sich aus der individuellen Anamnese.

Sonografie

Die Sonografie ermöglicht im B-Bild die Differenzierung intraduktaaler Raumforderungen, die als häufige Ursache der Sekretion zu sehen sind. Die Untersuchung ist nicht belastend für die Patientin und ermöglicht neben der reinen Diagnostik auch die Steuerung von Biopsien. Somit gilt die Sonografie als Bildgebung der ersten Wahl bei der pathologischen Sekretion (► Abb. 1-7).

Abb. 1-7 Intraduktales Papillom, aufgefallen durch rezidivierende, klare Sekretion aus einem Milchgang.



Mammografie und Galaktografie

Zum Ausschluss von Mikrokalk als Hinweis auf ein DCIS und zum Ausschluss von soliden Herdbefunden sollte eine **Mammografie** erfolgen. Bei Patientinnen unter 40 Jahren ist die Indikation streng zu stellen.

Die **Galaktografie** eignet sich, um intraduktaile Vegetationen durch Kontrastmittel darzustellen. Ihre technische Durchführung ist nicht einfach und bedarf einer größeren Erfahrung. In geübter Hand erzielt die Galaktografie jedoch eine hohe Sensitivität. Bei der Sondierung des pathologisch sezernierenden Milchganges sollte eine *Via falsa* auf jeden Fall vermieden werden, da sich sonst eine Duktektomie nur erschwert durchführen lässt (Grunwald et al. 2007).

Über den rein diagnostischen Wert hinaus stellt die Galaktografie dem Operateur den intramammären Verlauf des zu exzidierenden Milchganges dar. Vor jeder Milchgangsexstirpation sollten daher die Galaktografiebilder im Operationssaal projiziert werden.

Magnetresonanztomografie

Die MRT stellt keine Standardbildgebung bei pathologischer Sekretion dar. Sie sollte nur bei speziellen Fragestellungen erfolgen.

Histologische Sicherung

Sofern ein sicheres Korrelat für die Sekretion in einem bildgebenden Verfahren gefunden worden ist, kann dieser Befund minimalinvasiv weiter abgeklärt werden. Hierfür bieten sich die **Stanzbiopsie** oder **Vakuumbiopsie** an (Hahn et al. 2012; Krainick-Strobel et al. 2007).

Sofern kein sicheres bildgebendes Korrelat für die Sekretion zu finden ist und der Verdacht einer intramammären Ursache besteht, sollte eine Milchgangsresektion erfolgen.

Die Exstirpation des Milchganges kann dabei entweder nach Sondierung und Blaufärbung erfolgen oder unter endoskopischer Kontrolle. Bei der Operation nach Urban wird der pathologisch sezernierende Milchgang mit Indigokarmin blau dargestellt. Ein Nachteil der Methode ist, dass der Farbstoff das gesamte Milchgangssystem des primären Milchganges

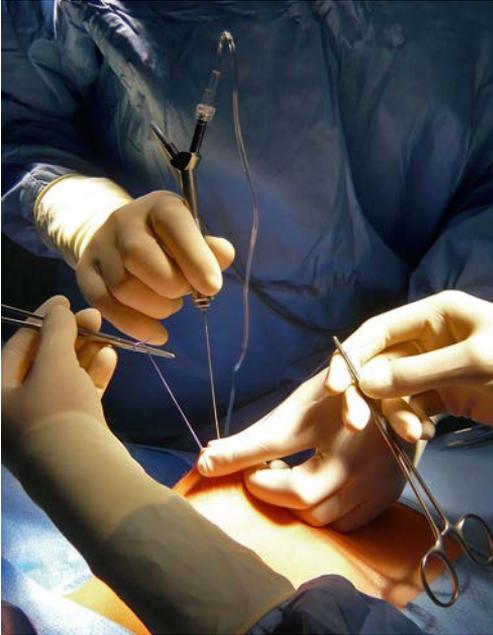


Abb. 1-8 Duktoskop mit 1,1-mm-Optik und zwei Arbeitskanälen für Wasserdilatation und Markierungsdraht.

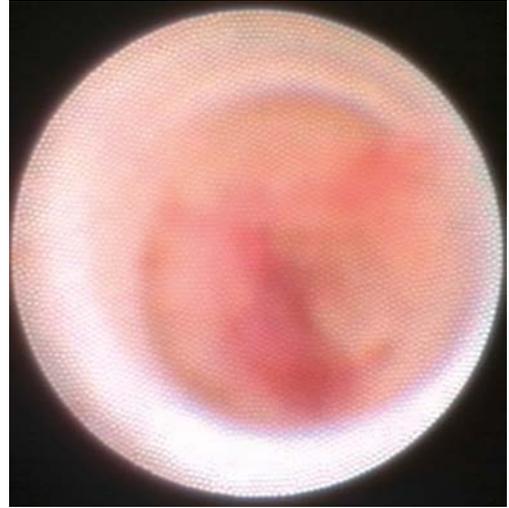


Abb. 1-9 Endoskopische Darstellung eines intraduktalen Papilloms.

darstellt und das Resektionsvolumen unnötig groß ist. Endoskope erlauben eine selektive Duktektomie mit direkter Visualisierung des pathologischen Korrelats (Ohlinger et al. 2014; Hahn et al. 2009). Hierbei kann auf die Blaufärbung verzichtet werden. Duktoskopisch lässt sich das Resektionsvolumen minimieren und eine selektive Milchgangsresektion durchzuführen (► Abb. 1-8; ► Abb. 1-9).

Offene Exzisionsbiopsie

Die offene Exzisionsbiopsie hat ein sehr enges Indikationsspektrum und sollte nur noch in den Fällen durchgeführt werden, in denen eine minimalinvasive Abklärung technisch nicht möglich ist.

Indikationen der offenen Biopsie:

- suspekte Befunde der Brust, die mit minimalinvasiven Interventionen nicht abgeklärt werden können (z. B. hautnah, thoraxwandnah),
- intrazystische Herdbefunde,
- intraduktale Herdbefunde,
- Re-Biopsie nach nicht repräsentativer minimalinvasiver Intervention,
- komplette Exzisionsbiopsie von B3-Befunden, nach interdisziplinärer Konferenz.

In Ausnahmefällen kann nach interdisziplinärer Konferenz die offene Exzisionsbiopsie durch eine großvolumige Vakuumbiopsie unter Ultraschallsicht ersetzt werden.

Der Eingriff kann sowohl in Lokalanästhesie als auch in Vollnarkose durchgeführt werden. Die Planung der Schnittführung sollte, sofern eine onkologische Folgeoperation wahrscheinlich ist, in die Gesamtplanung miteinbezogen werden. Bei non-palpablen Befunden ist die Befundmarkierung mit der Bildgebung durchzuführen, mit der sich dieser am sichersten darstellen lässt. Dabei sollte der Markierungsdraht zentral durch den Befund verlaufen. Das entfernte Gewebe ist dem Pathologen en bloc nach dreidimensionaler eindeutiger Lokalisationsmarkierung zu übergeben.

Sonografische Markierung: Die sonografische Markierung mittels Draht kann prä- und intraoperativ erfolgen. Die intraoperative Markierung hat den Vorteil, dass die Patientin in Vollnarkose die Markierungsprozedur nicht spürt. Bei schwer zu detektierenden Befunden empfiehlt sich die präoperative Drahtmarkierung, da erstens eine Kontrollmammografie die exakte Lokalisation des Drahtes zum Befund beweisen kann und zweitens im Falle der sonografisch okkulten Situation der Befund mittels Mammografie zu markieren ist. Eine intraoperative Präparatesonografie und/oder Präparatemammografie ist nach Exzision erforderlich. Manche Operateure bevorzugen die direkte Exzision unter Ultraschallsicht und verzichten auf eine Drahtmarkierung.

Mammografische Drahtmarkierung: Die mammografische Drahtmarkierung kann entweder frei Hand oder unter stereotaktischer Lokalisation durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass der intramammäre Verlauf des Drahts so kurz wie möglich zu halten ist. Nach Platzieren des Drahtes muss eine Kontrollmammografie die korrekte Lage dokumentieren. Eine intraoperative Präparateradiografie ist nach Exzision erforderlich.

MRT-Markierung: Die Markierung unter MRT-Sicht erfolgt in zwei Stufen. Im ersten Schritt wird der Befund mittels Clip unter MRT-Sicht markiert (Siegmann et al. 2009). Im zweiten Schritt wird der clipmarkierte Befund sonografisch oder mammografisch mittels Draht markiert. Eine Präparateradiografie ist zum Nachweis des Clips notwendig.

Nach einer Exzisionsbiopsie ist der Erfolg des Eingriffs zu dokumentieren. Man unterscheidet zwischen folgenden Biopsien:

- nicht-repräsentativ: Befund wurde nicht operativ erfasst und somit wurde nicht auswertbares Gewebe entfernt,
- repräsentativ: Befund wurde erfasst, aber nicht komplett entfernt,
- komplett: in Abhängigkeit davon, ob eine Korrelation zwischen histologischem Befund und bildmorphologischer Veränderung gegeben ist.

Der histologische Befund ist mit der präoperativen Verdachtsdiagnose zu korrelieren. Sollte keine Korrelation gegeben sein, ist der Fall in der postoperativen Konferenz zu besprechen. Bei nicht repräsentativer Biopsie sollte i. d. R. eine Re-Biopsie erfolgen.

Literatur

- Grunwald S, Heyer H, Paepke S et al. Diagnostic value of ductoscopy in the diagnosis of nipple discharge and intraductal proliferations in comparison to standard methods. *Onkologie* 2007; 30: 243–8.
- Hahn M, Fehm T, Solomayer EF et al. Selective microdochectomy after ductoscopic wire marking in women with pathological nipple discharge. *BMC Cancer* 2009; 9: 151.
- Hahn M, Krainick-Strobel U, Toellner T et al. Interdisciplinary consensus recommendations for the use of vacuum-assisted breast biopsy under sonographic guidance: first update 2012. *Ultraschall Med* 2012; 33: 366–71.

- Krainick-Strobel U, Huber B, Majer I et al. Complete extirpation of benign breast lesions with an ultrasound-guided vacuum biopsy system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 342–6.
- Ohlinger R, Stomps A, Paepke S et al. Ductoscopic detection of intraductal lesions in cases of pathologic nipple discharge in comparison with standard diagnostics: the German multicenter study. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 628–32.
- Siegmann KC, Speck S, Baur A et al. Performance of a newly developed clip (Tumark Professional) for MRI-guided lesion localization after MRI-guided vacuum-assisted biopsy – first results. *RoFo* 2009; 181: 147–54.

1.4.4 Klinische Diagnostik: Symptomatik

Hajo Herzog

Maligne oder prä maligne Veränderungen der Brustdrüse sind nicht schmerzhaft. Tastbefunde und Mamillensekretion sind die klinischen Auffälligkeiten, für die am häufigsten ein Mammakarzinom die Ursache ist. Der Zusammenhang zwischen klinischer Auffälligkeit und einem Mammakarzinom wird in der Literatur mit 8–12 % angegeben (Aiello et al. 2004; Lumachi et al. 2002).

In 70–80 % der Fälle basiert die Diagnose auf einem auffälligen Tastbefund durch die Patientin selbst oder den Arzt. In 20–30 % liegen bildgebende Verfahren im Rahmen des Mammografiescreenings zugrunde.

Die **Selbstuntersuchung** der Brust führt nicht zu einer Reduktion der Brustkrebsmortalität und erhöht die Anzahl an invasiver Diagnostik (Stanzbiopsie, offene Entnahme einer Gewebeprobe) aufgrund benigner Veränderungen (Thomas et al. 2002). Kritiker sehen die Selbstuntersuchungen als Ursache für übertriebene Angst vor Brustkrebs durch eine Maßnahme ohne nachgewiesenen medizinischen Nutzen. Die Konsensuskonferenz der DGS aus dem Jahr 2000 unterstreicht jedoch den hohen Stellenwert der Selbstuntersuchung für eine Sensibilisierung der Frau für das Organ und entsprechende Wahrnehmung des Vorsorge- und Screeningangebots.

„Die Selbstuntersuchung der Brust trägt wesentlich zur individuellen Motivation und Bewußtseinsförderung für präventive Maßnahmen bei. Die regelmäßige, sachgerechte Selbstuntersuchung begünstigt die Entdeckung von Karzinomen. Auch wenn die Wirksamkeit der Selbstuntersuchung nicht überschätzt werden darf, muss die Selbstuntersuchung der Brust Bestandteil eines Früherkennungsprogrammes sein und bleiben. Sie kann nicht früh genug erlernt und begonnen werden, soll jedoch ab dem 30. Lebensjahr regelmäßig erfolgen.“

(Deutsche Gesellschaft für Senologie [DGS], Konsensusberichte 2000)

Inspektion

Bei der Inspektion werden beide Mammae in verschiedenen Körperhaltungen betrachtet. Die Patientin befindet sich in aufrecht sitzender oder stehender Position. Die Arme werden bei der ersten Inspektion in die Hüften gestemmt. Bei der zweiten Inspektion werden die Arme hinter dem Kopf verschränkt. Die Beurteilung erfolgt hinsichtlich:

- Symmetrie der Mammae und der Mamille,
- Aussehen der Mamillen: das Augenmerk liegt dabei auf einer Mamillenretraktion bei retromamillaren Tumoren und auf ekzematös veränderten Mamillen beim M. Paget,
- Einziehungen der Haut,
- Erhabenheiten und sichtbare Tumoren,

- Rötung: ein inflammatorisches Karzinom ist die klinische Diagnose bei über einem Drittel Rötung der Brustoberfläche,
- Peau d'orange: „Orangenhaut“ durch ödematöse Hautveränderung über dem Tumor infolge eines Lymphstaus,
- Ulzerationen: exulzeriertes Mammakarzinom,
- spontane Sekretion.

Palpation

Bei der Palpation erfolgt ein bimanuelles Abtasten aller vier Quadranten beider Mammæ von außen nach innen. Die nichttastende Hand wird dabei als Widerlager benutzt. Der Drüsenkörper wird beurteilt hinsichtlich:

- **Konsistenz:** fester oder weicher Drüsenkörper?
- **Resistenzen:** Größe von tastbaren Knoten? Walzenförmige Verdickungen?
 - Sind Resistenzen verschieblich bezüglich der Unterlage und der Haut (Fibroadenome sind meistens gut mobil, Karzinome nicht)?
 - Tasten sie sich derb und hart (Karzinom und Fibroadenom) oder eher prall-elastisch (Zysten)?
- **Plateauphänomen (Jackson-Phänomen):** Wird die Haut über einem Tastbefund zusammengeführt, kommt es bei Malignomen zu charakteristischen Einziehungen im Hautniveau (durch Traktion der Cooper-Ligamente am Unterhautgewebe bei Verlagerung des Tumors).
- **Sekretion (spontan oder auf Provokation):** Beurteilung des Sekrets (klar, milchig-trübe, blutig). Eine Sekretion sollte immer mittels Zytologie und ggf. Bakteriologie abgeklärt werden. Im Falle einer blutigen Sekretion sind eine Galaktografie zum Nachweis intraduktaler Prozesse und eine Histologiegewinnung notwendig (Stanzbiopsie bei Tastbefund/sonografischem Befund oder Operation nach Urban). In fast 48 % der Fälle liegt einer Mamillensekretion ein intraduktales Papillom zugrunde. Findet sich zeitgleich ein Tastbefund, handelt es sich zu 60 % um ein Karzinom (Gülây et al. 1994).

Im Anschluss an die Palpation der Brust wird immer Austasten beider Achselhöhlen vorgenommen. Hierbei werden tastbarer Resistenzen wie bei einem Brustbefund beurteilt.

Literatur

- Aiello EJ, Buist DS, White E et al. Rate of breast cancer diagnoses among postmenopausal women with self-reported breast symptoms. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17:408–15.
- Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS). Konsensusberichte. Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 2000. www.senologie.org/publikationen/konsensusberichte/brustkrebs-frueherkennung-in-deutschland (Zugriffsdatum: 23.02.2016).
- Gülây H, Bora S, Kiliçturgay S et al. Management of nipple discharge. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 471–4.
- Lumachi F, Ermani M, Brandes AA et al. Prevalence of breast cancer in women with breast complaints. Retrospective analysis in a population of symptomatic patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 3777–80.
- Thomas DB, Gao DL, Ray RM et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1445–57.

1.5 Pathologie

1.5.1 Histologie

Stadieneinteilung

Falko Fend, Annette Staebler

Das invasive Mammakarzinom stammt von den Zellen der terminalen duktilo-lobulären Einheit ab und entspricht somit einem Adenokarzinom. Histologisch wird eine Vielzahl verschiedener Typen unterschieden, wobei das invasive Mammakarzinom, kein spezieller Typ (NST; WHO-Klassifikation 2012, vorher invasiv duktales Karzinom), und das lobuläre Karzinom zusammen über 80 % der Mammakarzinome ausmachen (► Abb. 1-10; ► Tab. 1-2).

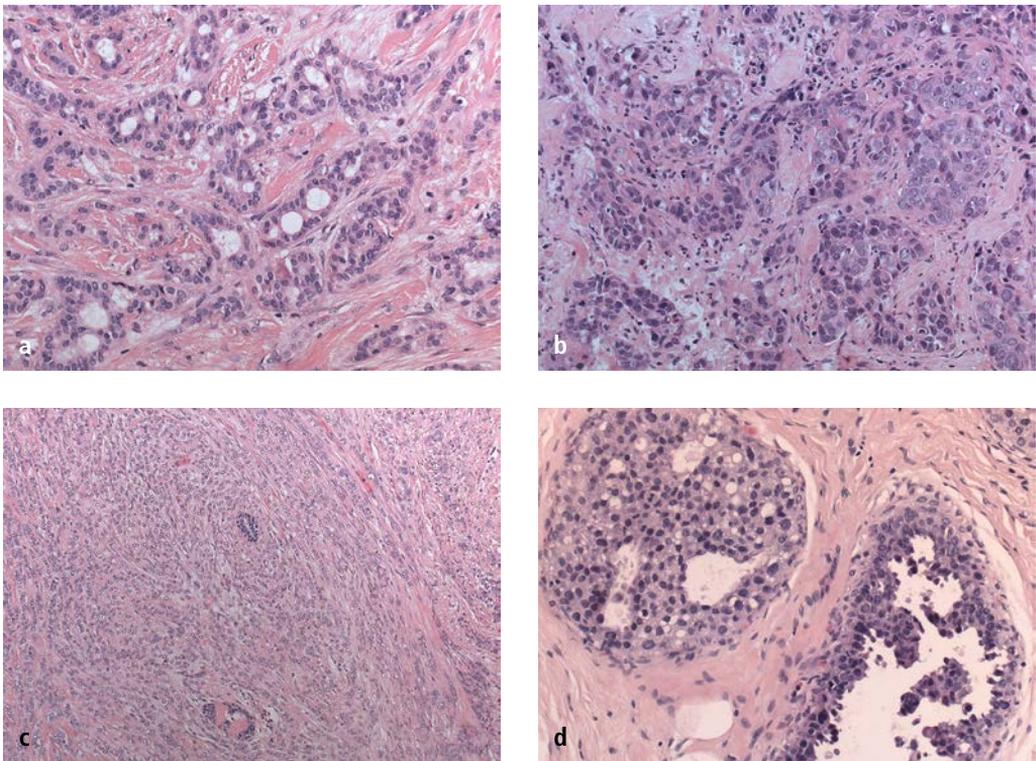


Abb. 1-10 Histologie des Mammakarzinoms. **a** Invasives Mammakarzinom NST G1. Der Tumor zeigt ausgeprägte Drüsenbildung und geringe Zell- und Kernatypien, 200-fache Vergrößerung. **b** Invasives Mammakarzinom NST G3. Der Tumor zeigt ein weitgehend solides Wachstum mit fehlender Drüsenbildung, ausgeprägten Zell- und Kernatypien und gesteigerter Mitosefrequenz, 200-fache Vergrößerung. **c** Klassisches invasives lobuläres Karzinom G2. Die monomorphen Tumorzellen sind in typischem Gänsemarschmuster ohne Drüsenbildung um einen präexistenten Gang angeordnet, 200-fache Vergrößerung. **d** Duktales Carcinoma in situ, intermediärer Malignitätsgrad. Hochgradig atypische Tumorzellen mit teils papillärem, teils kribriformem Wachstum füllen erweiterte Gangstrukturen aus, ohne das angrenzende Bindegewebe zu infiltrieren, 200-fache Vergrößerung.