

# Mammakarzinom

## Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Krebserkrankung der Frau. In Deutschland erkranken derzeit jährlich über 57 000 Frauen an Brustkrebs. Etwa jede zehnte Frau wird im Laufe ihres Lebens ein Mammakarzinom entwickeln, welches somit für etwa 28 % aller Krebserkrankungsfälle bei Frauen verantwortlich ist. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren und damit sechs Jahre unter dem aller Malignome.

Nach Erhebungen des Robert Koch-Institutes 2008 wurde die Zahl der jährlichen Brustkrebssterbefälle in Deutschland in den letzten Jahren mit etwa 17 800 angegeben. Seit den 1980er-Jahren ist die Mortalität in Großbritannien und USA rückläufig, seit Mitte der 1990er-Jahre ist auch für Deutschland ein Rückgang der brustkrebsbezogenen Sterblichkeit zu beobachten.

## Prognosefaktoren

Das Überleben nach einer Brustkrebserkrankung ist von einer Reihe von Faktoren abhängig: TNM-Status (Tumorgröße, axillärer Lymphknotenbefall, Fernmetastasierung), morphologische Faktoren (Grading, histologischer Typ, Blut-/Lymphgefäßinvasion) sowie der Steroidrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptor) gelten als klassische Prognosefaktoren. Stärkster prognostischer Faktor beim primären Mammakarzinom ist weiterhin der axilläre Lymphknotenstatus. Dabei korreliert die Anzahl befallener Lymphknoten direkt mit dem Risiko von Rezidiv und Tod.

Hinzu kommen biologische Faktoren wie der HER2/neu-Status sowie die tumorassoziierten Proteolysefaktoren uPA (Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp) und sein Inhibitor PAI-1 (Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ 1).

Mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist auch die gesonderte Untergruppe der sogenannten „triple-negativen“ Tumoren. Diese zeichnen sich durch einen Verlust beider Hormonrezeptoren und des HER2/neu-Rezeptors aus. Auf molekulargenetischer Ebene weisen diese Mammakarzinome einen hohen Anteil an proliferativen Genen auf. Ein weiteres Merkmal ist bei einem großen Anteil der triple-negativen Tumoren der Defekt von DNA-Reparatur-Genen, weshalb eine enge Beziehung zu den sogenannten BRCA1/BRCA2-mutierten Mammakarzinomen besteht. Diese Ei-

genschaft triple-negativer Tumorzellen kann möglicherweise durch die Auswahl bestimmter Medikamente (z. B. platinhaltige Chemotherapien) ausgenutzt werden, deren Wirksamkeit auf der gezielten Schädigung von DNA beruhen. Diese Reparaturdefizienz wird auch beim Einsatz einer neuen Medikamentengruppe, den sogenannten PARP-Inhibitoren, ausgenutzt. Diese blockieren die sogenannte Poly [ADP-ribose] Polymerase 1, ein Enzym, welches unabhängig von BRCA1/2 an der DNA-Reparatur beteiligt ist. Hierdurch wird den entsprechenden Tumorzellen die Möglichkeit der Wiederherstellung der somit irreparablen DNA entzogen.

Vor diesem Hintergrund hat sich das Verständnis vom Mammakarzinom als einer einheitlich zu betrachtenden Erkrankung weitgehend geändert. Vielmehr wird von einer heterogenen Gruppe von molekular-genetisch unterschiedlichen Malignomen ausgegangen. Die derzeit vorherrschende Einteilung benennt die fünf folgenden Tumortypen:

- Luminal-A (hormonrezeptorpositiv mit geringerer Aggressivität),
- Luminal-B (hormonrezeptorpositiv mit höherer Aggressivität),
- HER2/neu-positiv
- und triple-negative (hormonrezeptor- und HER2/neu-negative) Tumoren mit oder ohne Basalzelleigenschaften (basal-like oder normal-like tumors) [1–4].

In mehreren großen internationalen Studien (Tailor-X-Studie; Mindact-Studie) werden Gen-Array-Analysen im Tumorgewebe auf ihre prädiktive und prognostische Relevanz durchgeführt. Zwischenauswertungen deuten daraufhin, dass durch die Genprofile Risikofaktoren definiert werden können.

Dem „Mammaprint“-Assay liegt die sogenannte „Amsterdam-Signatur“ zugrunde, ein Microarray basierter Multigen-Assay, bestehend aus 70 Genen [5]. Die Evaluation der Gensignatur erfolgte retrospektiv und die Rationale für die Auswahl der entsprechenden Gene ist nicht bekannt. Der Test ist ausschließlich an Frischgewebe möglich, was sich in der flächendeckenden klinischen Routine als nur eingeschränkt praktikabel erweist. Trotz dieser Einschränkung wurde der Test in den USA für die Risikobestimmung bei nodalnegativen Tumoren zugelassen. Im Gegensatz zu dem im Folgenden beschriebenen Oncotype-DX™-Test wird der Mammaprint™-Test jedoch nicht von der ASCO empfohlen. Prospektiv wird der Mammaprint™-Assay derzeit in der Mindact-Studie untersucht.

Der Oncotype-DX™-Test ist ein RT-PCR-basierter 21-Gene-Recurrence-Score-Assay und kann an paraffinisiertem Material durchgeführt werden. Ein ASCO-Experten-Panel schätzt den 21-Gene-Recurrence-Score als geeignet ein, das Rezidivrisiko für Patientinnen mit einem rezeptorpositiven, nodalnegativen Mammakarzinom zu bestimmen und darauf basierend klinische Entscheidungen zu treffen [6].

Kritiker beider Gene-Expression-Profiling-Methoden verweisen auf den rein retrospektiven Charakter der zugrundeliegenden Studien und empfehlen das Abwarten der Ergebnisse der Tailor-X- und der Mindact-Studie, die den Einsatz des Onco-type-DX™- und des Mammaprint™-Assays prospektiv untersuchen.

Zukünftig können diese Molekularanalysen helfen, das Ansprechen von Hormon-, Chemo- und Antikörpertherapien vorherzusagen und somit voraussichtlich die klassischen prädiktiven und prognostischen Faktoren ablösen [7].

## **Diagnostik**

Für die Früherkennung des Mammakarzinoms sind insbesondere die ärztliche Untersuchung und die Mammografie von Bedeutung, wobei nur für die Mammografie als Einzelmethode in der Früherkennung eine Mortalitätssenkung nachgewiesen ist.

Der größte Nutzen durch ein Mammografiescreening besteht für Frauen zwischen 50 und 70 Jahren, im Alter unter 50 Jahren ist der Nutzen geringer. Seit 2007 wird bundesweit nahezu flächendeckend ein (qualitätsgesichertes) Mammografiescreening als Kassenleistung für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren angeboten. Dieses Screening wird zu einer Zunahme der diagnostizierten Mammakarzinomfälle in frühen Tumorstadien führen und soll somit zu einer Prognoseverbesserung beitragen. Die Tatsache, dass im Rahmen des Screeningprogrammes die Durchführung einer ärztlichen klinischen Untersuchung mit der Möglichkeit, eine weitergehende Diagnostik (Sonografie, MRT) zu veranlassen, nicht vorgesehen ist, ist jedoch kritisch zu bewerten und wird sich vermutlich negativ auf die Sensitivität auswirken.

Bei klinischem Verdacht auf ein Mammakarzinom hat unter den apparativen diagnostischen Methoden die Mammografie in 2 Ebenen (kranio-kaudal und Schrägaufnahme) den höchsten Stellenwert. Ultraschalluntersuchungen ergänzen durch ihre komplementären Befunde die Mammografie bei dichtem Drüsengewebe und bei der Differenzierung von Herdbefunden. Die Mammasonografie ist essenzieller Bestandteil der qualitätsgesicherten Abklärung.

Die Brust-MRT (Magnetresonanztomografie) gewinnt zunehmend an Bedeutung und wird prospektiv auch für den Einsatz im Screening diskutiert. Die Magnetresonanztomografie (MRT) oder MR-Mammografie (MRM) der Brust ist strahlenfrei. Zum Brustkrebsnachweis sollte in der Regel die intravenöse Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels (Gadolinium) erfolgen. Der regelmäßige Einsatz der MRT im Rahmen der präoperativen Diagnostik bei gesicherten Mammakarzinomen führt zur Entdeckung von bis zu 37 % zusätzlicher Befunde [8–10].

Als Nachteil der Mamma-MRT ist die mangelnde Spezifität zu nennen. Die Rate an falsch positiven Befunden mit einhergehender unnötiger operativer oder interven-

tioneller Histologiegewinnung ist zwei- bis dreimal so hoch wie bei dem Mammografiescreening.

Die präoperative histologische Abklärung von suspekten Brustbefunden mittels Hochgeschwindigkeits-Stanzbiopsie oder Vakuumstanzbiopsie ist heute Standard und sollte in über 70 % der Fälle eingesetzt werden. Dabei kann die Stanzbiopsie sonografisch, mammografisch und MR-tomografisch stereotaktisch erfolgen.

## Pathomorphologie

### Nicht invasive Karzinome

Das **duktale Carcinoma in situ (DCIS)** ist ein in den Ausführungsgängen der Brustdrüse wachsendes Karzinom, das keine Stromainvasion zeigt. Es stellt eine obligate Präkanzerose dar, da sich in etwa 30–50 % der Fälle von unbehandeltem DCIS ein invasives Karzinom entwickelt. Das DCIS zeigt häufig Kalzifikationen, die in der Mammografie als „gruppiertes Mikrokalk“ erkennbar sind. Durch den zunehmenden Einsatz der Mammografie wird der Anteil von DCIS an den neu diagnostizierten Karzinomen ansteigen (von 5 auf 10–20 %).

Duktale Carcinomata in situ verhalten sich biologisch unterschiedlich. Eine Einteilung kann derzeit sowohl auf der Grundlage der aktuellen WHO-Klassifikation [11] als auch im Rahmen der sogenannten Van-Nuys-Klassifikation erfolgen [12–14].

Zur Frage nach der optimalen lokalen Behandlung eines DCIS (brusterhaltende Operation ohne/mit Nachbestrahlung oder Ablatio mammae) wurde von *Silverstein* und Mitarbeitern der „Van Nuys Prognostic Index“ (VNPI) entwickelt (Tabelle 1). Größe der Läsion, Resektionsrand, Alter der Patientin sowie das Kerngrading (Tabelle 2) werden bei der Van-Nuys-Klassifikation in einem Scoring-System zusammengefasst, wobei sich die Gesamtpunktzahl (VNPI 4–12) aus der Summe der Score-Werte für die einzelnen Parameter ergibt. Bei VNPI-Scores von 4 bis 6 wird eine alleinige Exzision als Therapie für ausreichend erachtet, bei Scorewerten von 7 bis 9 wird die Nachbestrahlung der Brust nach Exzision empfohlen, da hierdurch die Rate an Lokalrezidiven gesenkt werden kann. Bei VNPI-Scores von 10 bis 12 sollte aufgrund des hohen Lokalrezidivrisikos, das unabhängig von einer Nachbestrahlung besteht, die einfache Mastektomie durchgeführt werden, falls durch eine Nachresektion ein „Downstaging“ auf einen Wert unter 10 nicht möglich erscheint. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass die Berechnung der prognostischen Wertigkeit dieses Index auf der Grundlage retrospektiver Analysen erfolgte, dennoch erscheint den Autoren die Anwendung des Scores im klinischen Alltag hilfreich.

Tabelle 1. Van-Nuys-Klassifikation [14].			
Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤ 15	16–40	≥ 41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥ 10	1–9	< 1
Pathomorphologische Klassifikation	non high grade ohne Nekrosen	non high grade mit Nekrosen	high grade ohne/mit Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40–60	< 40
VNPI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + pathologische Klassifikation + Alter)			
VNPI (Summenscore)	Rezidivrisiko		Therapieempfehlung
4–6	niedrig		Exzision
7–9	intermediär		Exzision und Bestrahlung
10–12	hoch		Mastektomie

Tabelle 2. Kerngrading des Van Nuys Prognostic Index.				
Grad	Zytologie/Kerngrad (KG)	Nekrosen	Kalzifikationen	Architektur
Low grade	kleine, monomorphe Zellen mit uniformen Kernen (KG 1)	–	lamellär	Bögen, kribriform, solide und/oder mikropapillär
Intermediate grade	Zytologie ähnlich low grade (KG 1) oder intermediärer Kerngrad (KG 2)	+ ±	lamellär oder amorph	solide, kribriform, mikropapillär
High grade	hochgradige Zellatypien mit pleomorphen Kernen (KG 3)	±	amorph	eine Zelllage, mikro- papillär, kribriform oder solide

Bei der pathologischen Aufarbeitung von ausgedehnten DCIS ist zu beachten, dass diese häufig multifokal und diskontinuierlich wachsen. Bei großen Befunden ist das Erkennen einer Mikroinvasion mit möglicher Tumorzeldisseminierung oft schwierig. Aus diesem Grund sollte eine Sentinel-Lymphonodektomie (SNL) durchgeführt werden, falls die Indikation zu einer Mastektomie gestellt wird. Hierdurch kann im Falle von nachgewiesener Invasivität im endgültigen histologischen Befund ein erneutes operatives Vorgehen zur Axillaexploration vermieden werden. Die Indikation zur SNL in Abhängigkeit von einem metrischen Grenzwert (etwa ab einem Durchmesser von 5 cm) zu stellen, erscheint aufgrund der individuell unterschiedlichen Brust-/Tumolvolumen-Relation nicht sinnvoll.

### Intraduktales oder lobuläre proliferative Läsionen

Intraduktales proliferative Läsionen umfassen eine Gruppe verschiedener intraduktales Proliferationen, die als gemeinsamen Ausgangsort die terminale, duktulo-lo-

buläre Einheit haben. Dabei kommt besonders der atypischen duktalem Hyperplasie (ADH) die Rolle einer Vorläuferläsion des „low grade pathways“ zu (nach *Simm*). Die Definition der ADH umfasst qualitative und quantitative Kriterien. Die qualitativen Kriterien schließen zytologische und architektonische Merkmale ein, die denen eines duktalem Carcinoma in situ niedrigen Kernmalignitätsgrades entsprechen. Die quantitativen Merkmale sind durch eine Metrik (2 mm bzw. 2 Gänge) oder durch den Bezug zu Lappchen charakterisiert.

Bei Nachweis einer ADH in einer Stanz-/Vakuumsaugbiopsie ist die offene Biopsie gefordert. Zur genaueren Einteilung kann die in Tabelle 3 aufgeführte sogenannte DIN (duktale intraepitheliale Neoplasie)-Klassifikation herangezogen werden [15].

1A	flache epitheliale Atypie
1B	ADH
1C	DCIS Grad 1
2	DCIS Grad 2
3	DCIS Grad 3

Eine weitere, schwierig zu bewertende Läsion stellt die flache epitheliale Atypie (FEA) dar. Hierbei scheint es sich um eine Indikatorläsion zu handeln, in deren Nähe sich gehäuft ADH, low grade DCIS oder gar ein gut differenziertes invasives Karzinom befinden können. Obwohl der Nachweis dieser Veränderung in einer Stanzbiopsie in die B3-Kategorie eingeteilt wird (offene Biopsie nicht obligat, Tabelle 4) wird zunehmend bei Nachweis einer FEA in der Stanzbiopsie, wie bei der ADH, eine offene repräsentative Biopsie durchgeführt, da es sich bei diesen Veränderungen molekularpathologisch vereinzelt um ein low grade DCIS handelt.

Der Begriff der lobulären intraepithelialen Neoplasie (LIN) umfasst das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) und die atypische lobuläre Hyperplasie (ALH). Sie stellt nach heutiger Auffassung eine Indikatorläsion dar [15]. Zur besseren Abschätzung des individuellen Risikos wurde eine morphologische Graduierung von LIN 1 bis LIN 3 eingeführt. Bei stanzbiopsisch gesicherter LIN findet sich in etwa 17 % der Fälle in der nachfolgenden offenen Biopsie eine gleichzeitig bestehende höhergradige Läsion. Den LIN-3-Läsionen (pleomorphe LIN, extensive LIN, siegelringzellige LIN) wird ein höheres Progressionsrisiko als den LIN 1 oder LIN 2 zugeschrieben. Immunhistologisch sind die LIN durch einen E-Cadherin-Verlust (Adhäsionsprotein) und einen positiven Hormonrezeptorstatus charakterisiert. Die molekularen Eigenschaften der LIN ähneln damit denen des invasiv lobulären Karzinoms. Das Auftreten ist häufig multizentrisch und bilateral, wobei die lobulären Neoplasien oft zufällig bei der Abklärung anderer Befunde nachgewiesen werden, da sie meist

weder palpabel sind noch sich in der Mammografie darstellen [16]. Wird im Rahmen einer histologischen Abklärung durch Stanze/Vakuumbiopsie eine LIN entdeckt, sollte eine offene Biopsie aus diesem Bereich erfolgen, um das Vorliegen eines invasiven Karzinoms auszuschließen. Eine R1-Resektion einer LIN erfordert keine Nachresektion, wenn das Volumen des entnommenen Gewebes als repräsentativ eingestuft wird. Bei Vorliegen eines pläomorphen LCIS (LIN 3), welches als obligate Präkanzerose eingestuft wird, sollte in Anlehnung an die Empfehlungen für das DCIS eine Exzision im Gesunden erfolgen.

### Medikamentöse Therapie des DCIS

In der NSABP-B-24-Studie erhielten 1804 Patientinnen mit DCIS nach einer Exzision Tamoxifen 20 mg/d für 5 Jahre, oder ein Placebo [17]. Dabei zeigte sich ein absoluter Vorteil für Tamoxifen mit Reduktion des kumulativen Risikos für ein ipsilaterales Rezidiv von 3,3 % nach 5 Jahren. Dieser Vorteil war hierbei nur für die Entwicklung invasiver Tumoren signifikant, nicht jedoch für die nicht invasiven Rezidive. Das Risiko für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms war in der Tamoxifengruppe nicht signifikant erhöht. Nach sieben Jahren bestand für beide Gruppen kein Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens.

In der amerikanischen NSABP-P1-Studie, in der Royal-Marsden-Hospital-Studie sowie in der internationalen IBIS-I-Studie erhielten Patientinnen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms Tamoxifen 20 mg/d für 5 Jahre (P1, IBIS I) bzw. 8 Jahre (Royal Marsden Hospital) oder ein Placebo. In der IBIS-I-Studie wurde für die Gabe von Tamoxifen eine 32 %ige Reduktion des Risikos, ein rezeptorpositives Mammakarzinom zu entwickeln, verzeichnet. Diesem Vorteil standen jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie thromboembolische Ereignisse oder die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms gegenüber, sodass das Risiko-Nutzen-Verhältnis zumindest unter Therapie ausgeglichen war. Der Vorteil einer Tamoxifentherapie scheint vor allem bei jungen Frauen unter dem 50. Lebensjahr zu bestehen, bei denen auch kaum Nebenwirkungen der Therapie auftreten. Dieser präventive Effekt wird auch für die Gabe von Tamoxifen nach DCIS angenommen. Nach einer längeren Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren wurde in beiden europäischen Studien ein nachhaltiger Effekt der präventiven Tamoxifengabe beschrieben, während die Nebenwirkungen nach Absetzen der Therapie auf das Niveau der Placebo-Gruppe absanken. Befürworter einer Chemoprävention sehen darin eine Bestätigung für den Einsatz von Tamoxifen im Hochrisikokollektiv und nach DCIS. Kritiker verweisen auf die Tatsache, dass bisher kein Überlebensvorteil für die antihormonelle Therapie demonstriert wurde und somit die Nebenwirkungen unter Therapie den Nutzen aufwiegen.

Zusammenfassend ist für die medikamentöse antihormonelle Therapie nach DCIS eine strenge Nutzen-Risiko-Abwägung im jeweiligen individuellen Fall zu treffen, wobei prospektiv Tamoxifen durch ein nebenwirkungsärmeres Medikament zu ersetzen wäre. In einer Folgestudie (IBIS II) wird derzeit nach DCIS die Gabe eines Aromatasehemmers versus Tamoxifen überprüft.

Tabelle 4. Klassifikation zur Einteilung stanziobioptisch/vakuumsaugbioptisch gesicherter Läsionen durch den (Screening)Pathologen.

B-Klassifikation	
B1a	nicht verwertbar
B1b	ausschl. Normalgewebe – ohne Mammaparenchym – mit Mammaparenchym
B2	benigne
B3	benigne mit unsicherem Malignitätspotenzial – bioptische Aufklärung empfohlen – bioptische Aufklärung nicht empfohlen
B4	malignitätsverdächtig
B5	maligne – in situ – invasiv – unklar, ob in situ oder invasiv – sonstige Malignome

### Invasive Karzinome

Der häufigste histologische Tumortyp bei den invasiven Karzinomen ist das invasiv duktales Karzinom (etwa 65–80 % aller Mammakarzinome). Danach folgen mit abnehmender Häufigkeit das invasiv lobuläre, das medulläre, tubuläre, muzinöse und das papilläre Karzinom. Davon gelten das tubuläre, das papilläre und das muzinöse Karzinom als prognostisch günstig.

Bei den invasiv duktales Karzinomen gibt es Tumoren, die eine extensive intraduktales Komponente (EIC, intraduktales Anteil > 25 %) oder eine prädominierende intraduktales Komponente (intraduktales Anteil > 80 %) aufweisen. Insbesondere bei der Frage nach der Möglichkeit brusterhaltender Therapie sind bei diesen Formen der Resektionsrand und die Ausdehnung des intraduktales Tumoranteils von entscheidender Bedeutung.

Neben der Angabe von Tumorgröße und histologischem Tumortyp sollten von den Pathologen folgende Faktoren bestimmt werden: der Abstand zwischen Tumor und Resektionsrand (R-Status), das histopathologische Grading nach Bloom-Richardson (G1 = gut differenziert, G2 = mäßig differenziert, G3 = schlecht differenziert), das eventuelle Vorliegen einer Lymphangiosis/Hämangiosis carcinomatosa sowie