

# Die chirurgische Therapie von Frühstadien des Mammakarzinoms auf der Basis der mammographischen Markierung nonpalpabler Läsionen

<sup>1</sup>Chirurgische Klinik I und  
<sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für  
Radiologie der  
Universität Leipzig

## Zusammenfassung

Vorgelegt wird eine retrospektive Studie an 136 Patientinnen, die wegen einer karzinomverdächtigen Mammaläsion innerhalb eines Jahres an unserer Klinik ambulant operiert wurden. In 47 Fällen (34,6 %) lag ein palpabler und in 89 Fällen (65,4 %) ein nonpalpabler Befund vor. Die Indikationsstellung zur Mammographie ergab sich bei 43 Patientinnen (48,3 %) aus der Kontrolle einer Mastopathie, bei 23 Patientinnen (25,8 %) aus einer im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung durchgeführten Erstmammographie und bei 15 Patientinnen (16,8 %) anlässlich einer Kontrolle nach operativer Therapie eines Mammakarzinoms. Alle nonpalpablen Läsionen wurden präoperativ mammographisch 88,8 % (n = 79); sonographisch 6,7 % (n = 6) oder mittels Magnetspinresonanztomographie (MRT) 4,7 % (n = 4) markiert. Es erfolgte in jedem mammographisch markierten Fall eine intraoperative Präparatemammographie. Bei 16,8 % (n = 15 von 89) der nonpalpablen markierten Herde handelte es sich um ein Karzinom. 16,7 % (n = 3) aller markierten Malignome wurden in einem in-situ-Stadium, alle weiteren in einem pT1-, pN0-, M0-Stadium diagnostiziert und therapiert. Hieraus ergibt sich im Interesse einer Prognoseverbesserung, bei gleichzeitiger Senkung der Ablationsrate von Mammakarzinomen bei dennoch kurativer Therapie, die Forderung nach einem regelmäßigen Screening von definierten Risikogruppen. Die chirurgische Behandlung von Patientinnen mit kleinen, nicht sicher palpablen Befunden sollte Einrichtungen mit Markierungs- und Schnellschnittmöglichkeit vorbehalten bleiben.

## Einleitung

Die Inzidenz des Mammakarzinoms der Frau wird in Europa zwischen 75,2 und 95,8 pro 100.000 angegeben [15, 18]. Sie ist weltweit steigend, ohne daß sich dabei die Mortalität erhöht [14, 15, 18]. Eine Senkung der Letalität ist unter den aktuellen Bedingungen nur durch eine Verschiebung von Diagnose und Therapie zu deutlich niedrigeren Tumorstadien erreichbar. Aktuell ist die Mammographie die Screeningmethode der Wahl [1, 4, 6, 10, 11, 14, 17, 23, 24].

Internationale Studien führten den Nachweis, daß ein regelmäßiges Mammographiescreening eine Senkung der Mortalität am Mammakarzinom erreichen kann. Zu nennen sind hier als eine der ersten großen Studien die „HIP-Studie“ (Health Insurance Plan) [6] aus den sechziger Jahren, die „Malmöstudie“ [1, 17, 24], die Studie von Tabar et al. [17, 23, 24] und die „Stockholm-Studie“ [11, 17, 24]. In der „Guildfordstudie“ [4, 10] wurde gezeigt, daß 14–19 % der entdeckten Karzinome in-situ-Karzinome waren. Im zweijährigen Abstand wurden in 14 Jahren insgesamt sieben Mammographien angefertigt. In der siebenten Screeningrunde waren 64 % der Mammakarzinome ausschließlich mammographisch erkennbar, verglichen mit 27 % in der ersten Screeningrunde, was sehr deutlich den Erfolg eines über lange Zeit durchgeführten Mammographiescreenings aufzeigt. Nach den Angaben der Utrecht-Studie kann durch eine regelmäßige zweijährliche Mammographie bei Frauen zwischen dem 50. und dem 64. Lebensjahr die Mortalität am Mammakarzinom um bis zu 70 % und durchschnittlich um 45 % reduziert werden [9].

Aus dem Streben nach einer Verbesserung der Prognose ergibt sich die Notwendigkeit einer möglichst frühzeitigen Diagnostik und Therapie. Wir stellen vor diesem Hintergrund unsere Ergebnisse der ambulanten Behandlung suspekter palpabler und nonpalpabler Mammabefunde vor.

## Diagnose- und Markierungsverfahren

Die Mammographieindikation ergab sich bei 48,3 % (n = 43) Patientinnen aus der Kontrolle einer Mastopathie oder/und einem Zustand nach Probeexzision im Bereich der Mamma. In 16,8 % (n = 15) der

Fälle erfolgte eine Erstmammographie als Vorsorgeuntersuchung, zum Beispiel bei einer familiären Mammakarzinomhäufung. Zu 16,8 % (n = 15) führte die Kontrolle nach operativer Therapie eines Mammakarzinoms zur Durchführung der Mammographie. In 9,0 % (n = 8) lagen sonstige Indikationen vor.

Suspekte Befunde werden der Mammographie- und Ultraschalluntersuchung zugewiesen. Bei nonpalpablen Befunden wird am Operationstag eine Drahtmarkierung überwiegend mammographisch durchgeführt. Sollte der Herd sonographisch darstellbar sein, wird diese Methode aufgrund der einfacheren Handhabung auch zur Markierung eingesetzt. Bei hochgradigem Malignitätsverdacht erfolgt die Operation stationär in unserer Klinik, um sofort die mögliche definitive Versorgung der Patientin anzuschließen. Bei suspekten, jedoch nicht dringend verdächtigen Befunden führen wir die Operation ambulant durch. Sollte eine Karzinomdiagnose in der Schnellschnittuntersuchung gestellt werden, wird die Patientin stationär eingewiesen.

## Operatives Behandlungsregime

Nach der operativen Entfernung erfolgte vor der histologischen Schnellschnittuntersuchung in jedem Falle eine Präparate-mammographie. Soweit es dem Pathologen möglich ist, fordern wir eine Schnellschnittuntersuchung mit den Angaben über Tumorgröße, Tumorart, mögliche Multifokalität und Ausmaß des intraduktalen Anteiles. Die Indikationen zur brusterhaltenden Operation (BET), die in jedem Falle angestrebt wird, sind in unserem Hause wie folgt definiert:

- Tumorgröße bis 2 cm (in Ausnahmefällen, bei entsprechender Tumor-Brustgrößenrelation bis 3 cm)
- keine Multifokalität
- keine weiteren suspekten Mikroverkalkungen
- intraduktaler Anteil unter 25 %
- Eignung der Patientin zu Nachbestrahlung
- Sicherheitsabstand zum Gesunden 1 cm
- Alter über 40 Jahre
- Grenzsituationen nach Absprache mit der Betroffenen (unsere Empfehlung: eher ablative Operation mit Sofortrekonstruktion)

Sollte eine Brusterhaltung nicht möglich sein, empfehlen wir den Beginn einer plastischen Brustrekonstruktion durch subpektorale Implantation eines Expanders zum Ablationszeitpunkt. Im zweiten Schritt erfolgt nach wöchentlicher Expanderfüllung der Implantataustausch gegen eine Silikonprothese mit texturierter Oberfläche. Die bei Malignität erforderliche definitive Operation führten wir ausschließlich stationär und innerhalb von maximal vier Tagen zweizeitig durch.

## Patientengut

1997 wurden an der Chirurgischen Klinik I der Universität Leipzig 136 Patientinnen mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren (minimal 17, maximal 86 Jahren) wegen eines palpatorisch, sonographisch, mammographisch oder im MRT karzinomverdächtigen Befundes ambulanz-chirurgisch versorgt. Es handelte sich in 65,4 % (n = 89) der Fälle um nonpalpable Läsionen, von denen 88,8 % (n = 79) präoperativ mammographisch, 6,7 % (n = 6) sonographisch und 4,5 % (n = 4) im MRT markiert wurden. 34,6 % (n = 47) der Patienten stellten sich mit tastbaren abklärungsbedürftigen Befunden vor.



Abbildung 1: mammographisch markierte malignomverdächtige Mammaläsion



Abbildung 2: Präparatemammographie desselben Befundes

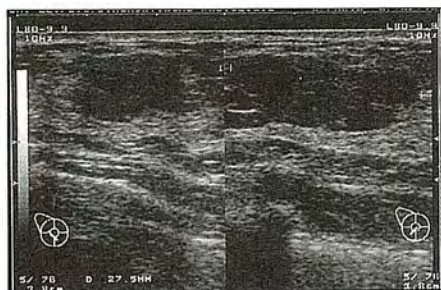


Abbildung 3: Darstellung eines malignomverdächtigen Herdes in der Sonographie



Abbildung 4: Markierung eines malignomverdächtigen Herdes mit Hilfe der MRT

### Ergebnisse

Die Treffsicherheit bei der Exstirpation markierter Befunde lag bei 96,6 % (n = 86 von 89). Dreimal mußte bei unvollständiger Primärexstirpation des suspekten Herdes in gleicher Sitzung eine Nachexzision erfolgen.

Bei den unmarkierten Befunden fanden wir in 6,4 % (n = 3) und bei den markierten Läsionen in 16,8 % (n = 15) histologisch Karzinome. Die ausführlichen histologischen Diagnosen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Aus ihr geht auch hervor, daß durch die markierte Probeexzision zu 11,2 % (n = 10), im Vergleich zu 6,4 % (n = 3) bei der Exstirpation palpabler Tumoren, ein deutlich höherer Anteil der atypischen duktaalen Hyperplasie entfernt wurde.

16,7 % (n = 3) aller markierten Malignome wurden in einem in-situ-Stadium, alle weiteren (83,3 %, n = 12) in einem pT1-, pN0-, M0-Stadium diagnostiziert. Von den palpablen Herden diagnostizierten wir nur 5,5 % (n = 1) in-situ-Karzinome. Nur 16,7 % (n = 3) der Malignome lagen im pN0-Stadium vor. Die exakte Stadieneinteilung enthält Tabelle 3.

Die durchschnittliche TumorgroÙe betrug 12,13 mm (Minimum 4 mm, Maximum 28 mm). Die durchschnittliche Anzahl unter-

suchter Lymphknoten lag im Level 1 - 2 bei 14,5 (3 bis 28) pro Patientin.

Tabelle 1: Verteilung der diagnostizierten Karzinome auf unmarkierte und markierte Befunde

Methode	Patientinnen		Malignität im Exzizat	
	n	%	n	%
gesamt	136	100	18	13,2
unmarkierter Befund	47	34,6	3	6,4
markierter Befund	89	65,4	15	16,8

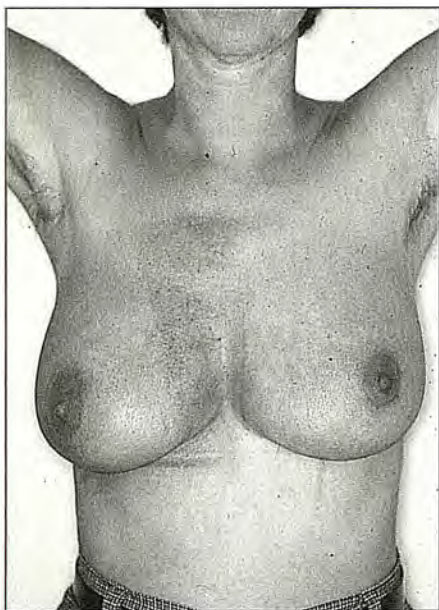
Tabelle 2: Histopathologische Befunde

Histologie	gesamt		markiert		unmarkiert	
	n	%	n	%	n	%
	136	100	89	65,4	47	34,6
benigne:						
Fibrose	18	13,2	12	13,5	6	12,8
atypische duktaale Hyperplasie (ADH)	13	9,5	10	11,2	3	6,4
Mastopathie	58	42,6	37	41,6	21	44,7
Fibroadenom	23	16,9	12	13,5	11	23,4
Papillom duktaal	1	0,7	1	1,1	0	0
Zyste	2	1,5	0	0	2	4,2
Entzündung	2	1,5	2	2,2	0	0
Sklerose	1	0,7	0	0	1	2,1
maligne:						
invasiv-duktaales Karzinom	14	10,3	12	13,5	2	4,2
Duktaales Karzinom in situ (DCIS)	4	2,9	3	3,4	1	2,1

Tabelle 3: TNM-Klassifikation der Karzinome [keine Axilladisektion bei DCIS (n = 4)]

Stadium	gesamt		markierte Malignome		palpable Malignome	
	n	%	n	%	n	%
pTis(DCIS)	4	22,2	3	16,7	1	5,5
pT1a	4	22,2	4	22,2	-	-
pT1b	4	22,2	4	22,2	-	-
pT1c	5	27,7	4	22,2	1	5,5
pT2	1	5,5	-	-	1	5,5
pN0	12	1,5	15	83,3	3	16,7
pN1	2	0,7	-	-	2	11,1
M0	18	10,3	-	-	-	-

Bei den markierten Karzinomen konnte eine deutlich höhere Rate brusterhaltender Operationen erreicht werden. So mußte bei den palpablen Tumoren in 7,3 % (n = 10), bei den markierten Tumoren dagegen nur in 2,9 % (n = 4) der Fälle eine Mastektomie erfolgen.



**Abbildung 5:** Operatives Ergebnis nach brusterhaltender Operation eines pT1pN0M0-Mammakarzinoms

16,6 % (n = 3 von 18 Patientinnen) waren durch die Tumorexstirpation onkologisch sicher versorgt. In dieser Gruppe finden sich die Patientinnen mit einem duktalem Karzinom in situ (DCIS) mit 3 - 4 Scorepunkten des Van Nuys Prognose Index von Silverstein [13]. In einem Fall wurde ausschließlich eine Nachresektion der Tumorexstirpationshöhle durchgeführt. Es handelte sich um eine Patientin mit einem DCIS von 5 - 7 Scorepunkten nach dem Van Nuys Index. Durch eine entsprechende Nachresektion wurde die Prognose im Sinne eines Downscoring verbessert. Bei vier Patientinnen mit dem Tumorstadium pT1pN0-M0 erfolgte eine brusterhaltende Nachresektion der Tumorexstirpationshöhle mit Axilladissektion. In 55,5 % (n = 10) der Fälle mußte eine modifizierte radikale Mastektomie mit Axilladissektion als definitive Versorgung vorgenommen werden. In dieser Gruppe befanden sich Pa-

tientinnen mit einem Tumorstadium pT1-2pN0-1M0.

Die Indikation zur ablativen Therapie ergab sich in einem Falle aus der Tumor-Brustgrößenrelation, in fünf Fällen aus einem intraduktalen Anteil größer als 25 %, in einem Fall aus einem multifokalen Karzinom, in einem Fall aus einem Alter unter 40 Jahren und in zwei Fällen aus einem Alter über 70 Jahren mit kardiopulmonaler

Begleiterkrankung, die eine Kontraindikation zur postoperativen Strahlentherapie darstellte (Tabelle 4).

Wundheilungsstörungen traten bei 6,6 % (n = 9) auf. Die unmarkierten Mammæ wiesen mit 2,1 % (n = 1) eine niedrigere Wundheilungsstörrungsrate auf, als die mit präoperativer Markierung. Deren Häufigkeit an Wundheilungsstörungen lag bei 9 % (n = 8) (Tabelle 5).

**Tabelle 4:** Indikationen zu den verschiedenen Therapieformen

Therapieform	n	Prozent	Indikation
Tumorexstirpation	3	16,6 %	DCIS mit 3 - 4 Scorepunkten Van Nuys Prognose Index nach Silverstein
Nachexzision	1	5,5 %	DCIS von 5 - 7 Scorepunkten Van Nuys Index
brusterhaltende Operation mit Axilladissektion	4	22,4 %	Tumorstadium pT1pN0M0
modifizierte radikale Mastektomie mit Axilladissektion	10	55,5 %	Tumorstadium pT1pN0M0 1 Fall ungeeignete Tumor - Brustgrößenrelation 5 Fälle exzessiv hoher intraduktaler Anteile 1 Fall multifokales Karzinom 1 Fall Alter unter 40 Jahren 2 Fällen Alter über 70 Jahren mit kardiopulmonaler Begleiterkrankung

**Tabelle 5:** Wundheilungsstörungen in Abhängigkeit von einer präoperativen Markierung

	n	Wundheilungsstörungen	
		n	%
gesamt	136	9	6,6
unmarkiert	47	1	2,1
markiert	89	8	9

## Diskussion

Trotz aller neuen Prognosefaktoren, wie zum Beispiel dem Nachweis von p53-Mutationen und disseminierten Tumorzellen im Knochenmark, bleibt das Stadium das prognostisch bedeutsamste Prognosekriterium [7, 20]. Daraus resultiert, daß eine Verbesserung der Prognose nur durch eine Verlagerung der Therapie in Frühstadien möglich ist. Internationale Studien wiesen nach, daß ein Mammographiescreening die

Mortalität altersabhängig von 20 - 70 % senkt [1, 4, 10, 11, 17, 23, 24]. Außerdem erhöht sich durch die Entdeckung kleiner Mammakarzinome die Rate brusterhaltender Operationsverfahren [14]. In der Gulidfordstudie waren bei der siebenten Screeningrunde 64 % der Mammakarzinome so klein, daß sie ausschließlich mammographisch erkannt werden konnten [4, 10]. Dies zeigt den Wert der Mammographie, die dann auch als Markierungsmög-

lichkeit dieser nonpalpablen Befunde zur Verfügung steht.

Unterstrichen wird die hervorragende Rolle der Mammographie als Früherkennungsmethode dadurch, daß bei den markierten Karzinomen eine deutlich höhere Rate brusterhaltender Operationen erreicht werden konnte. So mußte bei den palpablen Tumoren in 7,3 % (n = 10), bei den markierten Tumoren jedoch nur in 2,9 % (n = 4) der Fälle eine Mastektomie durchgeführt werden. Ebenfalls wurde durch Probeexzision markierter Befunde zu 11,2 % (n = 10) ein deutlich höherer Anteil der atypischen duktales Hyperplasie entfernt. Im Vergleich wurden bei der Exstirpation palpabler Tumore nur zu 6,4 % (n = 3) eine atypische duktales Hyperplasie histologisch diagnostiziert. Alle markierten Befunde waren pT1pN0 M0-Karzinome

Auf diesen Fakten basiert eine aktuelle Vereinbarung zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen, nach der ab 1999 nun auch in Deutschland in einer Modellregion ein Mammographiescreening erprobt werden soll. Während der dreijährigen Laufzeit des Projekts sollen 80.000 Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren untersucht werden. Man hofft, so in der Gruppe der Anspruchsberechtigten die Mammakarzinom mortalität gemäß internationaler Erfahrungen um etwa 30 % zu senken [13]. Trotz der zunächst entstehenden Kosten ist auch in Deutschland ein Mammographiescreening zu fordern. Die Folgekosten durch Arbeitsunfähigkeit, Chemo- und Strahlentherapie sowie weiterer Krankenhausaufenthalte würden sich verringern. Eine entsprechende Qualitätskontrolle mit Schaffung von Referenzzentren wäre erforderlich. Frauen der Altersgruppe von 55 bis 65 Jahren bieten nach den oben genannten Studien die günstigsten Voraussetzungen für ein Mammographiescreening [10].

Die Kontrolle des exstirpierten Präparates mit der Präparatemammographie wird für unbedingt erforderlich gehalten und auch von uns konsequent durchgeführt [14, 20]. Die Treffsicherheit bei der Exstirpation markierter Befunde lag bei 96,6 % (n = 86 von 89). Gallagher et al. [12] plazierten den Markierungsdraht in 96 % der Fälle näher als 2 mm an den mammographisch

suspekten Herd. Auf diese Weise konnten 96 % der Läsionen bei der ersten Gewebeentnahme entfernt werden. Unsere Ergebnisse entsprechen diesen Befunden. Der Erfolg des Eingriffs hängt im wesentlichen davon ab, wie nah der Draht an den mammographisch auffälligen Herd gebracht werden kann. Bei einer nichtoptimalen Markierung muß der Chirurg zuerst auf eine Verbesserung der Markierung dringen. Sollte dies nicht möglich sein, muß die Probeexzision entsprechend größer erfolgen. Gerade bei Karzinomen beeinträchtigt eine unvollständige Tumorexstirpation die Durchführung einer brusterhaltenden Operation.

Die Bedeutung mammographischer Zufallsbefunde zeigt sich im Vergleich der Zahl von 16,8 % (n = 15) Karzinome bei den markierten Exstirpationen im Gegensatz zu 6,4 % (n = 3) Karzinome bei Tastbefunden. Es ergibt sich daraus auch eine untergeordnete Rolle der Selbstuntersuchung gegenüber dem Mammographiescreening. Trotzdem bleibt der Wert der Selbstuntersuchung unumstritten, denn ca. 80 % der tastbaren Mammakarzinome wurden zuerst durch die Patientin entdeckt [10, 15]. Die Nachweisrate von Karzinomen liegt gering unter den Angaben der Literatur. So fanden Wallece et al. [25] 33 %, Devia et al. [7] 26,2 % und Sutton et al. [19] 24,9 % Karzinome bei markierten Probeentnahmen. Caruso et al. [5] sehen einen deutlichen Anstieg des Nachweises von Karzinomen bei der gezielten Probeentnahme bei Patientinnen über 50 Jahren. Sie geben diesen mit 37 - 39 % an. Zur geringen Zahl von diagnostizierten Karzinomen bei den Tastbefunden ist zu bemerken, daß Tastbefunde im mammographischen Bild oft eindeutig benigne interpretiert wurden. Nur auf Drängen der Patientinnen nach absoluter Sicherheit erfolgte eine Entfernung. Außerdem ist zu betonen, daß bei unserer Vorgehensweise präoperativ schon eine Selektion getroffen wurde. Eindeutig maligne Befunde wurden sofort stationär und einzeitig therapiert, so daß die vorgelegten Zahlen nur Läsionen beinhalten, bei denen ein Malignitätsverdacht bildgebend nicht sicher genug entkräftet werden konnte. In Gegenüberstellung zu den 1997 136 ambulanten operierten Patientinnen, wurden im gleichen Zeitraum 116 Mammatumore

stationär exstirpiert, wovon 77,6 % (n = 90) maligne und 22,4 % (n = 26) benigne waren.

Wir konnten in-situ-Karzinome durch Tumorexstirpation markierter Befunde deutlich häufiger als bei palpablen Tumoren nachweisen. 83,3 % der Karzinome waren im Gegensatz zu nur 16,7 % der palpablen Karzinome frei von Lymphknotenmetastasen. Die Tendenz zum Nachweis von Frühstadien deckt sich mit den Literaturangaben und verdeutlicht die Forderung nach einem Mammographiescreening. So zeigte Anderson et al. [1, 17, 24] in der Kontrollgruppe ohne Mammographiescreening deutlich höhere Tumorstadien. 52 % (231 von 443 Frauen) hatten ein Karzinom im Stadium II - IV, im Gegensatz zu 33 % (190 von 443 Frauen) der Screeninggruppe. In der Guildfordstudie wurde gezeigt, daß 14 - 19 % in-situ-Karzinome waren [4, 10].

Wundheilungsstörungen traten bei den markierten Befunden [9 % (n = 8)] deutlich häufiger, im Gegensatz zu den unmarkierten tastbaren Befunden [2,1 % (n = 1)], auf. Die Markierung stellt somit eine Gefahr für die Kontamination des Gewebes dar. Sie unterstreicht die strikte Notwendigkeit einer aseptischen Arbeitsweise beim Markieren und auf dem Transportweg.

Außerdem wäre eine periinterventionelle Antibiotikaphylaxe mit einem Cephalosporin der 3. Generation am Operationstag aufgrund der langen Wirkungsdauer zu diskutieren. Zu fordern ist weiterhin ein kurzes Markierungs-Operations-Intervall. Es konnte somit gezeigt werden, daß nonpalpable Karzinome im sehr hohen Maße durch Mammographie mit präoperativer mammographischer Markierung zu erfassen sind. Die Früherkennung drückt sich darin aus, daß 100 % M0-Stadien und fast 90 % pN0-Stadien waren. Die Bedeutung der präoperativen Markierung einschließlich des sterilen Arbeitens sollte besonders Berücksichtigung finden.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse

Dr. med. Steffen Leinung

Chirurgische Klinik I, Universität Leipzig

Liebigstraße 20a, 04103 Leipzig

Tel. (03 41) 9 71 70 84

Fax: (03 41) 9 71 70 89

e-mail: leinungs@medizin.uni-leipzig.de

Artikel eingegangen: 2. 11. 1998

Artikel angenommen: 3. 12. 1998