

Abklärungsschritte bei Verdacht auf Brustkrebs

Ein Leitfaden für die Praxis

Das Wissen um eine Veränderung in der Brust ist für die betroffene Frau meist sehr belastend. Deshalb ist eine möglichst schnelle und zuverlässige Abklärung gefordert. Mit dem Ziel der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen wurde von der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Mammadiagnostik unter der Koordination der FMH 2001 eine Guideline zur Abklärung des palpablen Mammabefundes aufgestellt (2). Diese basiert weitgehend auf der von der «Canadian Medical Association» erstellten Richtlinien. In diesem Artikel sind die wichtigen Abklärungsschritte für die Praxis zusammengefasst.

STEPHANIE VON ORELLI UND JUDITH PÖK

Nach dem statistischen Jahrbuch der Schweiz wurde im Jahr 2001 bei insgesamt 1333 Frauen Brustkrebs als Todesursache angegeben. Im Alter zwischen 45 und 64 Jahren stellt Brustkrebs die häufigste Todesursache überhaupt dar (1).

Anamnese

Die Prävalenz von Brustkrebs bei Frauen, die sich mit einem Brusttumor in der Sprechstunde vorstellen, ist altersabhängig; sie beträgt lediglich ein Prozent bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren, 9 Prozent bei Frauen zwischen 41 und 55 Jahren und 37 Prozent bei den über 55-Jährigen (3). Neben dem wichtigsten Risikofaktor, dem Alter der Patientin, wird mit der Anamneseerhebung versucht, das Risiko für das Vorliegen eines malignen Tumors einzugrenzen. Dabei spielt eine Rolle:

- wie lange eine Veränderung bereits besteht,
- wie sich die Wachstumsdynamik darstellt,
- ob bereits früher Abklärungen oder Operationen erfolgten und
- ob bereits histologische Risikoläsionen (lobuläre Neoplasien, radiäre Narben, flache epitheliale Hyperplasien) oder
- ob bereits nicht invasive respektive invasive Brusttumoren diagnostiziert wurden.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Brustkrebses ist erhöht, sofern folgende Risikofaktoren bestehen:

- Status nach Biopsie mit atypisch duktaler Hyperplasie (4)
- Status nach Biopsie mit lobulärer Neoplasie (5)
- Status nach Biopsie mit duktalem Karzinoma in situ (6)
- Status nach behandeltem invasivem Karzinom (7)

- Status nach Ovarial-, Korpus- oder Kolonkarzinom (8, 9, 10)

- Positive Familienanamnese bei Mutter, Schwester oder Tochter (11).

In der Alltagspraxis besitzen die meisten Frauen mit Brustkrebs (ausser ihrem Geschlecht und Alter) keine speziellen Risikofaktoren; aus diesem Grund sollte das Fehlen dieser Faktoren die gründliche weitere Abklärung keinesfalls beeinflussen (12).

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung beginnt mit der *Inspektion*. Dabei wird speziell auf Veränderungen der Mammillen (Einziehung, Ekzem), Vorwölbungen, Brustasymmetrien, Hauteinziehung, Hautrötungen und «Peau d'orange» geachtet. Besteht der Verdacht auf einen Morbus Paget, das heisst eine ekzematös imponierende Veränderung der Mamille, darf zum Ausschluss einer anderen Ursache eine lokale Therapie über eine Woche versucht werden. Falls diese keine Abheilung bringt, ist die Biopsie der Haut im veränderten Bereich unumgänglich, um (in die Haut) infiltrierte Tumorzellen auszuschliessen (13).

Bei der *Palpation* geht es darum, den Befund mit dem übrigen Brustgewebe und mit der gegenseitigen Brust zu vergleichen. Kann ein Brusttumor palpirt werden, werden seine Grösse, seine Abgrenzbarkeit, und seine Verschieblichkeit gegenüber der Haut und der Unterlage beschrieben (14). Untersucht wird die sitzende und die liegende Patientin.

Während der Palpation wird versucht, durch vorsichtiges *Auspressen der Areola* eine Mamillensekretion zu provozieren respektive auszuschliessen. Die Sekretion kann milchig, serös, blutig oder purulent sein. Für ein möglicherweise malignes Geschehen spre-

chen eine einseitige und eine blutige Sekretion aus einem Dukt. Zur weiteren Abklärung des Sekretes wird eine «Abklatsch»-Zytologie empfohlen, welche allerdings nicht sehr sensitiv ist. Ein Karzinom kann bei negativem Befund somit nicht ausgeschlossen werden (2).

Zum Schluss folgt die Palpation der axillären Lymphknoten, während der entspannte Arm der Patientin leicht abduziert wird, sowie die Kontrolle der supraclaviculären Lymphknoten.

Optimalerweise erfolgt die klinische Untersuchung durch die Gynäkologin/den Gynäkologen, welche/r gegebenenfalls auch operieren würde. Denn: Jede weitere invasive Abklärung kann durch eine möglicherweise induzierte Hämatombildung und eine Entzündungsreaktion mit axillärer Lymphknotenschwellung zu einer Befundänderung führen.

Jeder palpable Befund muss weiter abgeklärt werden.

Bildgebende Diagnostik

Für Patientinnen nach dem 30. Altersjahr wird weit gehend die *Mammografie als erste bildgebende Diagnostik* zur weiteren Abklärung eines Tastbefundes empfohlen. Die Aufnahmen erfolgen auf beiden Seiten in zwei Ebenen, allenfalls mit Vergrößerungsaufnahmen bei auffälligen Befunden (2, 15). Das Ziel der Mammografie ist neben der Diagnostik des palpierbaren Befundes auch das Erkennen von möglicherweise bestehenden weiteren Herden bei multifokalen, multizentrischen oder sogar beidseitigen Erkrankungen. Heute ist die Befundklassifikation nach dem «Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™)» weit verbreitet (16). Diese – ursprünglich zur Klassifikation von Zufallsbefunden in der Screeningmammografie – genutzte Methode wird heute (nicht unumstritten) auch bei mammografischen Befunden in der Diagnostik angewandt (vgl. *Tabelle*). Insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe ist die Aussagekraft eingeschränkt. So werden bei bis zu 15 Prozent der Patientinnen mit palpablem Befund die Mammografien als unauffällig beurteilt (16).

Dichtes Brustdrüsengewebe liegt vor allem bei jungen Patientinnen und solchen mit Hormonsubstitution vor. Bei Patientinnen unter 30 Jahren wird deshalb als

Tabelle:

Mammografiebeurteilung: Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS™) (16)

Klassifikation BI-RADS™	Bedeutung
1	Negativ
2	Gutartige Veränderung
3	Wahrscheinlich gutartig, Risiko für Malignität < 2%
4	Suspekt, Abklärung empfohlen, Risiko für Malignität > 2%–< 95%
5	Suggestiv für Malignität, Risiko für Malignität > 95%

primäre Diagnostik die *Sonografie* vorgeschlagen, wobei diese insbesondere zur Unterscheidung von zystischen gegenüber soliden Befunden dient (15). Liegt eine einfache Zyste vor, so kann diese, falls symptomatisch, punktiert werden. Gemäss einer retrospektiven Studie mit 689 zytologisch analysierten Zysten, ergaben sich einzig bei stark blutigen Aspiraten maligne Zellen im Ausstrich. Daher wurde in vielen Zentren die zytologische Untersuchung des Zysteninhaltes, falls nicht stark blutig, wegen mangelnder Kosteneffektivität aufgegeben (17).

Zytologisch weiter untersucht werden auf jedem Fall sonografisch komplex imponierende Zysten.

Wird allerdings bei den unter 30-Jährigen Frauen eine solide Läsion diagnostiziert, wird unterschieden in sehr wahrscheinlich gutartige Läsionen – welche direkt der Feinnadelpunktion (FNP) respektive der Exzision zugeführt werden können – und den unklaren respektive suspekten Läsionen – bei welchen eine Mammografie vor einer weiteren zytologischen oder histologischen Abklärung erfolgen muss.

Die *sonografische Abklärung* gilt auch bei Frauen über 30 Jahren als bildgebendes Verfahren der Wahl zur Differenzierung zwischen zystischen respektive soliden Läsionen (wobei bei Frauen über 30 Jahren eine zusätzliche Mammografie auf jeden Fall empfohlen wird). Inwieweit der Ultraschalluntersuchung ein Stellenwert in der weiteren Differenzierung von Läsionen zukommt, ist umstritten, vor allem deshalb, weil Sonografien (selbst wiederholte durch denselben Untersucher) sehr variabel beurteilt werden (18). Der negative prädiktive Wert der Ultraschalluntersuchung kombiniert mit der Mammografie ist dagegen hoch. Von M.

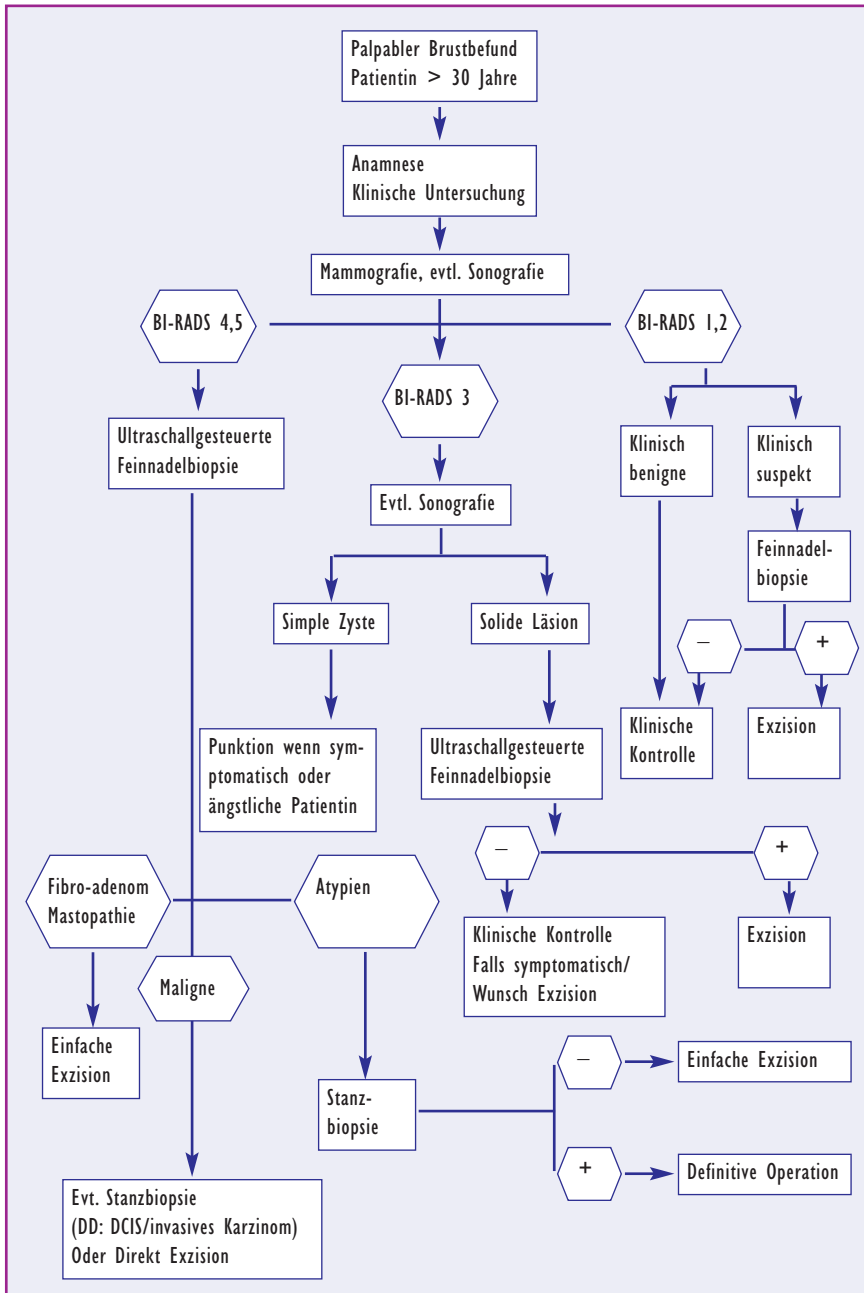
Soo wurde in einer Studie an 420 retrospektiv evaluierten Patientinnen mit insgesamt 455 palpablen Brustläsionen nur ein Brustkrebs, und zwar ein lobuläres Karzinom, bei negativer Bildgebung diagnostiziert (19).

In einer weiteren Studie mit 470 Patientinnen mit einer tastbaren Brustläsion, welche klinisch, mammografisch und sonografisch untersucht wurden, konnten durch die angeschlossene Sonografie acht weitere Malignome gefunden werden. Die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädiktive Wert betrug bei der Kombination von klinischer Untersuchung, Mammo- und Sonografie 96,9, 94,8, 39,2 und 99,9 Prozent. Bei klinischer Untersuchung und Mammografie lagen diese Werte bei 91,5, 87, 19,7 und 99,7 Prozent (20).

Andere Studien ergeben «etwas weniger enthusiastische» Ergebnisse: Bei insgesamt 233 Patientinnen mit palpablen Brusttumoren wurden bei 2,6 Prozent die Befunde unterschätzt (21), nachdem mittels Mammografie und Sonografie in der Kombination untersucht wurde.

Eine *Magnetresonanztomografie (MRI)* hat in der Abklärung von palpablen Brusttumoren nur einen geringen Stellenwert, da sie teuer ist, aktuell nur an wenigen Orten MRI-gesteuerte Biopsie-Instrumente vorhanden sind und die Untersuchung durch häufige falsch-positive Detektionen von (benignen) Läsionen eine geringe Spezifität ausweist. So zeigte eine Studie, dass im Anschluss an die MRI-Untersuchung das klinische Management bei 20 Prozent der Patientinnen geändert wurde, und dass aber ein Viertel davon unnötige Biopsien aufgrund falsch-positiver Befunde waren (22).

Obwohl bei 12 bis 18 Prozent der Patientinnen mit Brustkrebs okkulte weitere



Grafik: Abklärung bei palpablem Brusttumor

Karzinome in der ipsilateralen Brust mittels MRI gefunden werden können und in der Regel dann eine Mastektomie empfohlen wird, konnte bis jetzt nicht gezeigt werden, dass dieses Vorgehen mit einer besseren lokalen Kontrolle geschweige denn mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht (23, 24, 25).

Verschiedene Punktionsmethoden

Der nächste Schritt in der Abklärung von palpablen Brusttumoren ist die Gewebepunktionsuntersuchung. Die früher häufig direkt

durchgeführte Befundexzision mit intraoperativer Schnellschnittuntersuchung ist heute in den Hintergrund getreten, besonders im Hinblick auf die inzwischen weit verbreitete Sentinel-Lymphknoten-Technik zum axillären Lymphknoten-Stageing, welche bei bekannter Tumor-Dignität geplant werden kann.

Die Einstichstelle wird optimalerweise bei jeder Punktionsart so gewählt, dass sie – im Falle des bestätigten malignen Tumors – möglichst problemlos bei der Brustoperation mit exzidiert werden kann.

Zytologie

Auch heute hat die *Feinnadelpunktion* (FNP) in der Schweiz einen hohen Stellenwert. Sie kann ohne Lokalanästhesie und meist unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden. In den Händen eines/einer erfahrenen Arztes/Ärztin hat die FNP eine Sensitivität von 98 Prozent und eine Spezifität von 97 Prozent (26).

Falls klinisch, mammografisch und zytologisch der Verdacht auf ein Mammakarzinom besteht, kann die Diagnose in 99 Prozent der Fälle bestätigt werden. In Fällen, wo alle drei Untersuchungen auf ein benignes Leiden hinweisen, werden in weniger als 0,5 Prozent der Fälle ein Karzinom gefunden (27).

Interessanterweise ergab ein Vergleich zwischen FNP und Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie bei 124 Patientinnen sogar eine bessere Sensitivität der FNP (97,5% gegenüber 90%). Allerdings scheint die ultraschallgesteuerte Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie die gleichen Resultate wie die FNP aufzuweisen (28, 29).

Ein Nachteil der FNP-Untersuchung ist die mangelnde Möglichkeit der Differenzierung zwischen invasivem Karzinom und Karzinoma in situ.

Histologie

Bei der *Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie* werden grössere Nadeln verwendet als bei der FNP. Die erhaltene Histologie bringt den Vorteil, dass anhand der Gewebestücke in den meisten Fällen zwischen atypisch duktaler Hyperplasie, einem duktalem Karzinoma in situ und einem invasiven Karzinom unterschieden werden kann. Falls bei suspektem klinischem und mammografischem Befund ein negatives FNP-Resultat vorliegt, kann durch die Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie eine histologische Diagnose gestellt und, sofern ein erneuter benigner Befund vorliegt, eine Verlaufskontrolle indiziert werden. Eine weitere Indikation für eine Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie kann vorliegen, wenn in der FNP lediglich atypische Zellen gefunden werden, eine weitere Zuordnung jedoch nicht möglich ist. Falsch-positive Resultate sind sehr selten. So zeigt eine Untersuchung von Donegan mit insgesamt 1784 Frauen aus fünf verschiedenen Studien kein einziges falsch-positives Resultat, jedoch eine falsch-negative Rate

von 1,6 bis 19 Prozent (30). Für eine möglichst repräsentative Diagnose ist es wichtig, die Biopsie unter Ultraschallkontrolle durchzuführen zur besseren Kontrolle der Lokalisation des Befundes (29).

Abklärung von nicht palpablen Befunden

Für eine stereotaktische vakuumassistierte Biopsie besteht bei palpablen Brusttumoren nur selten eine Indikation. Sie kann dagegen bei schlecht oder nicht tastbaren, aber mammografisch manifesten Befunden eingesetzt werden. Auch können mammografische Zufallsbefunde stereotaktisch weiter abgeklärt werden, so dass eine Multizentrität respektive Multifokalität ausgeschlossen werden kann. Bei der stereotaktischen Biopsie werden Mammografien in zwei Ebenen angefertigt und so die genaue Lokalisation der Läsion berechnet. In Lokalanästhesie werden dann mit einer 11- oder 8-Gauge-Nadel vakuumunterstützt Biopsien entnommen.

Auch die ultraschallgesteuerte vakuumassistierte Biopsie ist bei palpablen Befunden selten indiziert. Sie wird normalerweise bei nicht palpablen Ultraschallbefunden eingesetzt. Der Vorteil gegenüber der Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie ist durch die grösseren Nadeln gegeben, was durch die vollständigere Befundbiopsie eine repräsentativere Diagnose zur Folge hat. Nach eigener Erfahrung kann der Biopsie bei sehr wahrscheinlich gutartigen Befunden ausnahmsweise auch eine therapeutische Rolle zukommen, wenn im Rahmen einer minimal invasiven Prozedur und in Lokalanästhesie der Befund entfernt werden kann.

Grundsätzlich gilt, dass die Patientin mit möglichst wenigen Abklärungsschritten die Diagnose erhalten und unnötige Operationen vermieden werden sollten. Bei der Abklärung von Brustbefunden sind die einzelnen Resultate miteinander zu korrelieren und im Zweifelsfall dem Befund zur histologischen Untersuchung zu exzidieren. ■

Dr. med. Stephanie von Orelli
(Korrespondenzadresse)
Leitende Ärztin
Departement Frauenheilkunde
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
Tel: 044-255 52 58
E-Mail: stephanie.vonorelli@usz.ch

Quellen:

1. www.statistik.admin.ch
2. Arbeitsgruppe Guidelines Mammadiagnostik: Guidelines zur Abklärung des palpablen Mammabefundes. Schweizerische Ärztezeitung 2001; 82(14): 705–713.
3. Sterns E.E.: Age-related breast diagnosis. Can J Surg 1992; 35: 41–45.
4. Page D.L., Jensen R.A.: Evaluation and management of high risk and premalignant lesions of the breast. World J Surg 1994; 18(1): 32–38.
5. Bodian C.A., Perzin K.H., Lattes R.: Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. Cancer 1996; 78(5): 1024–1234.
6. Frykberg E.R., Bland K.I.: Overview of the biology and management of ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1994; 74(1 Suppl): 350–361.
7. Kurtz J.M., Amalric R., et al.: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer 1989; 63(10): 1912–1917.
8. Friedrichs K.: Genetische Aspekte des Mammakarzinoms. Gynäkologie 1994; 27(1): 7–11.
9. Akashi M., Koeffler H.P.: Li-Fraumeni syndrome and the role of the p53 tumor suppressor gene in cancer susceptibility. Clin Obstet Gynecol 1998; 41(1): 172–199.
10. Berchuck A., Carney M., et al.: Familial breast-ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. Clin Obstet Gynecol 1998; 41(1): 157–166.
11. Colditz G.A., Willett W.C., et al.: Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA 1993; 270(3): 338–343.
12. Hindle W.H.: Breast mass evaluation. Clin Obstet Gynecol 2002; 45(3): 750–757.
13. Ikeda D.M., Helvie M.A., et al.: Paget disease of the nipple: radiologic-pathologic correlation. Radiology 1993; 189(1): 89–94.
14. Goodson W.H. 3rd.: Clinical breast examination. West J Med 1996; 164(4): 355–358.
15. National Comprehensive Cancer Network, Practice Guidelines in Oncology: Version 1.2004. www.NCCN.org
16. Barlow W.E., Lehman C.D., et al.: Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2002; 94(15): 1151–1159.
17. Hindle W.H., Arias R.D., et al.: Lack of utility in clinical practice of cytologic examination of non-bloody cystfluid from palpable breast cysts. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(6): 1300–1305.
18. Baker J.A., Kornguth P.J., et al.: Sonography of solid breast lesions: observer variability of lesion description and assessment. Am J Roentgenol 1999; 172(6): 1621–1625.
19. Soo M.S., Rosen E.L., et al.: Negative predictive value of sonography with mammography in patients with palpable breast lesions. Am J Roentgenol 2001; 177(5): 1167–1170.
20. Flobbe K., Bosch A.M., et al.: The additional

diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. Arch Intern Med 2003; 163(10): 1194–1199.

21. Moy L., Slanetz P.J., et al.: Specificity of mammography and US in the evaluation of a palpable abnormality: retrospective review. Radiology 2002; 225(1): 176–181.
22. Tillman G.F., Orel S.G., et al.: Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. J Clin Oncol 2002; 20(16): 3413–3423.
23. Bluemke D.A., Gatsonis C.A., et al.: Magnetic resonance imaging of the breast prior to biopsy. JAMA 2004; 292(22): 2735–2742.
24. Bedrosian I., Mick R., et al.: Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. Cancer 2003 1; 98(3): 468–473.
25. Morrow M.: Magnetic resonance imaging in breast cancer: one step forward, two steps back?. JAMA 2004; 292: 2779.
26. Ljung B.M., Drejet A.: Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy is determined by physician training in sampling technique. Cancer 2001; 93(4): 263–268.
27. Donegan W.L.: Evaluation of a palpable breast mass. N. Engl. J. Med. 1992; 327(13): 937–942.
28. Ballo M.S., Sneige N.: Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. Cancer 1996; 78(4): 773–777.
29. Zonderland H.M., Hermans J., et al.: Triple diagnostic approach versus ultrasound-guided 18 gauge core biopsy in suspicious breast masses. The Breast June 1998; 7(3): 168–172.
30. Donegan W.L.: Staging and primary treatment. In: Donegan W.L., Spratt J.S., editors. Cancer of the breast. Philadelphia: W.B. Saunders: 1995: 357–442.

merksätze

- Klinisch manifeste Mammabefunde werden initial mittels Mammografie (und evtl. mittels Sonografie) weiter abgeklärt.
- Eine mögliche Ausnahme bilden junge Frauen unter 30 Jahren mit dichtem Brustdrüsengewebe, bei welchen zur Differenzierung zwischen einem soliden oder einem zystischen Befund primär die Sonografie erfolgt.
- Die Feinnadelpunktion hat in den Händen eines erfahrenen Punkteurs immer noch einen hohen Stellenwert in der Befundabklärung.
- Die zytologischen und histologischen Abklärungen sollten auch bei palpablen Befunden unter ultraschallgesteuerter Kontrolle erfolgen.
- Klinisch okkulte, aber mammografisch manifeste suspekta Befunde werden mittels stereotaktischer Biopsie weiter abgeklärt.