

# INDIVIDUELLE STRATEGIEN IN DER BRUSTKREBSFRÜHERKENNUNG – DAS PROBLEM DER „DICHTEN BRUST“

Bei hoher Gewebedichte erlauben Untersuchungsverfahren, die die Tumorangiogenese visualisieren können, eine drastisch höhere diagnostische Zuverlässigkeit für den Nachweis des Mammakarzinoms als nicht KM-gesteuerte Verfahren.

**Prof. Dr. Uwe Fischer, Leiter des Diagnostischen Brustzentrums Göttingen, Göttingen**

Die Früherkennung des Mammakarzinoms stellt einen wesentlichen Faktor für eine exzellente Langzeitprognose dieser Erkrankung dar. Brustkrebs gilt hierbei als früh erkannt, wenn er sich noch im intraduktalen



**Prof. Dr. Uwe Fischer**

Stadium (DCIS) befindet oder aber – sofern er das Milchgangssystem verlassen hat (invasives Stadium) – eine Tumogröße von 10 mm nicht überschritten hat. Es kann davon ausgegangen werden, dass in entsprechender Konstellation die Lymphknotenmetas-

tasierung < 1 % und das Langzeitüberleben deutlich über 95 % beträgt.

## Die „dichte Brust“ – ein Problem für die Mammografie

Das regelmäßige Abtasten der weiblichen Brust erlaubt keine zuverlässige Früherkennung und führt zu keiner Lebensverlängerung, da die palpatorisch nachweisbaren Tumoren eine durchschnittliche Größe von 2–3 cm aufweisen. Erst der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens wie der Mammografie ermöglicht seit Jahrzehnten eine deutlich frühere Diagnose von Brustkrebs. Die Stärke der Röntgenmammografie liegt hierbei im zuverlässigen Nachweis von kleinsten Verkalkungen, die Hinweis auf einen bösartigen Prozess sein können, sowie der Abbildung von Herdbefunden, sofern das Drüsengewebe nicht allzu stark ausgeprägt ist. Liegt in der Brustdrüse allerdings eine hohe Drüsendichte (Typ ACR III und IV, nach neuer Nomenklatur ACR

C und D) vor, so gelingt die mammografische Detektion von nicht-kalkasoziierten Tumoren innerhalb der dichten Umgebungsstrukturen kaum oder gar nicht. Die Nachweisrate von Brustkrebs im Mammogramm fällt drastisch von Frauen mit geringer Brustdrüsendichte (Sensitivität 90–98 %) zu Frauen mit einer „dichten Brust“ (Sensitivität 35–50 %). Der ergänzende Einsatz des Ultraschalls vermag diese Ergebnisse etwas zu verbessern. Letztendlich bleibt die „dichte Brust“ allerdings das Hauptproblem für den fehlenden Nachweis von Brustkrebs innerhalb etablierter Untersuchungskonzepte aus Mammografie und ggf. ergänzender Sonografie.

Weiterentwicklungen der Mammografie in Form der aktuell vermehrten Einsatz kommenden Tomosynthesen lösen das Problem der „dichten Brust“ nur geringfügig. Zwar erlaubt dieses Verfahren eine annähernd überlagerungsfreie schichtweise Abbildung intramammärer Strukturen, sodass



insbesondere Architekturstörungen und in der Summationsaufnahme überlagerte Herdbefunde besser nachgewiesen werden können. Zur Abgrenzung einer auffälligen Läsion bedarf es allerdings lipomatöser Strukturen in der Tumorperipherie. Die sehr dichte Brust (ACR D) weist solche fettgewebehaltigen Strukturen jedoch nicht auf, sodass auch tomografisch ein auffälliger Befund, der komplett von dichtem Drüsengewebe umschlossen ist, in der Einzelschicht oft nicht erkennbar ist.

### Nachweis der Tumorangiogenese löst das Problem

Ein entscheidender Schritt zur Lösung des Problems der „dichten Brust“ gelang mit dem bildgebende Nachweis der Tumorangiogenese. Schon seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass bösartige Tumoren der Mamma durch eine eigene, sehr ausgeprägte Neoangiogenese charakterisiert sind. Erste Versuche, dieses Phänomen bildgebend zu nutzen, gehen auf die Thermografie zurück, die sich allerdings nicht durchsetzen konnte, da sie mit der Ableitung der Oberflächentemperatur zu unspezifisch war. Bessere Ergebnisse konnten erzielt werden, indem im Zusammenhang mit einem schnittbildgebenden Verfahren peripheröse ein Kontrastmittel appliziert wurde, sodass die Tumorangiogenese in Form einer gesteigerten endotumoralen KM-Anflutung (Enhancement) visualisiert werden konnte. Hier steht an erster Stelle die KM-gestützte Mamma-MRT, die Anfang der 80er Jahre in die Mammadiagnostik eingeführt wurde. Sie entwickelte sich durch eine Verbesserung der Oberflächenspulen mit integrierter Kompressionsvorrichtung sowie durch eine Optimierung der räumlichen und zeitlichen Auflösung inzwischen zum sensitivsten Verfahren für den Nachweis von Brustkrebs. Es konnte sehr eindrucksvoll gezeigt werden, dass die Mamma-MRT insbesondere bei Frauen mit hoher Brustdrüsendichte der Mammografie und dem Ultraschall drastisch überlegen ist, da die Gewebedichte per se für die MRT keine Limitation darstellt.

Inzwischen kann auch auf der Basis der digitalen Mammografie die Tumorangiogenese dargestellt werden: Bei der KM-gestützten Spektral-Mammografie werden in üblicher Einstelltechnik nach peripheröser Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels High-Energy- und Low-Energy-Mammogramme (Dual-Energy-Technik) angefertigt, sodass durch einen Rechenalgorithmus Areale mit gesteigerter Jodanflutung errechnet werden können und auf dem Bild als helle Bezirke erscheinen.

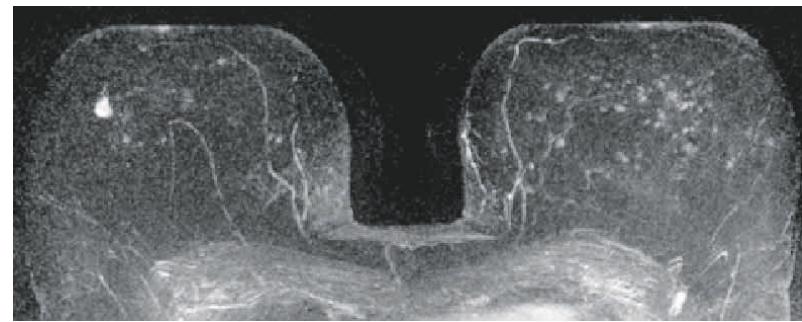


Abb. 1: KM-gestützte Mamma-MRT

MIP-Darstellung einer kontrastmittelgestützten hochauflösenden Mamma-MRT beider Brüste. Enhancement eines kleinen Herdbefundes mit gesteigerter Tumorangiogenese in den lateralen Abschnitten der rechten Brust. Mammografie und Ultraschall bei Dichtetyp ACR D ohne auffälligen Befund. Histologie: 7 mm invasiv-lobuläres Mammakarzinom.

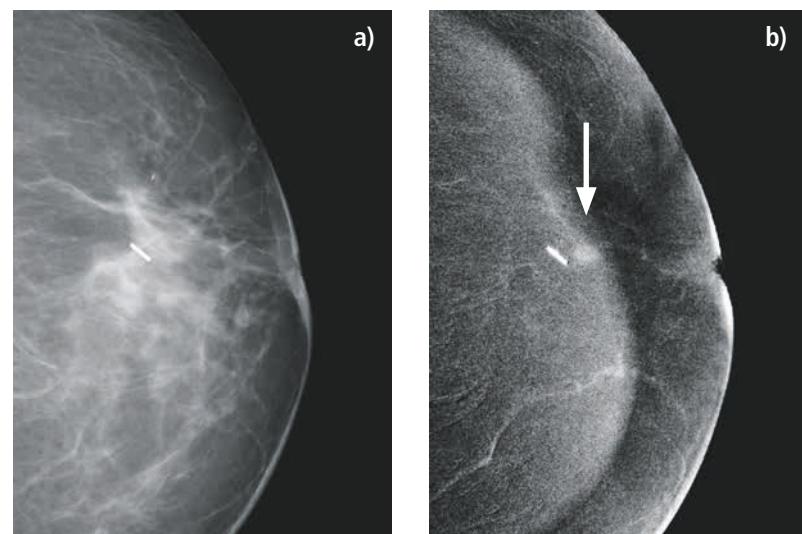


Abb. 2: KM-gestützte Spektral-Mammografie (CESM)

Mammografisch unauffälliger Befund (2a) nach brusterhaltender Therapie eines Mammarkarzinoms und Clipmarkierung des Operationsbereiches. Algorithmusbild einer KM-gestützten Spektralmammografie (2b): Kleiner Herdbefund mit gesteigerter Tumorangiogenese ventral des Clips (Pfeil). Histologie: 5 mm invasives Tumorrezidiv.

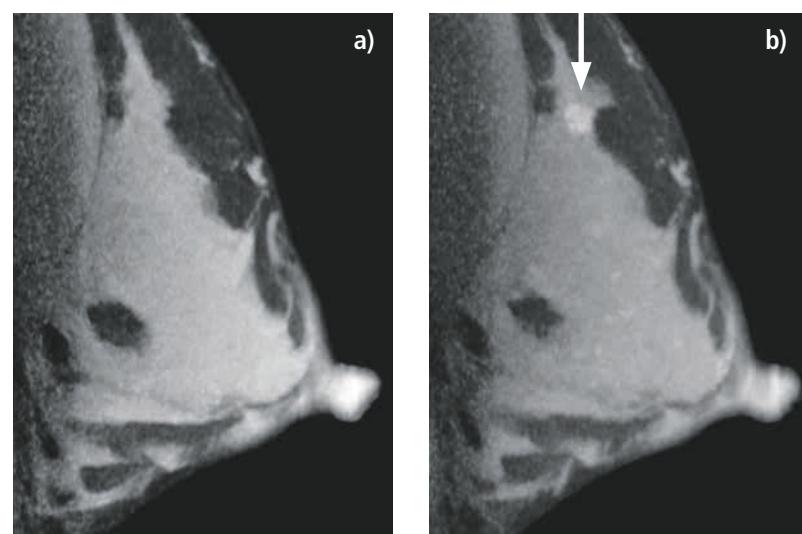


Abb. 3: KM-gestützte Brust-CT

Einzelschicht eines Brust-CT vor Kontrastmittelgabe mit Darstellung sehr dichter Drüsensstrukturen (ACR D) (3a). Kein auffälliger Befund. Nach Kontrastmittelgabe umschriebenes Enhancement innerhalb eines 6 mm Herdbefundes mit deutlich gesteigerter Angiogenese (3b). Mammografie und Ultraschall ohne auffälligen Befund. Histologie: 6 mm invasiv-duktales Mammakarzinom.

Zukünftig wird zudem das Brust-CT eine schichtweise Darstellung intramammärer Strukturen nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittels

erlauben und auf diese Weise ebenfalls zu einer Visualisierung von Tumoren mit gesteigerter Angiogenese führen. Erste Untersuchungen hierzu sind

vielversprechend, wenngleich noch ein paar technische Optimierungen (Implementierung der Dual-Energy-Technik, Optimierungen im Postprocessing) notwendig sind.

### Ergebnisse kontrastmittel-gestützter Untersuchungsverfahren

In Vergleichsstudien (MX, US, MRT) konnte an mehreren Kollektiven mit definiertem Hochrisiko eindrucksvoll gezeigt werden, dass die KM-gestützte Mamma-MRT dem kombinierten Einsatz von Mammografie plus Ultraschall drastisch überlegen ist. Übereinstimmend zeigen EVA-Studie und HIB-CRIT-Studie, dass die Sensitivität der MRT für den Nachweis von Brustkrebs bei Frauen mit definiertem Hochrisikoprofil in einer Größenordnung um 92–99 % liegt, während MX und US 63–68 % erreichen. In diesen Studien wies die Spezifität der Verfahren keine signifikanten Unterschiede auf. Inzwischen liegen auch Untersuchungen bei Normalrisikokollektiven vor, die belegen, dass durch den Nachweis der Neoangiogenese im MRT etwa doppelt so viele früh erkannte bösartige Tumoren nachweisbar sind als beim Einsatz von Verfahren, die keine Durchblutungsdiagnostik erlauben.

Auch der Einsatz der KM-gesteuerten Spektral-Mammografie (CESM) belegt eindrucksvoll die Überlegenheit für den Nachweis bösartiger Tumoren insbesondere bei Vorliegen dichter Brustdrüsensstrukturen im Vergleich zur etablierten digitalen Röntgenmammografie. Aktuelle Studien zeigen, dass die Ergebnisse der CESM keine signifikanten Unterschiede zum MRT aufweisen.

### Perspektiven

Die bisherigen Erfahrungen mit etablierten Untersuchungsverfahren (Mammografie, Ultraschall) einerseits und kontrastmittelgestützten Untersuchungsverfahren andererseits zeigen eindrucksvoll, dass nur die Visualisierung der Tumorangiogenese in der „dichten Brust“ zum zuverlässigen Nachweis maligner Mammatumoren führt. Kontrastmittelgestützte Untersuchungsverfahren ermöglichen – insbesondere bei frühen und kleinen Tumoren – eine bis zu doppelt so hohe Detektionsrate im Vergleich zu Verfahren ohne KM-Einsatz. Dies legt den Schluss nahe, zukünftig Frauen und Patientinnen mit inhomogen dichtem und dichtem Drüsengewebe, in jedem Fall aber Frauen mit dichtem Drüsengewebe (ACR Typ D) primär mit einem kontrastmittelgestützten bildgebenden Verfahren zu untersuchen.