

NEUERE SENOLOGISCHE ABKLÄRUNGSTECHNIKEN

- **Raschere Evaluation unklarer Befunde**
- **Kaum mehr offene Biopsien nötig**
- **Präoperative Diagnosesicherung in über 90 Prozent der Fälle**
- **Weniger radikale Eingriffe**
- **Geringere Morbidität dank Sentinel-Lymphonodektomie**

Die Diagnostik gut- und bösartiger Brust-erkrankungen hat in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte gemacht. So erlauben neue Abklärungstechniken bei Verdacht auf Mammakarzinom fast immer eine präoperative Sicherung der Diagnose, weshalb die früher praktizierte Vorgehensweise «Tumorektomie – Schnellschnitt – bei Malignität axilläre Lymphonodektomie» heute, im Jahre 2004, nicht mehr zeitgemäss ist. Im Lichte des erreichbaren Qualitätsstandards sind in vielen Ländern radikale Bestrebungen im Gang, die Brustbehandlung weitgehend zu reglementieren. Auf der Grundlage der Positionspapiere der EUSOMA (European Society of Mastology) von 2000 und 2001 werden dabei u.a. Minimalanforderungen an die praktische Erfahrung der Ärzte, die Treffsicherheit der präoperativen Diagnostik sowie die Infrastruktur und den «case load» von Brust-Zentren gestellt. Ohne Bestrebungen in dieser radikalen Form vorbehaltlos befürworten zu wollen, ist doch auch in der Schweiz abzusehen, dass die Versicherer und Gesundheitsbehörden entsprechende Standards für die Betreuung von Brustkrebspatientinnen fordern werden.

Neues aus der Diagnostik

Wird ein Brustknoten entdeckt, ist die Tripeldiagnostik nach wie vor unerlässlich. Sie besteht aus Tastbefund, Bildgebung (Mammografie und/oder Sonografie) sowie Punktion (Feinnadelpunktion und/oder Stanzbiopsie). Nur in Ausnahmefällen darf eine dieser Kom-

ponenten der Abklärung vor einem Eingriff fehlen. Erfolgt kein Eingriff, ist der Verzicht auf Bildgebung oder Punktion noch weniger zu verantworten.

Dank neueren minimal-invasiven Methoden, welche die herkömmlichen Verfahren von Fall zu Fall ergänzen, können Mammabefunde heute in über 90 Prozent der Fälle ohne offene Biopsie abgeklärt werden:

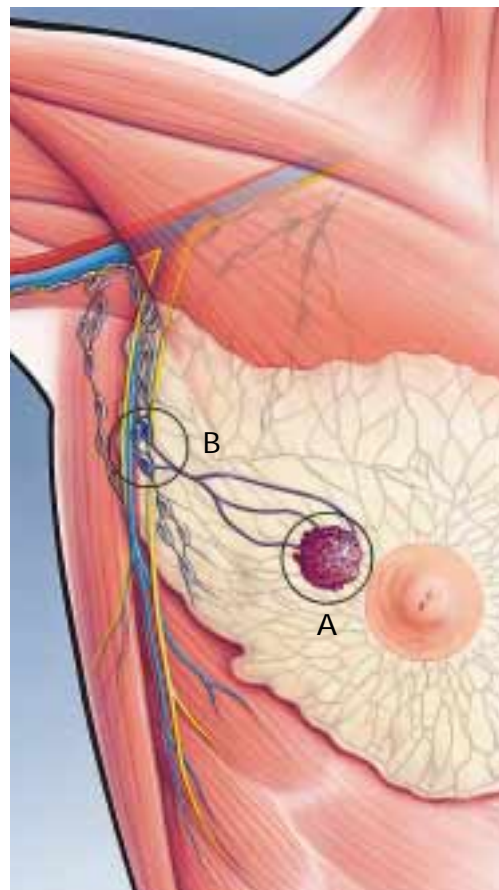


Abb. 1
Die Sentinel-Lymphknotenentfernung kann in vielen Fällen eine Axilladissektion und deren Folgen verhindern.
A: Mammakarzinom, mit radioaktivem Tracer markiert
B: Pförtner-(Sentinel)-Lymphknoten

Inhalt

- 1 Neuere senologische Abklärungstechniken
- 5 Plastisch-rekonstruktive Eingriffe beim Mammakarzinom
- 9 Bildgebende Verfahren in der Mammadiagnostik
- 13 Die onkologische Behandlung des primären Mammakarzinoms
- 16 Bestrahlung nach brusterhaltender Therapie: Fakten und Trends

Editorial

Die vorliegende Ausgabe von AKTUELLE MEDIZIN informiert über die modernen Abklärungs- und Behandlungsmethoden beim Mammakarzinom. In der Schweiz erkrankt jede zehnte Frau im Verlauf ihres Lebens an einem solchen Karzinom; Jahr für Jahr werden etwa 5000 Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose konfrontiert. Die Diagnostik und Therapie dieser häufigsten Krebsform der Frau ist in den letzten Jahren differenzierter und aufwändiger geworden, so dass es für den einzelnen Spezialisten immer schwieriger wird, betroffene Patientinnen optimal zu betreuen. In zunehmendem Masse drängt sich deshalb ein interdisziplinärer Ansatz auf, bei dem Gynäkologen, Radiologen, Onkologen, plastische Chirurgen und andere Spezialisten gemeinsam darauf hinarbeiten, eine möglichst frühe Diagnose sowie eine effektive und zugleich schonende Therapie zu erreichen. Von diesem Netzwerkdenken liessen wir uns denn auch bei der Zusammenstellung der vorliegenden thematischen Ausgabe von AKTUELLE MEDIZIN leiten. Unsere Beiträge wurden von Spezialistinnen

und Spezialisten verschiedener Fachgebiete verfasst, die in der Praxis eng zusammenarbeiten. Der erste Artikel schildert, welche diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf Mammakarzinom nach vorgängiger radiologischer und/oder sonografischer Abklärung zum Einsatz kommen. Optimal kombiniert, können diese minimal-invasiven Diagnosemethoden heute in den meisten Fällen offene Biopsien ersetzen. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Sentinel-Lymphonodektomie, die gezielte Entfernung und Untersuchung des Wächterlymphknotens, mit deren Hilfe unnötige Axilladissektionen und deren Folgen vermieden werden können. Auch wenn heute bei malignen Brustbefunden häufig brusterhaltend operiert werden kann, ist in manchen Fällen eine Mastektomie nach wie vor unumgänglich. Unser zweiter Beitrag erläutert die heutigen Möglichkeiten eines Brustaufbaus nach Mastektomie. Da Abklärung und Therapiekontrolle ohne bildgebende Verfahren kaum mehr denkbar sind, schildert der nachfolgende Artikel das wachsende Spektrum dieser diagnostischen Methoden. Schliesslich kommen an vierter Stelle die zunehmend ausgeklügelten chemotherapeutischen und hormonellen Behandlungsmöglichkeiten zur Sprache, die Überleben und Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen entscheidend verbessern können. Daneben spielt die Radiotherapie nach wie vor eine wichtige Rolle. Ihren Stellenwert nach brusterhaltender Therapie erläutert der abschliessende Beitrag.

Helen Fontana

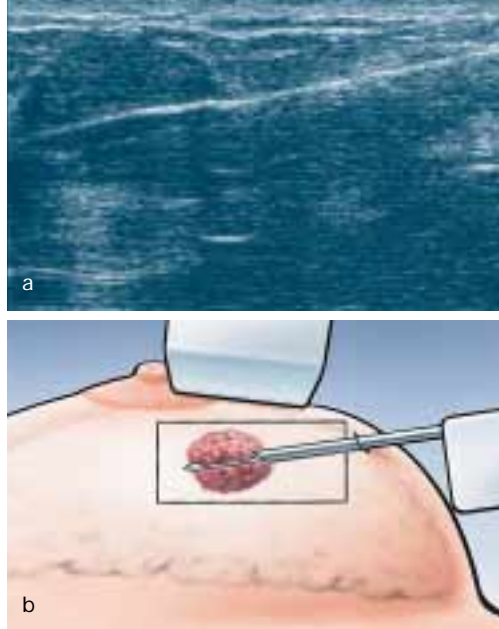


Abb. 2: Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie unter Ultraschallkontrolle

- a: Nadel im US-Bild zentral im Knoten
 b: Schematische Darstellung der Punktion; Patientin in Rückenlage

a) Stanzbiopsie (Abb. 2): Die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie, die Gewebeentnahme mittels einer pistolenähnlichen Vorrichtung, erlaubt eine histologische Untersuchung des Entnahmematerials und damit – im Gegensatz zur zytologischen Abklärung durch Feinnadelpunktion – auch eine Aussage über die Invasivität eines Tumors. Hormonrezeptoren und HER2-Protein werden standardmässig mit dieser Stanzbiopsie bestimmt, so dass diese Resultate bei der Operation bekannt sind. Zudem können falsch negative und nicht aussagekräftige Resultate weitgehend vermieden werden. Besonders zuverlässig ist die Punktion unter Ultraschallkontrolle, wenn der Befund sonografisch erkennbar ist. In vielen Fällen ersetzt die Stanzbiopsie heute die Feinnadelpunktion (FNP). Das Procedere ist nicht schmerzhafter als eine FNP.

b) Vakuum-assistierte Stanzbiopsie mit grosser Nadel (Abb. 3 bis 7): Diese Technik findet vor allem als stereotaktische Biopsiemethode Anwendung bei mammografisch erkennbaren Befunden, welche sonografisch nicht sichtbar sind. Dabei liegt die Patientin auf dem Bauch, und die Brust wird durch eine Öffnung im Tisch nach unten in Position gebracht und digital geröntgt. Der Befund wird am Bildschirm markiert und computergesteuert mit der grossen Vakuumbiopsienadel in Lokalanästhesie entfernt (Abb. 6).

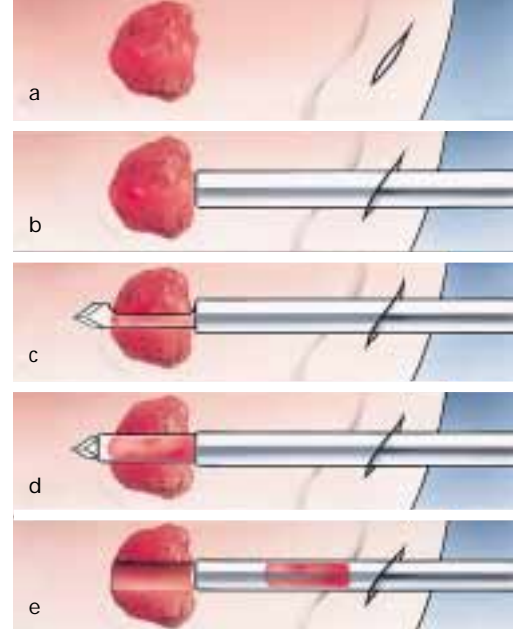


Abb. 3: Vakuumbiopsie mit VacuFlash

- a,b: Inzision und Vorschub der Introducer-Nadel
 c: In die Aussparung der ausgefahrenen Kanüle wird Tumorgewebe gesaugt
 d: Die über die Nadel geschobene Hülse schneidet einen Gewebezyylinder heraus
 e: Nadel und Hülse mit dem Gewebezyylinder werden entnommen

Ist der Herd sonografisch darstellbar, kann die Vakuum-assistierte Befundexzision in Rückenlage unter Ultraschallkontrolle erfolgen (Tumoren bis 2,5 cm Durchmesser; Abb. 7).

Mammabiopsien am Brust-Zentrum

Die Fortschritte in der Abklärungsmöglichkeit haben am Brust-Zentrum dazu geführt, dass die offenen Biopsien wegen Befunden mit benigner Histologie sehr selten geworden sind. Der hauptsächliche Kritikpunkt an der Screening-Mammografie lautet, es werde zu oft unnötigerweise wegen fraglichen Mammografiebefunden operiert. Im Zusammenhang mit der Einführung des Mammografie-Screenings sollte deshalb darauf geachtet werden, dass die modernsten und schonendsten diagnostischen Methoden zur Verfügung stehen, damit unnötige operative Eingriffe vermieden werden können.

Im Jahre 2003 führte das Brust-Zentrum neben 386 Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsien insgesamt 101 Biopsien mit grosser Nadel durch: 43 stereotaktische Biopsien an der Zürcher Universitätsfrauenklinik sowie 58 Vakuum-assistierte Stanzbiopsien (49 Mammotome-handheld- und 9 VacuFlash-Biopsien; Tab. 1). Bei diesen Vakuum-assistierten Biopsien erfolgte in den meisten Fällen vorgängig eine stanzbiopsische Abklärung oder eine FNP, was den niedrigen Anteil an malignen Histologien erklärt.

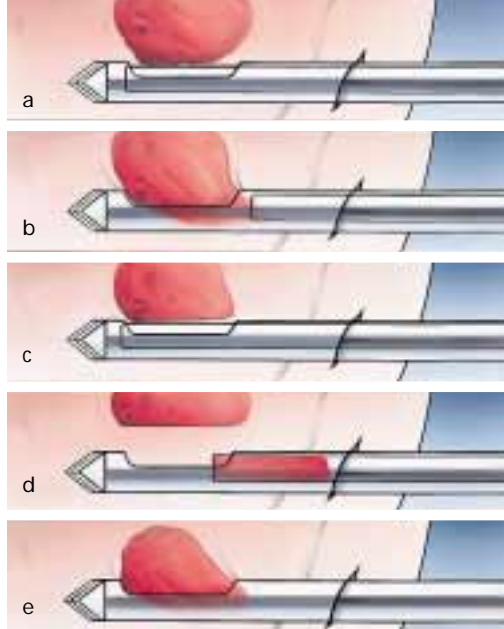


Abb. 4: Vakuumbiopsie mit Mammotome
 a: Mammotome-Nadel unter dem Tumor
 b: Tumor wird angesaugt
 c: Vorschieben des Schneiderohrs
 d: Entnahme der Biopsie durch die Nadelhülse
 e: Ansaugen der nächsten Portion

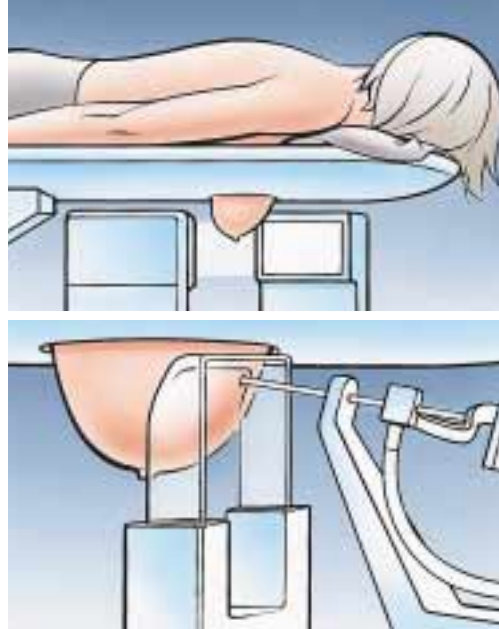


Abb. 6: Stereotaktische Vakuumbiopsie
 Die Biopsienadel wird unter Röntgenkontrolle in die nach unten positionierte Brust der Patientin eingeführt



Abb. 7: Unter Ultraschallkontrolle durchgeführte Vakuum-assistierte Tumorektomie mittels VacuFlash oder Mammotome



Abb. 5: Entnommene Mammotome- oder VacuFlash-Biopsien

Es traten jeweils mehr oder weniger ausgeprägte Hämatome auf, die jedoch in keinem Fall operativ entleert werden mussten. In sieben Fällen musste nach dem minimal-invasiven Eingriff eine offene Operation erfolgen – sechsmal aus therapeutischen und einmal aus diagnostischen Gründen (Papillom mit Atypien).

Aus Kostengründen ist es nicht sinnvoll, die Vakuum-assistierte Methode an den Anfang der bioptischen Abklärung zu stellen: Sie sollte nur dann angewendet werden, wenn
 a) mit der Stanzbiopsie oder FNP keine genügend hohe Sicherheit erreicht werden kann oder
 b) der Befund aus anderen Gründen (z.B. subjektiv störender Knoten) entfernt werden muss.

Eine offene Operation wegen benignem Mammabefund erfolgte in 58 Fällen (Tab. 2) von insgesamt 383 Mamma-Eingriffen, die durch das Brust-Zentrum im Zeitraum von September 2001 bis April 2004 (Tab. 3) vorgenommen wurden. Suspekte Mammografie-

befunde (in der Regel Mikrokalkherde) werden in erster Linie mittels stereotaktischer Biopsie (Abb. 6) entfernt. Wenn solche Herde offen angegangen werden, liegt der Grund entweder darin, dass der Befund zu nahe an der Haut oder Brustwand liegt oder zu ausgedehnt ist, als dass mit der stereotaktischen Mammotome-Biopsie eine repräsentative Gewebeprobe entnommen werden könnte. Auch subjektive Gründe der Patientinnen müssen berücksichtigt werden.

Sentinel-Lymphonodektomie statt Axilladisektion

Das Konzept des Sentinel-Lymphknotens (SLN) beruht auf der Erkenntnis, dass der Lymphabfluss vom Primärtumor in der Mamma als Erstes zu einem speziellen Lymphknoten, dem Sentinel- oder Wächterlymphknoten, in der Axilla drainiert (Abb. 1), dass «Skip-Metastasen», d.h. der Befall weiterer Lymphknoten bei tumorfreiem SLN, selten sind (in nur 1,3 Prozent der Fälle) und dass deshalb bei negativem Sentinel-Lymphknoten auch die restlichen axillären Lymphknoten mit ausreichender Sicherheit negativ sind und somit nicht entfernt werden müssen. Durch die heutigen Abklärungs- und Screening-Methoden werden vermehrt kleinere Tumoren entdeckt, die auch immer häufiger mit einem negativen Nodalstatus einhergehen. In diesen Fällen ist die Axilladisektion ohne Nutzen, aus immun-

| | |
|--------------------------------|----|
| Benigne | 51 |
| Atypische duktale Hyperplasie | 1 |
| Atypische lobuläre Hyperplasie | 0 |
| Duktales Karzinom in situ | 3 |
| Lobuläres Karzinom in situ | 1 |
| Invasives Karzinom | 1 |
| Papillom mit Atypien | 1 |
| Total | 58 |

Tab. 1
 Verteilung der Diagnosen nach Vakuum-assistierter Biopsie im Jahre 2003

| | |
|------------------------------------|----|
| Blutige Galactorrhoe | 6 |
| Phylloidotumor | 1 |
| Fibroadenom | 14 |
| Mikrokalk | 12 |
| Milchgangspapillom | 5 |
| Mastopathieknoten | 15 |
| Suspekter MRI-Befund und Mikrokalk | 1 |
| Chron. Retroareolärabzess | 4 |
| Total | 58 |

Tab. 2
 Verteilung der Diagnosen bei benignen Befunden nach offener Biopsie seit Bestehen des Brust-Zentrums (September 2001 bis April 2004)

| | |
|--|-----|
| Ersteingriff bei Mammakarzinom | 252 |
| Folgeoperation nach auswärtigem Ersteingriff wegen Mammakarzinom | 11 |
| Zweiteingriff wegen Mammakarzinom | 54 |
| Dritteingriff wegen Mammakarzinom | 7 |
| Vierteingriff wegen Mammakarzinom | 1 |
| Offene Operation wegen benignem Mammabefund | 58 |
| Total | 383 |

Tab. 3
383 Eingriffe bei 321 Patientinnen
(September 2001 bis April 2004)

ologischer Sicht evtl. sogar schädlich. Vor allem aber ist sie mit einer erheblichen Morbidität behaftet. Nach einer axillären Lymphonodektomie, die immer noch einen integralen Bestandteil der Mammakarzinomtherapie bildet, erleiden über 80 Prozent der Frauen mindestens eine postoperative Komplikation. Die Zahlen in der Literatur sprechen von 17 bis 24 Prozent Lymphödemen, 17 bis 27 Prozent eingeschränkter Armbeweglichkeit, 16 bis 39 Prozent Schmerzen im Oberarm und bis zu 81 Prozent Sensibilitätsstörungen.

Den Grundstein zum Sentinel-Verfahren beim Mammakarzinom legten Giuliano und Krag. In der Originalarbeit von Giuliano (1994) ergab die Sentinel-Markierung mit blauem Farbstoff eine Detektionsrate von 65,5 Prozent und eine Falsch-Negativ-Rate (kontrolliert durch axilläre Lymphonodektomie) von 12 Prozent. Durch den Einsatz eines Radionuklids erhöhte sich die Detektionsrate deutlich. Seither haben zahlreiche Studien belegt, dass der Sentinel-Lymphknoten sehr gut mit dem Nodalstatus der Restaxilla korreliert (95 Prozent). Heute kann die Methode für unizentrische Brustkrebs von bis zu drei Zentimeter Grösse mit unauffälligem Tastbefund (und wenn möglich Sonografie) der Achselhöhle als Standard empfohlen werden.

Seit der Eröffnung des Brust-Zentrums im September 2001 sind an der Klinik Hirslanden 154 Sentinel-Lymphonodektomien erfolgt. Die Detektionsrate betrug 99,4 Prozent, wo-

bei fast immer die intraoperative Patentblau-Injektion als Ergänzung zur präoperativen Kolloid-Markierung mit radioaktivem Technetium angewandt wurde. Das praktische Vorgehen bei der Sentinel-Szintigrafie wird im Artikel auf Seite 9 beschrieben.

In 52 Fällen erfolgte wegen positivem Sentinel-Lymphknoten die Komplettierung der axillären Lymphonodektomie, während in den übrigen 102 Fällen darauf verzichtet werden konnte. Zwölf Patientinnen mit Sentinel-Lymphonodektomie wiesen in der Histologie des Primärtumors ein in situ Karzinom auf, und bei drei Patientinnen erfolgte die Sentinel-LK-Operation anlässlich einer prophylaktischen Mastektomie. Den übrigen Patientinnen konnte durch den Verzicht auf die komplette axilläre Lymphonodektomie dank der Sentinel-Methode eine erhebliche Morbidität erspart werden.

PD Dr. med. Christoph Rageth
Dr. med. Elisabeth Saurenmann
Dr. med. Eliane Sarasin Ricklin
Dr. med. Beatrix Scholl

Brust-Zentrum, Zürich
Klinik Hirslanden, Zürich
Klinik Im Park, Zürich

c.rageth@brust-zentrum.ch

Operative Mamma-Eingriffe am Brust-Zentrum

Vom 1.9.2001 bis 30.4.2004 erfolgten an der Klinik Hirslanden durch das Brust-Zentrum 435 Mamma-Eingriffe. 14 Eingriffe betrafen Revisionen (3-mal zur Hämatomausräumung, 4-mal wegen wegen Infekt und 7-mal wegen kosmetisch unbefriedigendem Operationsresultat). 38 Eingriffe stellten rein plastisch-chirurgische Massnahmen dar (6-mal zur Sekundärrekonstruktion bei Malignom und 32-mal ohne Vorhandensein eines malignen Befundes). Die übrigen 383 Eingriffe bei 321 Patientinnen sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Brusterhaltende Eingriffe vs. Rekonstruktion

Die Operation steht nach wie vor an erster Stelle der Mammakarzinombehandlung. Der allgemeine Trend geht klar zu mehr brusterhaltenden Operationen, doch bestehen in vielen Ländern erhebliche regionale Unterschiede. Für die Schweiz existieren keine guten Übersichtsdaten, unter anderem deshalb, weil in den Statistiken oft nicht zwischen Primär- und Folgeingriff differenziert wird. Der geforderte Anteil an brusterhaltenden Eingriffen bei Mammakarzinom beträgt mindestens 60 bis 70 Prozent.

Bei den 363 Mammakarzinom-Patientinnen, die vom 1.9.2001 bis 30.4.2004 an der Klinik Hirslanden durch das Brust-Zentrum operativ behandelt wurden (Tab. 3), konnte 277-mal (76 Prozent) brusterhaltend vorgegangen werden. 86-mal (24 Prozent) musste eine Ablatio mammae erfolgen (72 totale und 14 Skin-Sparing-Mastektomien). 43 Patientinnen mit Ablatio, also die Hälfte der Betroffenen, erhielten eine Primärrekonstruktion (27 mittels Latissimus-dorsi-Plastik, 5 mittels TRAM-Flap und 11 mittels Expanderprothese, 4 davon bei beidseitigem Karzinom). Die stark überwiegenden Vorteile der Primärrekonstruktion gegenüber der Sekundärrekonstruktion werden im Artikel auf Seite 5 erläutert.

Auszug aus dem Statement zur Sentinel-Methode des Vorstandes der Schweizerischen Gesellschaft für Senologie vom 2. Oktober 2003; s.a. www.senologie.ch

Die Sentinel-Methode ist heute für unizentrische Brustkrebs bis drei Zentimeter Grösse mit unauffälligem Tastbefund (und wenn möglich mit Ultraschalluntersuchung) der Achselhöhle als Standard zu empfehlen.

Bei erfahrenen Operateuren (abgeschlossene Lernphase) werden diese Sentinel-Lymphknoten in über 95 Prozent der Fälle gefunden, und es kommen nur sehr selten (<5 Prozent) falsch negative Resultate vor. Die Schweizerische Gesellschaft für Senologie empfiehlt die Durchführung von 20 Sentinel-Operationen unter Assistenz eines erfahrenen Operateurs. Die selbständige Durchführung der Sentinel-Lymphknotenoperation vor Abschluss dieser Lernphase entspricht nicht den Qualitätserfordernissen.

PLASTISCH-REKONSTRUKTIVE EINGRIFFE BEIM MAMMAKARZINOM

- **Brustrekonstruktion, ein integrierter Bestandteil der Therapie des Mamma-Ca**
- **Primärer Brustaufbau vorteilhaft**
- **Resektions- und Rekonstruktionsverfahren im Kontext**
- **Individuelle Auswahl des optimalen Verfahrens**

Die Rekonstruktion einer mastektomierten Brust gilt heute als etablierter Bestandteil der operativen Therapie des Mammakarzinoms. Gegenüber einer Ablatio ohne Rekonstruktion bewahrt sie Erscheinungsbild und Körperempfinden der Patientin und trägt auf diese Weise dazu bei, das Trauma des Verlusts der eigenen Brust zu lindern. In den letzten Jahren wurden die klassischen Rekonstruktionsverfahren dank neuen mikrochirurgischen Techniken, verbesserten Implantaten sowie dem häufigeren Einsatz hafterhaltender Resektionsverfahren (Skin-Sparing Mastectomy, SSM; Abb.1)

stetig verfeinert. Mit den heute verfügbaren Techniken lassen sich gute Resultate erzielen, die in vielen Fällen jenen brusterhaltender Operationen – etwa einer Quadrantektomie mit Verschiebeplastik und nachfolgender Radiotherapie – überlegen sind. Für die Rekonstruktion stehen heute neben Implantaten verschiedene Lappenplastiken aus Eigengewebe zur Wahl (Tab. 1, 2 und Abb. 2, 3, 4, 5). Alle Verfahren haben zum Ziel, das Volumen der resezierten Gewebe zu ersetzen sowie allenfalls grössere Hautdefekte zu decken, um eine ästhetische und natürliche Brustkontur herzustellen. In gut 50 Prozent der Fälle muss zur Optimierung der Symmetrie auch die gesunde Brust angeglichen werden. Der für immer asensibel bleibende Mamillen-Areola-Komplex wird meistens erst fünf bis sechs Monate nach dem Aufbau in einem zweiten Eingriff rekonstruiert.

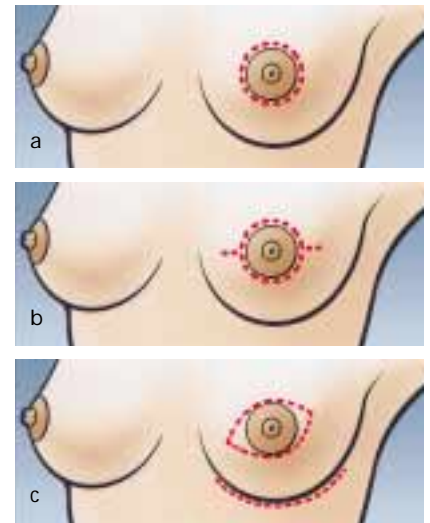


Abb. 1
Bevorzugte Schnittführungen bei Skin-Sparing Mastectomy:
a: Periareolar, häufigste Anwendung
b: Periareolar mit Erweiterungsschnitten
c: Exzision mit kleiner Hautinsel
Eine zusätzliche Inzision in der Submammaryfalte (bei c dargestellt) kann das subkutane Ausschälen der Brustdrüse erleichtern

| | Vorteile | Nachteile |
|--|--|---|
| Expander | Lokales Prozedere, kein Hebedefekt | Ptotische Brustform und Symmetrie schwierig zu erzielen |
| | Kürzere OP-Zeit als andere Verfahren | Beschränkter Einsatz bei Sekundärrekonstruktion (inelastische Narben, insuffiziente Weichteilbedeckung) |
| | | Nach Radiotherapie nicht zu empfehlen |
| | | Gefahr von sichtbaren Implantatbegrenzungen/Fältelungen 3 bis 4 Monate dauernde Expansionsphase (Meist) Implantatwechsel notwendig |
| Latissimus-dorsi-Lappenplastik (LD) | Direkter Ersatz von Haut und Weichteilen | (Vernachlässigbarer) Verlust der Muskelfunktion des LD |
| | Gefässpedikel-Präparation mit axillärer Lymphonodektomie kombinierbar | Bei lädiertem Gefässpedikel nicht mehr durchführbar |
| | Geringere Morbidität der Spendezone als beim Tram | Meist zusätzlich Implantat notwendig, «Alterung» im Vergleich mit gesunder Seite unterschiedlich |
| Tram, freier Tram, Diep/Sea | Direkter Ersatz von Haut und Weichteilen | Technisch aufwändiger als LD |
| | Rekonstruktion mit Eigengewebe Meist kein Implantat notwendig, deshalb «Alterung» vergleichbar mit gesunder Brust | Versagerquote höher als bei LD |
| | Entwickelt sich bei Gewichtszunahme mit, Symmetrie deshalb dauerhafter | Morbidität der Spenderzone höher als bei LD |
| | Bessere Radiotherapie-Toleranz | Nicht sinnvoll bei ganz schlanken, riskant bei adipösen Patientinnen |
| | Formung einer ptotischen Brustform und von grösseren Brüsten einfacher Gleichzeitige Straffung des Abdomens | Frühere Abdominaleingriffe z.T. limitierend, nach Liposuction riskant |

Tab. 1: Vor- und Nachteile der verschiedenen plastisch-rekonstruktiven Verfahren

| Plastisch-rekonstruktive Verfahren |
|--|
| – Skin-Sparing Mastectomy (SSM): Entfernung von Brustdrüse, Mamille und Areola sowie von Biopsienarben und tumornaher Haut unter Erhaltung von möglichst viel Haut |
| – Latissimus-dorsi-Lappen: meist gestielter Hautmuskellappen aus dem gleichnamigen Rückenmuskel |
| – Tram-Lappen (Transverse rectus abdominis myocutaneous flap): gestielter oder freier Hautmuskellappen aus dem Unterbauch |
| – Diep-Lappen (Deep inferior epigastric perforator flap): frei transplantiertes Tram unter weitgehender Schonung der Rektusmuskulatur. Versorgung durch ein bis zwei Perforatorgefässe der A. epigastrica inferior |
| – Sea-Lappen (Superficial inferior epigastric artery flap): analog Diep unter vollständiger Schonung der Rektusmuskulatur. Versorgung durch die oberflächliche A. epigastrica inferior |

Tab. 2

Abb. 2
Skin-Sparing Mastektomie mit Expander-
Rekonstruktion beidseits
a: Vor der Behandlung
b: Nach Abschluss der Behandlung

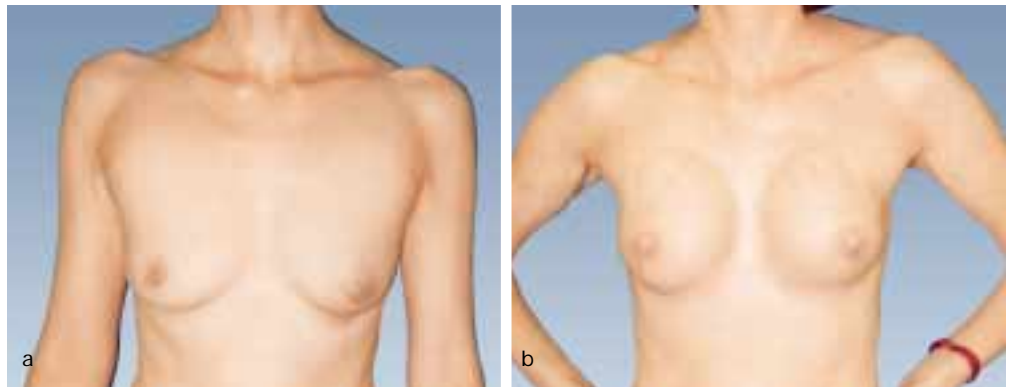
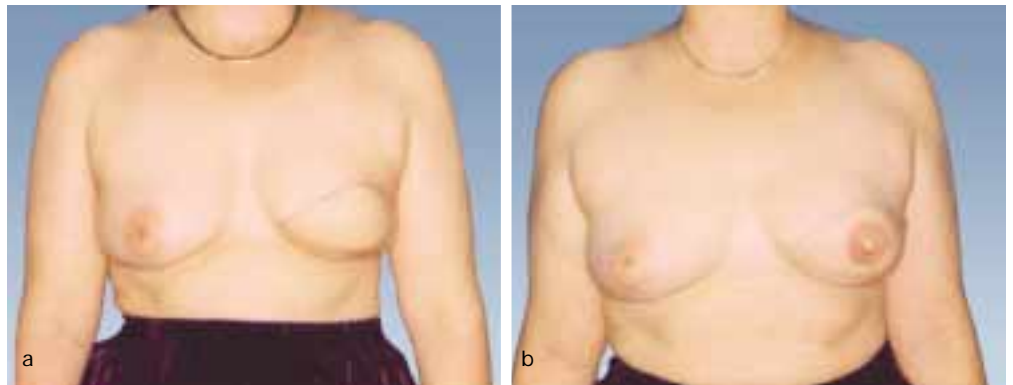


Abb. 3
Gestielte Latissimus-dorsi-Lappenplastik
links
a: 4 Monate postoperativ
b: 1,5 Monate nach Mamillen-Areola-
Rekonstruktion



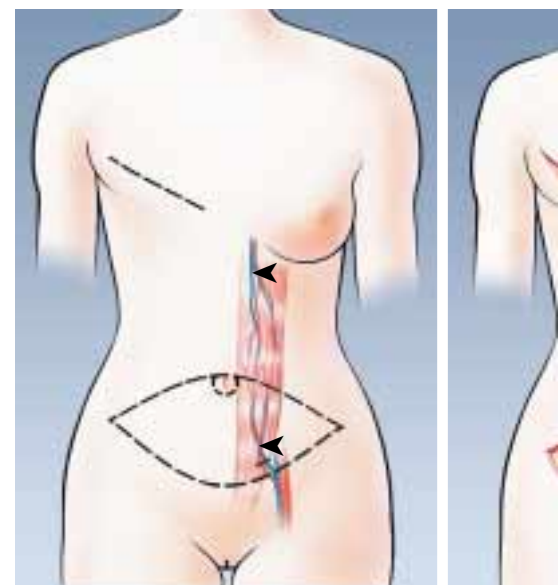
Primär- versus Sekundäraufbau

Gemäss klinischen Studien ergeben sich durch einen Primäraufbau (Brustentfernung und Rekonstruktion in der gleichen Operation) bei richtiger Indikation und onko-chirurgisch korrekter Durchführung der Mastektomie keinerlei Nachteile bezüglich Überleben und Lokalrezidivhäufigkeit. Auch die Tumornachsorge wird durch die Rekonstruktion nicht kompromittiert. Aus chirurgischer Sicht geben wir der primären Rekonstruktion eindeutig den Vorzug: Der Tumor kann gezielter und radikaler angegangen werden, da auch bei grösseren Defekten und ungünstiger Tumorumlage eine suffiziente Weichteilbedeckung gewährleistet ist. Auch aus ästhetischer Sicht bietet die primäre Rekonstruktion grosse Vorteile: Die Submammärfalte bleibt definiert. Im Falle einer hautsparenden Resektion lässt sich unter Vermeidung unnötiger Narben ein Grossteil der Brusthülle erhalten; eine Sofortrekonstruktion als «Platzhalter» ist dann die logische Konsequenz. Eine korrekt durchgeführte SSM ist gegenüber einer konventionellen Mastektomie nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden. Als akzeptierte Indikationen gelten heute das DCIS sowie T1- und T2-Tumore. Bei solitären Tumoren > T2 ist sie nach Meinung des Autors mangels verläss-

licher Daten noch kontraindiziert. Generell eignet sich die SSM am besten für kleine und mittelgrosse Brüste (Abb. 2).

Bei einer Primärrekonstruktion mit einer gestielten Latissimus-dorsi-Lappenplastik (LD, Abb. 5) kann die schonende Präparation der den Lappen versorgenden thorakodorsalen Gefässe elegant mit einer axillären Lymphonodektomie kombiniert werden. Bei einer Sekundärrekonstruktion nach erfolgter Lymphonodektomie ist die Präparation dieser Gefässe im vernarbten Gewebe schwieriger und riskanter.

Die Mammakarzinompatientin leidet an einer potenziell lebensbedrohlichen Krankheit



und steht unter starker psychischer Belastung. Manche Patientinnen fühlen sich durch die unmittelbare Konfrontation mit rekonstruktiven Möglichkeiten überfordert und verzichten deshalb vorläufig oder sogar definitiv auf eine Brustrekonstruktion. In dieser Situation lässt sich durch eine neoadjuvante Chemotherapie Zeit für die schwierige Entscheidungsfindung gewinnen.

Aufbau beim fortgeschrittenen Karzinom

Die chirurgische Resektion von lokal fortgeschrittenen Primärtumoren und Rezidivtumoren (T3 und T4, N+) stellt keine Kontraindikation für eine Primärrekonstruktion dar. Die oft grossen Weichteildefekte stellen allerdings hohe Anforderungen an den plastischen Chirurgen. Bei sehr grossen Defekten steht die reine, belastungs- und bestrahlungsfähige Weichteildeckung durch eine Lappenplastik (vornehmlich LD) im Vordergrund; allenfalls in Kombination mit lokalen Verschiebelappenplastiken. Wird gleichzeitig ein eigentlicher Wiederaufbau angestrebt, empfiehlt sich evtl. eine neoadjuvante Chemotherapie, die bei gutem klinischem Ansprechen des Tumors ein «Downstaging» erzielt und damit eine Resektion mit kleinerem Sicherheitsabstand ermöglicht. In günstigen Fällen können dann mit vertretbarer Sicherheit traditionelle Lappentechniken angewendet werden. Allerdings darf eine klinische Remission (Kleinerwerden oder Verschwinden des Tumors) nicht mit einer histopathologischen Remission gleichgesetzt werden. Aus diesem Grund sollte vorsichtshalber dennoch das ganze ursprünglich involvierte Areal entfernt werden. Die Resektion eines fortgeschrittenen Primärtumors kann deshalb selbst bei kompletter klinischer Remission

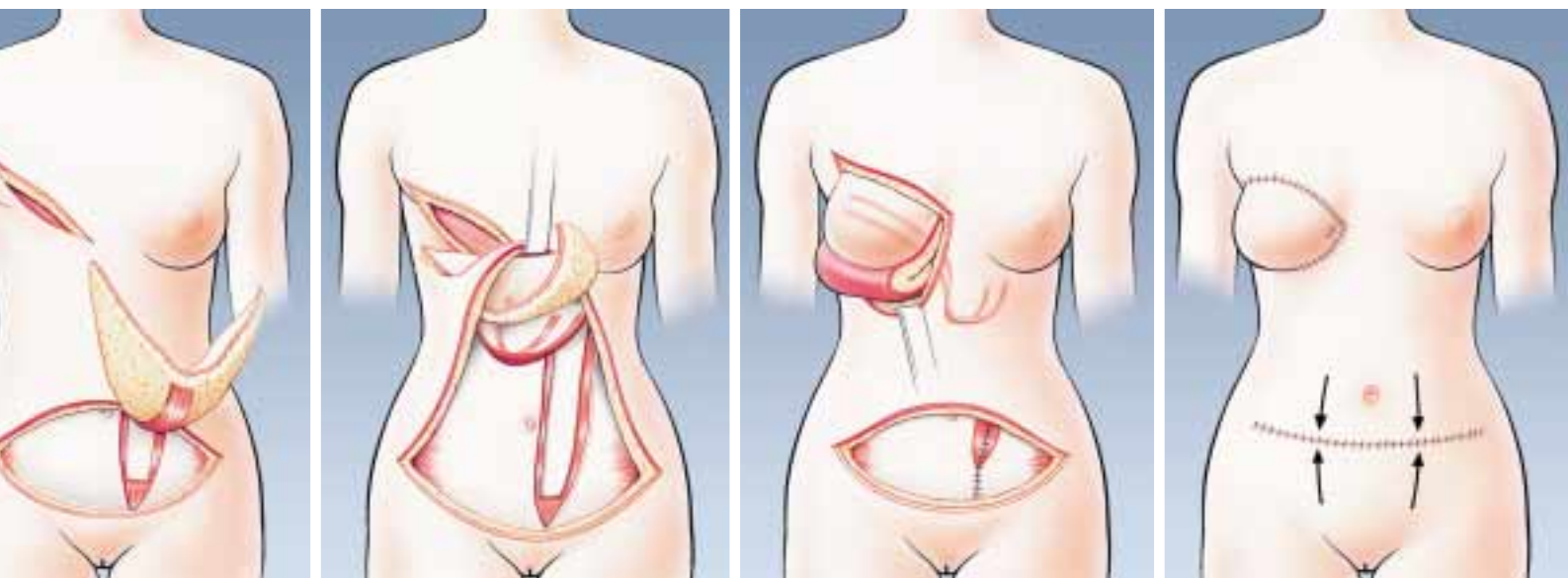
grosszügiger ausfallen als bei einem kleinen Primärtumor mit nur partieller Remission.

Auswahl des Verfahrens

Die Wahl des Rekonstruktionsverfahrens hängt von vielen Faktoren ab und muss deshalb immer individuell getroffen werden. Eine Rolle spielen einerseits die Resektionstechnik (konventionell, hautsparend etc.) und das daraus resultierende Gewebedefizit, die Dicke der verbleibenden Hautlappen sowie bereits vorhandene Narben oder bestrahlungsbedingte Schäden, andererseits die Qualität möglicher Spenderzonen und schliesslich die Form und Grösse der betroffenen sowie der gegenseitigen Brust. Wünsche, Erwartungen und Belastbarkeit der Patientinnen und nicht zuletzt auch Präferenzen und Erfahrung der Operateure beeinflussen die Wahl. Um die Komplikationsrate zu verringern und das kosmetische Ergebnis zu optimieren, sind in die Planung noch zusätzliche Faktoren einzubeziehen; insbesondere präoperative sowie mögliche postoperative Radiotherapien, erwartete Entwicklungen der Grundkrankheit sowie der natürliche Alterungsprozess sowohl der gesunden wie auch der wiederhergestellten Brust.

Der Einsatz von Gewebeexpandern und Implantaten setzt eine gute Muskelbedeckung (M. pectoralis major oder Muskellappen) sowie eine gute Hautqualität voraus. Implantate unter dünner Weichteilbedeckung sind wegen vermehrter Kapselbildung mit einer hohen Komplikationsrate behaftet und führen zu kosmetisch schlechten Resultaten. Bei guter Weichteilbedeckung gilt eine allfällige postoperative Radiotherapie höchstens als relative Kontraindikation für ein Implantat. Wegen

Abb. 4
Prinzip der Brustrekonstruktion mittels Tram-flap am Beispiel eines einseitigen, kontralateral gestielten Tram
➤ A/V Epigastrica superior/inferior



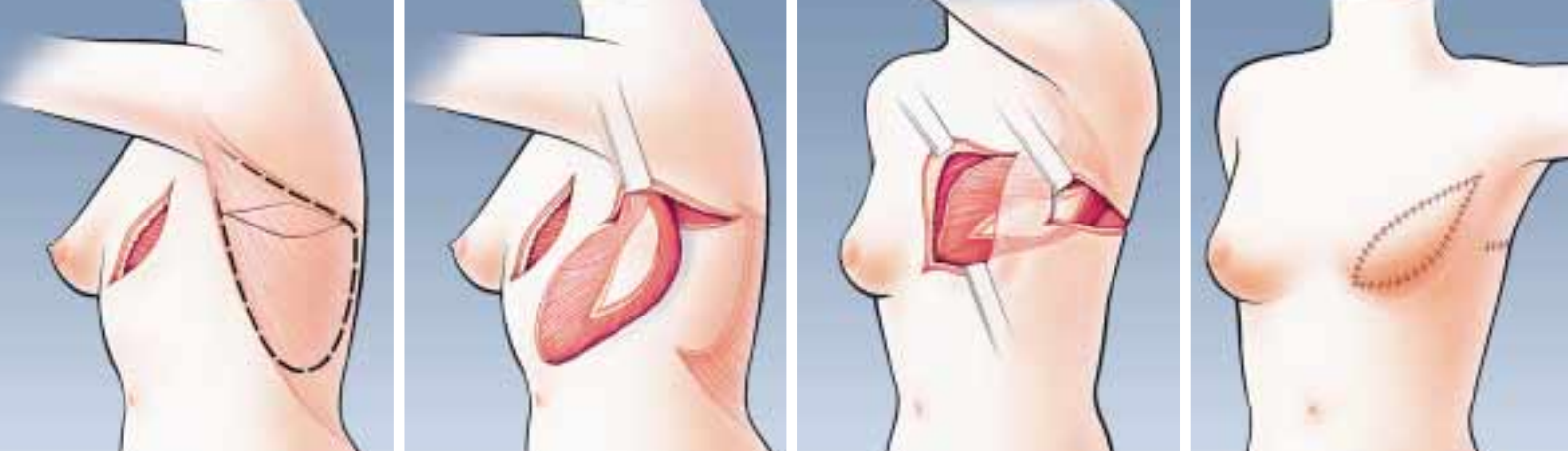


Abb. 5
Prinzip der gestielten Latissimus-dorsi-Lappenplastik, hier nach konventioneller Mastektomie mit Hautdefekt

Grösse, Position und Ausrichtung der mit dem Muskel gehobenen Hautinsel richten sich nach den Bedürfnissen; ebenso die Achse (horizontal, schräg oder vertikal). Der Autor bevorzugt die horizontale Lage, weil so die entstehende Narbe durch den BH kaschiert wird.

der vermehrten Kapselbildung ist aber mit Korrekturoperationen, Kapsulektomien und Implantatwechsell zu rechnen. Ist eine postoperative Radiotherapie der Brustwand bereits geplant, sollte primär eine Rekonstruktion mit Eigengewebe aus dem Abdomen (Tram; Abb. 4) in Erwägung gezogen werden, da sie im Gegensatz zur Rekonstruktion mit Latissimus-dorsi-Lappen nur selten ein zusätzliches Implantat erfordert.

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Techniken müssen von Fall zu Fall sorgfältig abgewogen werden (Tab. 1). Zu berücksichtigen ist dabei auch die Hebedefekt-Morbidität. So führt schon ein konventioneller, einseitiger Tram, besonders aber ein doppelseitiger Tram zu einem gravierenderen Hebedefekt als eine Latissimus-dorsi-Lappenentnahme am Rücken. Die muskelschonenden Varianten des Tram (Diep, Slea) verringern zwar die Hebedefekt-Morbidität, erfordern aber einen technisch anspruchsvollen und entsprechend langen Eingriff.

Eigene Erfahrungen, Kommentar

Die Behandlung des Mammakarzinoms und dessen Folgen werden zunehmend komplexer, so dass eine umfassende Betreuung betroffener Patientinnen durch den einzelnen Arzt kaum mehr optimal zu bewältigen ist. Die Betreuung erfolgt deshalb mit Vorteil durch interdisziplinär zusammengesetzte Ärzteteams. So hat sich in Zürich die enge Zusammenarbeit zwischen den senologisch spezialisierten Ärzten des Brust-Zentrums und den an der Klinik Hirslanden tätigen plastischen Chirurgen bestens bewährt. Im Rahmen dieses Konzepts wird der Plastiker frühzeitig in die Therapieplanung einbezogen, so dass Patientinnen mit Indikation zur Mastektomie sorgfältig über die Rekonstruktionsmöglichkeiten aufgeklärt werden können. Gelangt die Patientin zum Schluss, dass ein Wiederaufbau den für sie persönlich richtigen Weg

darstellt – im Brust-Zentrum optiert die Hälfte aller Patientinnen mit Indikation zur Mastektomie für eine Primärrekonstruktion –, entscheidet sie gemeinsam mit dem Chirurgen über die Wahl des Verfahrens. Meine persönlich bevorzugte Indikation für einen Wiederaufbau mit Expander/Implantat ergibt sich bei der bilateralen Rekonstruktion von relativ kleinen Brüsten, vorzugsweise im Rahmen einer Skin-Sparing Mastectomy (Abb. 2). Für den unilateralen Aufbau einer Brust favorisiere ich wegen der besseren Weichteilbedeckung gestielte oder freie Lappenplastiken.

Bei Lappenplastiken vor die Wahl gestellt, entscheidet sich die Mehrzahl meiner Patientinnen für eine Rekonstruktion mit Latissimus dorsi (LD; Abb. 5); hauptsächlich weil ein Tram einen höheren Aufwand bedeutet und eine relativ lange Narbe am Unterbauch hinterlässt. Die horizontale Narbe am Rücken auf Niveau des BHs nach einer LD-Rekonstruktion wird eher in Kauf genommen; auch hat die Angst vor Silikonimplantaten wieder deutlich abgenommen.

Die Mammarekonstruktion gilt als anerkannte Pflichtleistung der Krankenkassen. Darin eingeschlossen ist im Prinzip auch die Angleichung der gesunden Brust, sofern sie sich als notwendig erweist. Hier ergeben sich allerdings seit Juli 2003 – aufgrund eines verwirrenden Entscheids des Eidgenössischen Versicherungsgerichts – gelegentlich Diskussionen beim Einholen von Kostengutsprachen, die jedoch bisher immer zugunsten unserer Patientinnen ausgegangen sind.

Dr. med. Werner Jaeck
TraumaZentrum, Klinik Hirslanden, Zürich
Zentrum für Ästhetische und Rekonstruktive
Chirurgie, Klinik Belair, Schaffhausen
Brust-Zentrum, Zürich

wjaeck@traumazentrum.ch

BILDGEBENDE VERFAHREN IN DER MAMMADIAGNOSTIK

- Die klassischen Elemente der Diagnosekette
- MRT und PET bei bestimmten Indikationen
- Szintigrafische Darstellung des Sentinel-Lymphknotens

Bildgebende Verfahren spielen auf verschiedenen Stufen der Mammadiagnostik eine ausschlaggebende Rolle: angefangen beim Mammascreeing bei asymptomatischen Frauen über die mammografische und sonografische Abklärung verdächtiger Befunde sowie die bildkontrollierte Entnahme von Biopsien bis hin zur Szintigrafie des Sentinel-Lymphknotens. In bestimmten Situationen gelangen zusätzlich neuere Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) zum Einsatz.

Mammografie

Die Mammografie ist die wichtigste bildgebende Methode zur Suche eines Mammakarzinoms bei asymptomatischen Frauen sowohl ohne spezielles Brustkrebsrisiko als auch mit einem erhöhten Risiko. Ein regelmässiges mammografisches Screening senkt bei Frauen über 50 Jahren die Brustkrebsmortalität erheblich; gemäss Studien um durchschnittlich 26 Prozent. Auch bei der Abklärung eines klinisch verdächtigen Palpationsbefundes steht die Mammografie an erster Stelle. Als mammografisch verdächtig gelten eine Sternfigur oder Mikrokalkgruppierung (Abb. 1), eine abnorme Dichte sowie eine signifikante Seitendifferenz oder eine Veränderung der Parenchymstruktur im Vergleich zu einer Voruntersuchung.

Für eine optimale Bildqualität ist die Kompression der Brust unerlässlich. Obwohl sie von den meisten Frauen als unangenehm empfunden wird, führt dies gemäss Befragungen nicht zur Ablehnung späterer Mammografien. Die Untersuchung ist für die Patientin leichter zu akzeptieren, wenn man ihr erklärt, dass eine gute Kompression eine diagnostisch



Abb. 1: Mammogramm: Mikroverkalkungen bei einer Patientin mit papillärem Karzinom

bessere Bildqualität ermöglicht und gleichzeitig die Strahlenexposition der Brust senkt.

Mammasonografie

Die Mammasonografie dient als wichtige Ergänzung zur Mammografie. Sie ermöglicht eine zuverlässige Differenzierung zwischen soliden und zystischen Veränderungen. Liegt eine einfache Zyste vor, ist keine weitere Diagnostik nötig. Bei störender Grösse oder Mastodynie kann die Zyste unmittelbar nach der sonografischen Untersuchung durch den Radiologen oder Gynäkologen punktiert werden. Auch bei mammografisch dichtem Drüsengewebe (Abb. 2, 3) und bei der Brust der jungen Frau kann die sonografische Untersuchung wichtige Zusatzinformationen liefern.

Mit Hilfe der mammografischen und sonografischen Bildgebung und – falls nötig – anschliessender Feinnadelpunktion oder Stanzbiopsie kann in den meisten Fällen und mit hoher Treffsicherheit eine Diagnose erarbeitet werden.

Magnetresonanztomografie

Nach Ausschöpfung der primären diagnostischen Verfahren kann in manchen Fällen die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomografie

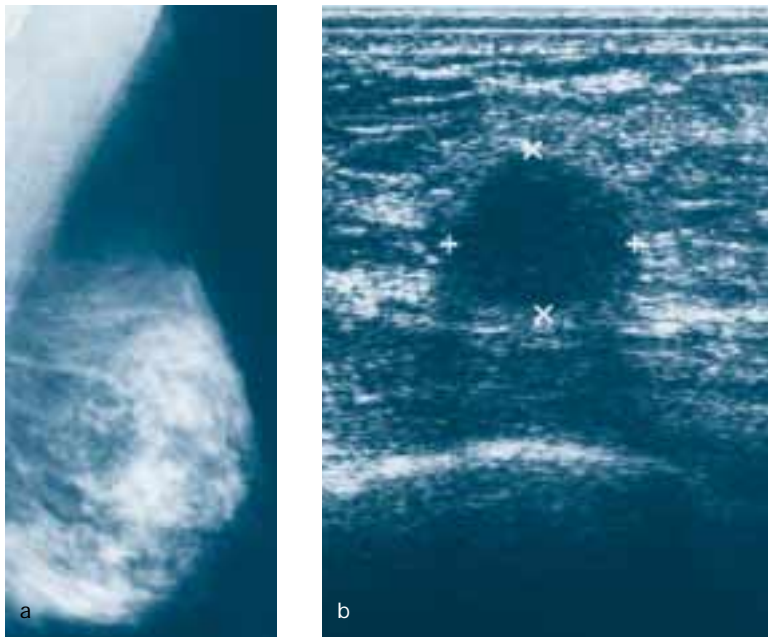


Abb. 2
 a: Screening-Mammogramm bei einer Patientin mit dichtem Parenchym
 b: Sonografischer Nachweis eines suspekten Knotens von 11×10 mm

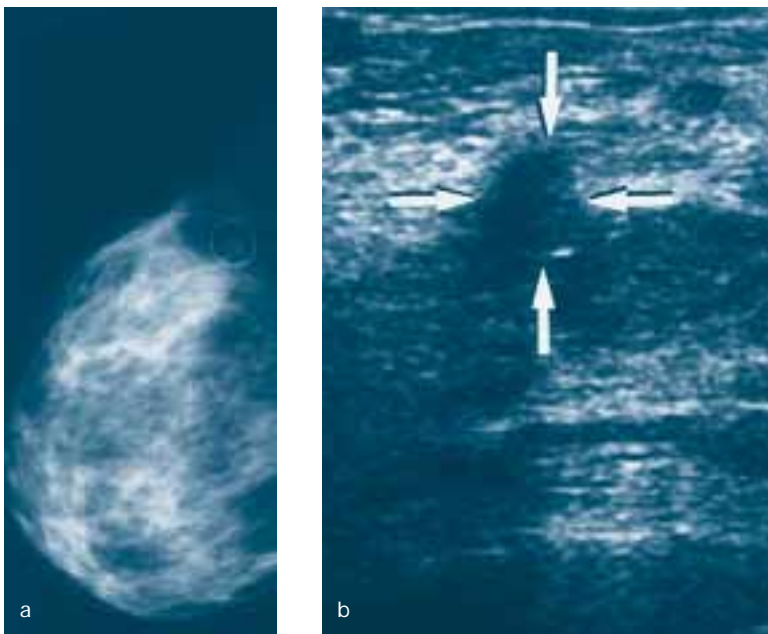


Abb. 3
 a: Mediolaterales/schräges Screening-Mammogramm bei einer Patientin mit sehr dichtem Parenchym
 b: Sonografischer Nachweis eines verdächtigen soliden Areals.
 Histologisch invasives duktales Karzinom

tomografie (MRT; Abb. 4) zusätzliche Hinweise auf die Dignität eines Befundes liefern. Es handelt sich um eine hoch sensitive (98 Prozent), aber wenig spezifische Abklärungsmethode (max. 70 Prozent), da neben Malignomen auch benigne Veränderungen ein Kontrastmittel-Enhancement zeigen können; so z.B. Fibroadenome, fibrozystische Mastopathien, Fettgewebsnekrosen, Mastitis, atypische Hyperplasien und hormonell stimuliertes, normales Parenchym.

Die Magnetresonanz ist die einzige zuverlässige Bildgebung bei Mamma-Ca-Patientinnen mit Brustimplantaten. In diesen Fällen ergibt sie Information über die Integrität des Implantates (Sensitivität und Spezifität über 95 Prozent) und das Vorliegen eines Malignoms.

Eine wichtige Indikation betrifft die Differenzierung von Veränderungen in der operierten und bestrahlten Brust. Dank verfeinerter Technik und Auswertung kann die Magnetresonanz heute schon während und kurz nach der Radiotherapie zur Klärung von verdächtigen Veränderungen eingesetzt werden.

Gemäss neueren Studien hat sich die MRT beim Screening von Patientinnen mit erhöhtem genetischem Risiko bewährt. Offen bleibt zurzeit noch, ob die MRT bei bekanntem Malignom künftig routinemässig zum präoperativen Staging eingesetzt werden soll, wie das an gewissen Universitätskliniken bereits heute geschieht.

Positronen-Emissions-Tomografie

Die Positronen-Emissions-Tomografie mit F-18-Fluoro-Desoxy-Glucose (FDG-PET) ist eine bildgebende Methode, die den erhöhten Glukosemetabolismus in Tumorzellen nachweist. In der Primärdiagnostik des Mammakarzinoms ist die FDG-PET weniger sensitiv als die MRI-Untersuchung (60 bis 70 vs. >90 Prozent) und weniger treffsicher im Nachweis einer multifokalen Erkrankung. Die FDG-PET ergibt insbesondere bei Tumoren von weniger als einem Zentimeter Durchmesser und beim lobulären Karzinom keine zuverlässigen Resultate. Auch die Sensitivität im Nachweis von axillären Lymphknotenmetastasen liegt bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom lediglich bei ca. 20 Prozent mit jedoch hoher Spezifität. Bei axillärer Anreicherung erübrigt sich somit eine Sentinel-Lymphonodektomie zugunsten einer primären Axilladisektion. Die

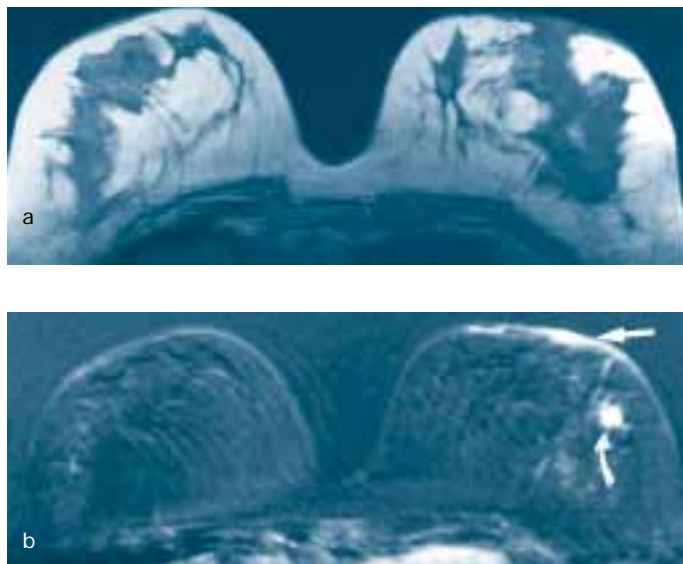


Abb. 4

FDG-PET hat also für die Primärdiagnostik und das Axillastaging nur einen sehr begrenzten Stellenwert.

Demgegenüber dient die FDG-PET beim Nachweis von lokoregionären Rezidiven und Fernmetastasen als wertvolle komplementäre Methode (Abb. 5). Prognose und Therapieentscheidungen basieren auf der Kenntnis der wahren Tumorausdehnung. Die konventionellen Re-Stagingmethoden können problematisch sein, wenn es darum geht, Tumorrezidive von postoperativen/postaktinischen Veränderungen zu differenzieren oder kleine metastatische Läsionen von benignen Veränderungen zu unterscheiden. Beim Nachweis von Fernmetastasen, Lokalrezidiven und beim Therapiemonitoring ist die Überlegenheit der FDG-PET über anatomische bildgebende Verfahren gut dokumentiert. Zudem kann die FDG-PET sonst nicht vermutete Tumormanifestationen entdecken.

Die FDG-PET ist sensitiver als die Knochenszintigrafie im Nachweis von lytischen Knochenmetastasen oder Metastasen, die vorwiegend im Knochenmark liegen. Umgekehrt ist die Knochenszintigrafie sensitiver im Nachweis von osteoplastischen Metastasen.

Der künftige Trend liegt in der Entwicklung von brustkrebspezifischen Radiopharmazeutika und in der Kombination der FDG-PET mit der Computer-Tomografie in einer Untersuchung (PET-CT).

Eigene Erfahrungen: Bei 80 Prozent der Patientinnen mit Mammakarzinom, die eine

FDG-PET erhalten, ging es um ein Re-Staging bei Verdacht auf oder bereits bestätigten Lokalrezidiven oder Fernmetastasen. Bei den übrigen Patientinnen haben wir Therapiekontrollen durchgeführt oder den Primärtumor in der Mamma nachgewiesen.

Präoperative Sentinel-Lymphknoten-Szintigrafie

Die Sentinel-Lymphonodektomie (siehe Artikel auf Seite 1) hat sich bezüglich einer Aussage zum axillären Lymphknotenstatus als hoch akkurat erwiesen und als routinemässige Alternative zur Axilladisektion durchgesetzt. Der Sentinel-Lymphknoten (SNL) wird präoperativ radioaktiv markiert: Am Tag vor oder direkt vor dem Operationstermin wird der Patientin intradermal das Radiopharmakon Technetium-99m-Albumin-Nanocolloid (Teilchengrösse <80 nm, Nanocoll) injiziert. Der Injektionsort liegt zwischen dem Areolarrand und dem Tumor. Die Radioaktivitätsmenge beträgt 37 bzw. 74 MBq mit einem Injektionsvolumen von 0,3 ml. Unmittelbar nach der Injektion wird die Brust während fünf bis zehn Minuten leicht massiert. Nach ca. 20 Minuten werden planare Aufnahmen (modifiziert oblique und anterior) von jeweils drei Minuten Dauer akquiriert (Abb. 6).

Mit dieser Technik, welche auch nach perkutaner Biopsie oder operativer Exzision des Tumors angewandt werden kann, wird in erster Linie die vorherrschende axilläre Draineroute dargestellt. Der szintigrafische

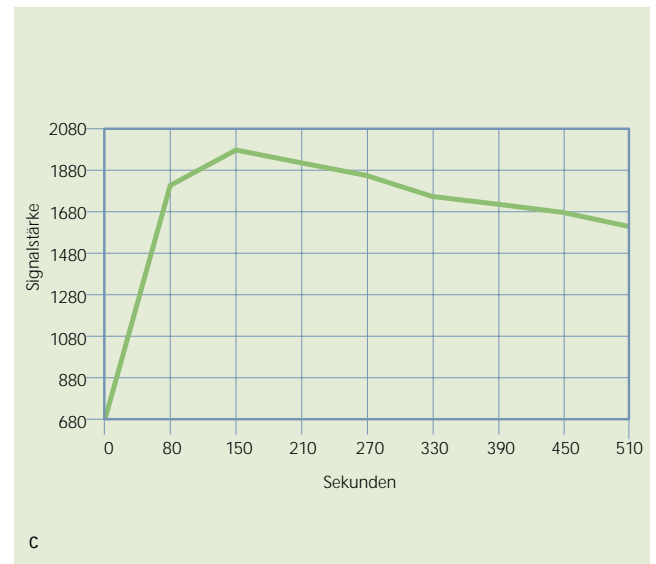


Abb. 4

- a: Transversales T1-gewichtetes MR-Bild der dynamischen Serie vor Kontrastmittelgabe
- b: MR-Subtraktionsbild vor und nach Kontrastmittelgabe: Zwei verdächtige Befunde (Pfeile)
- c: Grafische Auswertung: Nachweis eines schnellen verdächtigen Enhancements

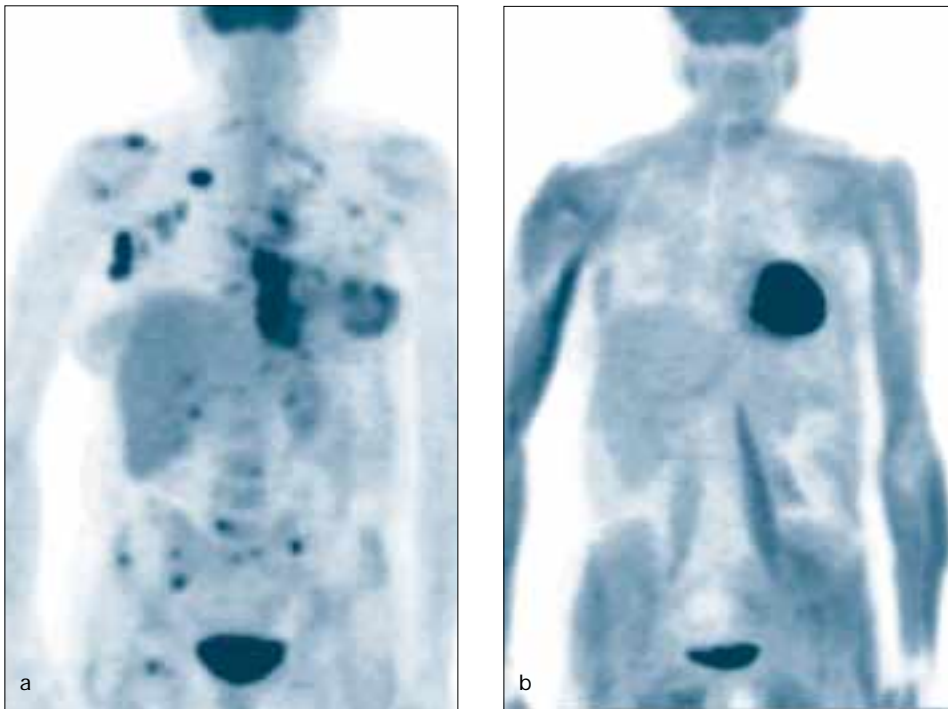


Abb. 5
 a: FDG-PET-Aufnahme: ausgedehnte Skelettmetastasierung, Tumorrezidiv in der linken Mamma sowie axilläre Lymphknotenmetastasen
 b: FDG-PET-Aufnahme der gleichen Patientin nach Chemotherapie: kein pathologischer Glukosemetabolismus

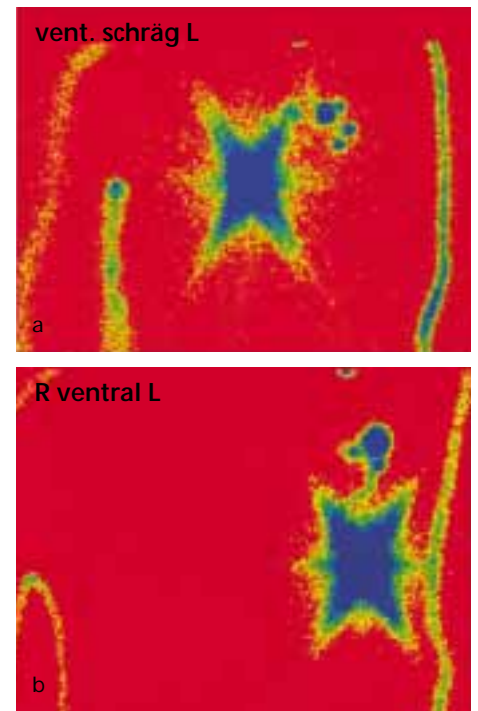


Abb. 6

Abb. 6
 a: Modifiziert schräge Aufnahme 20 Minuten nach Injektion des Radiopharmakons mit Darstellung mehrerer SLN, dem Lymphabflussweg sowie dem primären Injektionsort
 b: Anteriore Aufnahme

Nachweis des SLN ist prädiktiv für eine erfolgreiche Sentinel-Lymphonodektomie. Zudem wird der Chirurg auf das Vorhandensein von multiplen axillären SLN und auf ungewöhnliche lymphatische Abflusswege (Mammaria interna, supraklavikulär, infraklavikulär) aufmerksam gemacht. Mit der rein intradermalen Injektionstechnik werden allerdings nur bei ein bis zwei Prozent der Patientinnen SLN ausserhalb der Axilla entdeckt.

Ein fehlender Nachweis der axillären SNL ist äusserst selten. Er kann durch grosse Biopsiehämatome, aber auch durch starke Tumorinvasion der SLN bedingt sein. Die Kombination mit einer intraoperativen Patentblauinjektion, welche als alleinige Methode ungenügend ist, erleichtert zusätzlich die Identifikation der axillären SLN.

Es ist kontrovers, ob eine zusätzliche Information über den Status der Mammaria-interna-Lymphknoten zu einem verbesserten Überleben führt. Etwa sechs bis zehn Prozent der Patientinnen mit negativen axillären Lymphknoten haben positive Mammaria-interna-Lymphknoten.

Eine zusätzliche tiefe Injektion des Radiopharmakons stellt die Mammaria-interna-Lymphknoten bei ca. 65 Prozent der Tumoren in den inneren Quadranten und bei ca. 10 Prozent der Tumoren in den äusseren Quadranten dar. Eine Therapieänderung wäre lediglich

bei jenen Patientinnen mit Primärtumoren <1 cm, negativem Axillastatus und positiven Mammaria-interna-Lymphknoten (<1–2%) zu erwarten.

Eigene Erfahrungen: Bei 4 von 160 untersuchten Patientinnen stellte sich kein axillärer SLN dar, bedingt durch grosse Hämatome nach perkutaner Biopsie. Es war deshalb eine erneute Injektion an etwas anderer Stelle erforderlich. Mammaria-interna-Lymphknoten wurden keine mitdargestellt. Der Nachweis von zwei oder sogar mehreren axillären SLN ist nicht selten.

Dr. med. Esther Koch Gehret
 Dr. med. Regina Haldemann Heusler
 Institut für Radiologie und Nuklearmedizin,
 Klinik Hirslanden, Zürich

esther.koch@hirslanden.ch
 regina.haldemann@hirslanden.ch

DIE ONKOLOGISCHE BEHANDLUNG DES PRIMÄREN MAMMAKARZINOMS

- **Adjuvante Therapie fast immer erforderlich**
- **Massgeschneiderte Behandlung nach definierten Risikokriterien**
- **Die Patientin muss mitentscheiden**
- **Fliessender Wandel der Behandlungskonzepte**
- **Gefahr unrealistischer Hoffnungen auf neue Medikamente**

Das Mammakarzinom unterscheidet sich von anderen bösartigen Tumoren in zweierlei Hinsicht: 1. Tumorzellen können früh in die Blutbahn gelangen und zu Metastasen führen; 2. Rezidive können nach fünf oder sogar nach zehn bis 20 Jahren auftreten. Solche Spätrezidive sind bei anderen Tumoren Seltenheiten. Bei einem Organbefall kann die Lebenserwartung mit verschiedenen sehr wirksamen Medikamenten substanziell verlängert werden; Heilungen sind jedoch unwahrscheinlich. Wegen der frühen Tumorzellstreuung in die Blutbahn gilt das Mammakarzinom als Systemkrankheit. Damit wird impliziert, dass lokale Behandlungen wie die Chirurgie oder Radiotherapie nicht genügen, um das Auftreten von Metastasen zu verhindern und die Krankheit zu kontrollieren. In den letzten 40 Jahren ist man von den radikalen, mutilierenden Operationen (nach dem Chirurgen Halsted benannt) deswegen gänzlich abgekommen, und die adjuvanten Behandlungen haben beträchtlich an Bedeutung gewonnen. Während der Begriff «adjuvant» für die Zusatzbehandlung nach einer Brustoperation verwendet wird, bezeichnet «neo-adjuvant» in der Regel die Behandlung vor der Brustoperation bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (pT3b- und pT4-Stadien) bzw. inflammatorischen Karzinomen. Sowohl die Früherkennung wie auch die verbesserte Behandlung des primären Mammakarzinoms haben zu einer drastischen Reduktion der Sterblichkeitsrate in den letzten zehn Jahren geführt.

Risikofaktoren bestimmen die Behandlungsstrategie

Die Wahl der adjuvanten Behandlung richtet sich nach den heute anerkannten

Rückfall-Risikofaktoren: Tumorgrosse, Grading, Anzahl befallener Lymphknoten, Rezeptorstatus und Alter. Die aktuellen Empfehlungen für die Behandlung des Mammakarzinoms stützen sich auf die Konsensus-Konferenz in St. Gallen von 2003 (Tab. 4). Nodalnegative Patientinnen werden in zwei Risikokategorien eingeteilt. Günstig sind nodalnegative Tumoren mit einem Durchmesser unter zwei Zentimeter, positiven Rezeptoren, einem Grading von 1 und einem Alter über 35 Jahre. Ungünstige Faktoren sind ein Alter von 35 Jahren oder jünger, Tumoren über zwei Zentimeter Durchmesser, fehlende Hormonrezeptoren und ein Grading von 2 bis 3. Tumoren mit hoher Dichte an Hormonrezeptoren werden bei prämenopausalen Frauen zunehmend mit Hormonbehandlungen allein, d. h. ohne Kombination mit einer Chemotherapie, behandelt.

Rezeptor-gesteuerte Therapien in adjuvanter Situation

Vor der Entwicklung des Herceptins gab es ausser den Hormontherapien keine anderen, auf Rezeptoren der Tumorzellen gerichteten Behandlungen. Rezeptor-gesteuerte Therapien versprechen nur dann Erfolg, wenn die für das Medikament notwendigen Rezeptoren auf den Tumorzellen der Patientinnen nachgewiesen wurden.

Hormonbehandlungen haben als Erste gezeigt, wie Therapien massgeschneidert werden können. Östrogen-(ER)- und/oder Progesteron-(PgR)-positive Tumoren sprechen in der Regel gut auf Hormontherapien an. Je höher die Rezeptordichte, desto erfolgreicher sind die Behandlungen. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Hormonbehandlungen und ihre Anwendungsbereiche zusammen. Tamoxifen bildet dabei die Basisbehandlung, während Aromatasehemmer (siehe unten) von Fall zu Fall als «second line»-Therapeutika eingesetzt werden.

Herceptin-(HER2)-Rezeptoren: Es handelt sich hier um eine Klasse von Rezeptoren, die bei weniger als einem Drittel der Patientinnen unabhängig vom Alter nachweisbar ist. Trastuzumab (Herceptin) ist der erste rekombinant hergestellte monoklonale Antikörper, der diese Rezeptoren für den epidermalen Wachstums-

faktor an der Brustkrebszelle binden kann. Herceptin wird erfolgreich zur Behandlung von HER2-positiven metastasierenden Tumoren eingesetzt. Die Wirkung von Herceptin als adjuvanter Therapie wird aktuell in mehreren breit angelegten Studien geprüft. Ausserhalb von Studien kann der adjuvante Einsatz von Herceptin vorderhand nicht gerechtfertigt werden.

Rezeptor-unabhängige adjuvante Hormontherapien

Der Rezeptorblocker Tamoxifen, der seit 30 Jahren eingesetzt wird, bleibt die Referenzbehandlung der hormonpositiven Tumoren (Tab. 1). In Präventionsstudien reduziert er auch das Auftreten des Mammakarzinoms massiv. Noch nicht etabliert ist dagegen der Stellenwert der Aromatasehemmer, die durch eine Enzyblockade die Bildung von Östrogenen unterbinden. Gerechtfertigt scheint der Einsatz von Aromatasehemmern nach fünfjähriger Tamoxifen-Behandlung, wie sie dem heutigen Standard entspricht, bzw. bei Tamoxifen-Unverträglichkeit bei postmenopausalen Frauen. Bei prämenopausalen Frauen kann in vielen Fällen eine Hormonblockade durch eine Ovar-ektomie oder eine Ovarunterdrückung mittels GnRH-(Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Agonisten mit oder ohne Tamoxifen einer Chemotherapie gleichgesetzt werden.

| Behandlung | Wirkung | Altersgruppe |
|----------------|--------------------|------------------------------|
| Tamoxifen | Antiöstrogen | Prä- und postmenopausal |
| Letrozol | Aromatasehemmer | Postmenopausal* |
| Anastrozol | Aromatasehemmer | Postmenopausal* |
| Ovarektomie | Östrogenproduktion | Prämenopausal (irreversibel) |
| GnRH-Agonisten | Östrogenproduktion | Prämenopausal (reversibel) |

*zusammen mit GnRH-Agonisten auch prämenopausal möglich

Tab. 1
Adjuvante Hormonbehandlungen

| Bezeichnung | Substanzen | Zyklus |
|----------------------|--|---------|
| CMF | Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-FU | 28 Tage |
| FEC | 5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamid | 21 Tage |
| «Canadian» CEF | Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-FU | 28 Tage |
| Dosisdichte Therapie | Adriblastin, Paclitaxel, Cyclophosphamid | 14 Tage |

Tab. 2
Adjuvante Chemotherapien

Adjuvante Chemotherapie

Die Chemotherapie des Mammakarzinoms ist in den 1970er Jahren zum Standard geworden, als Bonadonna in Mailand das CMF-Regime entwickelte, eine Kombination von Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (5-FU). Recht früh wurde aber festgestellt, dass dieses Regime die grösste Wirksamkeit bei relativ wenig aggressiven Tumoren (ein bis drei positive Lymphknoten) erzielt. Deshalb wurden Therapien mit anderen Substanzen (z.B. Taxanen, Herceptin) bzw. innovative Strategien wie die massive Dosisintensivierung (Hochdosistherapie), die moderate Dosisintensivierung, die Verkürzung des Dosisintervalls (dosisdichte Therapie) geprüft. Obwohl die Hochdosistherapie aufgrund von kinetischen Überlegungen sowie experimentellen und klinischen Beobachtungen als vielversprechend erschien und zeitweise routinemässig bei Hochrisikotumoren verwendet wurde, musste diese Form der Behandlung wegen ungenügender Wirkung wieder aufgegeben werden. Heute gilt sie wieder als experimentell. Zurzeit werden das FEC-Regime und das «Canadian» CEF, beide basierend auf Cyclophosphamid, Epirubicin und 5-FU, als wirksamer eingestuft als das CMF. Sie werden heute bei Tumoren mit erhöhtem Rezidivrisiko empfohlen (Tab. 2).

Zu den neueren Entwicklungen zählt die dosisdichte Behandlung nach Citron: Im April 2003 veröffentlichte Citron eine Arbeit, in der die wichtigsten Tumorsubstanzen (Doxorubicin, Paclitaxel, Cyclophosphamid) sequenziell in Abständen von zwei Wochen als Monotherapie verabreicht wurden (Tab. 4). Die Ergebnisse dieser ersten Studie zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber dem FEC-Regime. Mit dieser kontinuierlichen Behandlung soll eine dauerhaftere und intensivere Unterdrückung der Tumorzellen als mit dem dreiwöchigen Zyklus erzielt werden. Die Chemotherapie wird recht gut toleriert, verlangt aber den Einsatz grösserer Mengen des Faktors G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor; Neupogen®) zur Stimulation der weissen Vorstufenzellen im Knochenmark, um Infektionen in der neutropenischen Phase zu verhindern. Diese Zusatzmedikation verteuert die Behandlung erheblich. Der Wert der Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) in Kombination mit Anthrazyklinen muss noch etabliert werden.

Eigene Erfahrung

Seit April 2003 wurden in unserem Zentrum neun Frauen mit aggressiven Formen eines primären Mammakarzinoms nach dem neuen dosisdichten Schema von Citron behandelt. Die Behandlung wurde alle zwei Wochen verabreicht. Sechs Frauen erhielten sequenziell Doxorubicin (D) gefolgt von Paclitaxel (P) bzw. von Cyclophosphamid (C) für eine geplante Therapiedauer von 22 Wochen. Drei Frauen erhielten D und C zusammen, gefolgt von P für eine Dauer von nur 14 Wochen.

Die Therapie ist inzwischen bei sieben Patientinnen abgeschlossen worden. Insgesamt hat sich gezeigt, dass eine Behandlung mit Intervallen von zwei Wochen sehr gut durchführbar ist. Nach unserer Erfahrung wird sie wesentlich besser toleriert als beispielsweise ein FEC-Regime. In nur einem Fall, bei einer Patientin über 70 Jahren, musste die Doxorubicin-Dosis (wegen subjektiver Intoleranz) reduziert werden. Die nötige leichte Anpassung der Termine führte zu einer Verlängerung der Behandlung von nur drei Wochen. Eine Neutropenie oder Fieber traten in keinem einzigen Fall auf. Die Behandlung erfolgte ambulant via Port-A-Cath und konnte mit Ausnahme des oben erwähnten Falls termingerecht abgeschlossen werden. In zwei Fällen traten Rückenschmerzen im Zusammenhang mit dem Neupogen auf. Mit Gabe von nichtsteroidalen Entzündungshemmern konnte auch das Neupogen wie geplant fortgesetzt werden.

Insgesamt ist die dosisdichte Behandlung mit DPC eine sehr wertvolle Alternative zum FEC-Regime. Die Behandlung wird verhältnismässig gut toleriert, wobei der Beginn mit D die stärksten Nebenerscheinungen (vorwiegend Nausea und Erbrechen) hervorruft. Ohne die Zusatzkosten, welche durch das Neupogen entstehen, wäre diese Behandlung ohne Zweifel die Therapie der Wahl für Frauen mit einem Hochrisiko-Mammakarzinom. Das 14-Wochen-Regime ist wegen der kurzen Therapiedauer für die Patientinnen besonders angenehm.

PD Dr. med. Victor Hofmann
Onkozentrum
Klinik Im Park, Zürich
Brust-Zentrum, Zürich

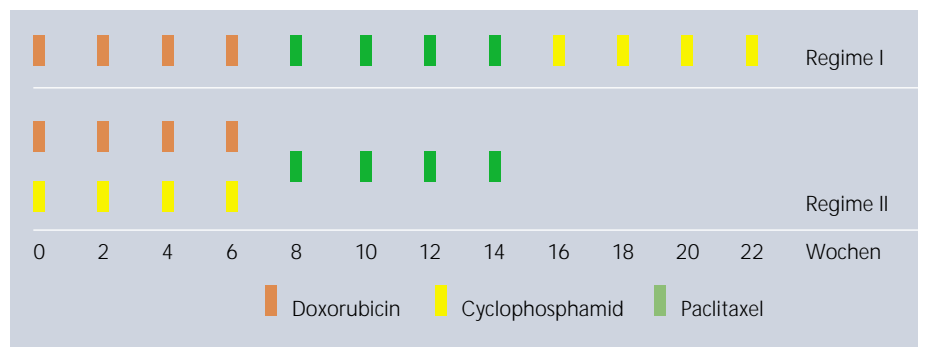
victor.hofmann@com2doc.com

| Risikostatus | Hormonempfindliche Mammakarzinome | | Hormonunempfindliche Mammakarzinome |
|--------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| | Prämenopausal | Postmenopausal | Prämenopausal/ Postmenopausal |
| Nodalnegativ, minimales Risiko | Tamoxifen oder nichts | Tamoxifen oder nichts ¹ | Keine Chemotherapie |
| Nodalnegativ, mittleres Risiko | Ausschaltung der Ovarien ² + Tamoxifen oder Chemotherapie, dann Tamoxifen ² oder Tamoxifen oder Ausschaltung der Ovarien | Tamoxifen ¹ oder Chemotherapie, dann Tamoxifen ¹ | Chemotherapie |
| Nodalpositiv, hohes Risiko | Chemotherapie, dann Tamoxifen oder Ausschaltung der Ovarien ² + Tamoxifen | Chemotherapie, dann Tamoxifen ¹ oder Tamoxifen ¹ | Chemotherapie |

¹ Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit kann Tamoxifen durch Anastrozol als Aromatase-Inhibitor ersetzt werden.
² Die Ausschaltung der Ovarien kann durch eine Ovariectomie oder GnRH («Gonadotropin releasing hormone») erfolgen.

Tab. 3

Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms aufgrund der Konsensuskonferenz von 2003 in St. Gallen



Tab. 4

Dosisdichtes Schema nach Citron; Therapie alle zwei Wochen plus Filgrastim (Neupogen). Regime I (22 Wochen); Regime II (14 Wochen)

Impressumaktuelle **medizin**, Nr. 20/Juni 2004**Medizinische Redaktionskommission**

Prof. Dr. Heinz O. Hirzel, Chefredaktor,
 Dr. Dominik Böhlen, Dr. Hans-Peter
 Brütsch, Dr. Helen Fontana, Prof. Dr. Jürg
 Gmür, Dr. Gerda Hajnos, Dr. Rainer
 Hoffmann, Dr. Roland Knöpfli

Schriftleitung

Sibylle Wehner-v. Segesser

Grafische Gestaltung

heusser.biz, Zürich

Illustrationen

Marius Ott Illustration, Zürich

Herausgeber

Hirslanden,
 Agnes Jenowein, Koordination

Hirslanden Kliniken

Hirslanden Klinik, Aarau
 Klinik Beau-Site, Bern
 Klinik Permanence, Bern
 Salem-Spital, Bern
 AndreasKlinik, Cham
 Klinik Am Rosenberg, Heiden
 Clinique Bois-Cerf, Lausanne
 Clinique Cecil, Lausanne
 Klinik Birshof, Münchenstein
 Klinik Belair, Schaffhausen
 Klinik Hirslanden, Zürich
 Klinik Im Park, Zürich

Hirslanden Head Office

Seefeldstrasse 214
 CH-8008 Zürich
 T +41 (0)1 388 85 85
 F +41 (0)1 388 85 88
 E-Mail info@hirslanden.ch
www.hirslanden.ch

aktuelle **medizin** erscheint zwei- bis
 dreimal jährlich und steht interessierten
 Kreisen kostenlos zur Verfügung. Die
 Verantwortung für den Inhalt der Artikel
 liegt beim jeweiligen Autor.

aktuelle **medizin als****PDF im Internet:**www.hirslanden.ch/aktuellemedizin**Bestellungen und Zuschriften an:**

Hirslanden Head Office,
 Seefeldstrasse 214, 8008 Zürich

Nachdruck, Vervielfältigung und jed-
 welche Reproduktion des Inhaltes
 (ganz oder teilweise) nur mit Quellen-
 angabe und schriftlicher Erlaubnis von
 Hirslanden gestattet.

BESTRAHLUNG NACH BRUSTERHALTEN- DER THERAPIE: FAKTEN UND TRENDS

- **Dreimal weniger Rezidive**
- **Auch Sterberisiko leicht verringert**
- **In Diskussion: Teilbrustbestrahlung mit verschiedenen Techniken**

Die brusterhaltende Operation beim Mammakarzinom ist heute ein etabliertes Konzept. Wie die Follow-up-Daten von zwei Langzeitstudien über mittlerweile zwanzig Jahre zeigen, ist sie sowohl bezüglich lokaler Kontrolle wie auch Überleben einer Mastektomie gleichwertig^{1,2}. Innerhalb dieses Konzepts gehört die adjuvante Bestrahlung der gesamten kranken Brust dazu. Dies bedeutet bei fünf Bestrahlungen pro Woche eine fünfwöchige Therapie. In einer der erwähnten Langzeitstudien, der NSABP B-06-Studie (NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), senkte die Radiotherapie die Lokalrezidivrate von 36 Prozent auf 9 Prozent¹. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigt neben einer Senkung der Lokalrezidive um einen Faktor drei auch einen relativen Überlebensgewinn von 8,6 Prozent³.

Wege zur Optimierung der Radiotherapie

Trotz dieser klaren Datenlage bleiben noch viele Fragen offen. Müssen wirklich alle Patientinnen bestrahlt werden, oder gibt es Gruppen, bei denen man darauf verzichten könnte? Liesse sich das Volumen der Bestrahlung reduzieren, indem man nur einen Teil der Brust behandelt? Könnte die Therapiezeit durch Applikation grösserer Einzeldosen verkürzt werden, ohne die kosmetischen Ergebnisse zu verschlechtern? Eine Patientinnengruppe, die von einer Bestrahlung nicht profitiert, konnte bis heute nicht eindeutig identifiziert werden. So zeigte eine weitere Studie des NSABP auch bei über 70-jährigen Frauen und bei kleinen Tumoren (<1 cm) eine signifikante Reduktion der Lokalrezidivrate nach Bestrahlung.

Die Rezidive treten meistens innerhalb des ursprünglichen Tumorbetts auf. Nur etwa drei Prozent aller Rezidive liegen

gemäss der NSABP B-06-Studie ausserhalb des ursprünglichen Tumorbetts¹. Eventuell wird daher bei der Bestrahlung der gesamten Brust ein zu grosses Volumen behandelt und können gleiche Ergebnisse auch mit einer Teilbrustbestrahlung erreicht werden; etwa mittels einer direkten intraoperativen Bestrahlung des Tumorbetts mit Röntgenstrahlen niedriger Energie (Intrabeam®) oder mit Elektronen. Als weitere Methode kommt die interstitielle Brachytherapie in Frage, bei der durch intraoperativ gelegte Schlauchapplikatoren radioaktive Quellen (meist Iridium-192) in das Tumorbett gelegt werden. Ebenfalls möglich ist eine Teilbrustbestrahlung mittels hochenergetischer Photonen eines herkömmlichen Linearbeschleunigers. Dabei wird durch Einstrahlung von mehreren Seiten, dreidimensionale Anpassung des Volumens an die Anatomie und nach Möglichkeit Modulierung des Photonenflusses (IMRT oder Intensity Modulated Radiotherapy) eine klar definierte Dosisverteilung unter bester Schonung aller Risikoorgane erreicht.

Welche Technik wann eingesetzt werden kann, ist noch nicht klar. Erste Daten zeigen aber, dass eine Teilbrustbehandlung in gewissen Situationen (kleine, vollständig resezierte Tumoren ohne histologische Risikofaktoren) einer herkömmlichen Bestrahlung ebenbürtig ist⁴.

1. Fisher B et al, N Engl J Med 2002;347:1233.
2. Veronesi U et al, N Engl J Med 2002;347:1227.
3. Vinh-Hung V et al, J Natl Cancer Inst 2004;96:115.
4. Vicini FA et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:1247.

Dr. med. Christian von Briel
 Radio-Onkologie
 Hirslanden Klinik, Aarau

vonbriel@bluewin.ch