

Redaktion

K. Diedrich, Lübeck
R. Felberbaum, Kempten
S. von Otte, Lübeck

C. Anthuber · S. Petrich
Frauenklinik, Klinikum Starnberg,
Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München

Magnetresonanztomographie und Mammographie zur Entdeckung des duktales In-situ-Mammakarzinoms

Originalpublikation:

Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB et al. (2007) MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 370 (9586): 485–492

Obwohl das duktales Carcinoma in situ (DCIS) als direkte Vorstufe des invasiven Mammakarzinoms gilt, handelt es sich dabei um eine heterogene Erkrankung. High-grade-DCIS scheinen häufiger und schneller in ein invasives Karzinom überzugehen als Low-grade-Läsionen. Zudem legen molekulare Marker nahe, dass sich beide Entitäten auf unterschiedlichen Wegen entwickeln. Einigkeit besteht darüber, dass DCIS behandelt werden sollten, zumindest mittels lokaler Exzision, um ein Rezidiv oder die Progression in ein invasives Karzinom zu verhindern. Die Diagnose zu stellen ist daher wichtig, vor allem bei High-grade-Formen. Bevor die Screening-Mammographie aufkam, war das DCIS eine seltene Diagnose, die 1980 etwa 2% der behandelten Krebsfälle ausmachte; inzwischen ist dieser Anteil auf etwa 20% gestiegen. Der Standard in der Diagnostik ist die Mammographie, während andere Methoden wie Magnetresonanztomographie (MRT), Sonographie, Szinti-Mammographie oder Positronenemissionstomographie (PET) sich als unzuverlässig erwiesen haben. Besonders die MRT stand hierbei im Mittelpunkt einiger

Studien und wurde als ungeeignet befunden.

➤ Für die DCIS-Diagnose mit der MRT sind andere Kriterien nötig als für die Diagnose invasiver Karzinome

In den vergangenen Jahren hat sich aber gezeigt, dass die Diagnose intraduktaler Karzinome mittels MRT möglich ist, auch wenn hierbei andere Kriterien nötig sind als bei der Diagnose invasiver Karzinome. Seit Veröffentlichung dieser Kriterien zeigten einige Arbeitsgruppen, dass sich DCIS mittels MRT diagnostizieren lassen – sogar Läsionen, die bei der Mammographie unentdeckt geblieben waren. In der hier besprochenen Arbeit wurden beide Methoden miteinander verglichen.

Methoden

Während der 5-jährigen Studienphase wurden 7319 Frauen sowohl mittels Mammographie als auch mittels MRT untersucht. Die Teilnehmerinnen hatten dabei entweder eine pathologische Mammographie, normale Befunde, aber klinische Hinweise auf ein Mammakarzinom, eine unauffällige Mammographie, aber ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko oder sowohl normale Befunde als auch ein normales Risiko, hatten aber aus Sorge den

Wunsch nach einer zusätzlichen MRT geäußert. Die Untersuchungen fanden dabei stets vor einer eventuellen Biopsie statt. Insgesamt vier Radiologen begutachteten die Aufnahmen beider Verfahren unabhängig voneinander. Im Falle eines positiven Befundes wurde eine Gewebeprobe entnommen. Diese erfolgte auch, wenn bei negativem Befund in der Bildgebung die Klinik Auffälligkeiten zeigte, die ein Mammakarzinom möglich erscheinen ließen.

Ergebnisse

Von den 7319 Teilnehmerinnen, die sich sowohl einer Mammographie als auch einer MRT unterzogen hatten, fand sich in 1208 Fällen (15%) ein pathologisches Ergebnis in der Bildgebung. Bei 165 Frauen fand sich ein reines DCIS, zwei weitere Fälle wurden auf der Basis klinischer Symptome diagnostiziert. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen betrug 54,1 Jahre (31–84 Jahre). Durch das MRT ließen sich signifikant mehr Fälle von DCIS diagnostizieren als mit der Mammographie: 153 (92%) vs. 93 (56%). Die Mammographie erbrachte bei 74 Patientinnen (44%) ein falsch-negatives Ergebnis, die MRT bei 14 (8%). Bei 81 Frauen (49%) ließ sich das DCIS sowohl mit MRT als auch mit Mammographie finden. Zwölf Teilnehmerinnen (7%) hatten nur in der

Mammographie ein positives Ergebnis, 72 (43%) nur in der MRT. Von 89 High-grade-DCIS wurden 43 (48%) nicht durch die Mammographie entdeckt, sondern nur durch die MRT. Diese konnte von den genannten 89 Läsionen 87 (98%) identifizieren. Die zwei entgangenen Fälle wurden durch die Mammographie aufgedeckt. Insgesamt betrug im Gesamtkollektiv der positiv-prädiktive Wert beider Methoden gemeinsam 47%, für Mammographie und MRT getrennt 55 bzw. 59%.

Kommentar

Bislang gilt die Mammographie als Goldstandardverfahren zur Entdeckung von duktalem Carcinomata in situ (DCIS). Die prospektive Beobachtungsstudie von Kuhl et al. verglich nun die Sensitivität von Mammographie (Mx) und MRT bei der Diagnose von echten DCIS (ohne invasive und mikroinvasive Karzinome) und die biologischen Profile (Größe, Kerngrading, Nekrosen, VanNuys-Prognoseindex, Hormonrezeptorstatus) der jeweils durch Mx und MRT entdeckten Fälle.

Die Arbeit von Kuhl et al. rüttelt an der bisher gültigen Meinung, die Mammographie sei der Goldstandard bei der Erkennung von DCIS – und dies zu einem Zeitpunkt, zu dem gerade das Mammographie-Screening eingeführt wurde. In Screeninguntersuchungen sind nur 20% aller als maligne eingestuft Befunde tatsächlich DCIS-Fälle. Bislang galt die Mammographie v.a. bei Mikrokalzifikationen der MRT überlegen. Kuhl et al. führen dies aber auf einen erheblichen „selection bias“ früherer Studien zurück, die nur mammographisch auffällige DCIS durch MRT untersuchten und nicht die spezifischen DCIS-MRT-Kriterien berücksichtigten.

➤ **Vor allem in der Diagnose von High-grade-DCIS scheint die MRT der Mammographie überlegen**

Die MRT scheint also das deutlich überlegenere Verfahren zu sein, v. a. bei der Erkennung der High-grade-DCIS-Typen, die nach Kuhl et al. nur in etwa 50% durch Mx entdeckt werden. Wäre also die MRT das geeignetere Screeninginstru-

Hier steht eine Anzeige.



ment? Ließe sich die Effektivität des Verfahrens noch erhöhen, indem es bei prämenopausalen Frauen ausschließlich während der 1. Zyklushälfte eingesetzt würde? In der vorliegenden Arbeit wurde hierauf keine Rücksicht genommen. Mangelnde Erfahrung vieler Radiologen und noch fehlende klare technische MRT-Standards sind nach Meinung der Autoren wesentliche Gründe gegen einen derzeitigen Screeningeinsatz. Auch die Kostenfrage wird natürlich gestellt werden. Sicher müssten auch einige falsch-positive Befunde und damit unnötige operative Interventionen in Kauf genommen werden. Die Erkennung und operative Beseitigung von sehr viel mehr DCIS-Fällen als bisher und die dadurch evtl. erreichbare „Primärprävention“ invasiver Karzinome würden den höheren ökonomischen Einsatz möglicherweise rechtfertigen und dann auch Einfluss auf die Mortalitätsraten des Mammakarzinoms nehmen. Aus früheren Studien ist ja bekannt, dass mit der Größe eines invasiven Tumors die Überlebenswahrscheinlichkeit abnimmt. Warum sollte der positive Effekt auf das Überleben nicht auch durch die häufigere Erkennung und Beseitigung eines DCIS eintreten? Als erster Schritt wäre es schon sinnvoll, v. a. Frauen mit einem erhöhten Lebenszeitrisiko (z. B. bei familiärer Belastung, BRCA1/2-Positivität) für ein Mammakarzinom regelmäßig durch MRT zu untersuchen.

In die gleiche Richtung gehen die Ergebnisse einer kürzlich im New England Journal of Medicine publizierten Studie, die zeigen konnte, dass die MRT bei bereits nachgewiesenem Mammakarzinom häufiger als Mammographie und klinische Untersuchung auch kontralaterale (kleine) Mammakarzinome erkennt [1].

Jedenfalls müssen die Ergebnisse der Arbeit von Kuhl et al. durch eine prospektive, multizentrische Screeninguntersuchung erhärtet werden, um den Wert der MRT bei der DCIS-Diagnose weiter zu klären. Randomisierte Studien sind erforderlich, um auch den Einfluss auf Rezidiv- und Mortalitätsraten zu erkennen. Sollten die Ergebnisse bestätigt werden, ist später auch ein MRT-Screening denkbar. Die Arbeit wird für vielfache Diskussionen unter Radiologen, Gynäkologen und Gesundheitsökonomien sorgen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Anthuber
Frauenklinik, Klinikum Starnberg, Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU München
Oßwaldstr.1, 82319 Starnberg
christoph.anthuber@klinikum-starnberg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Lehmann CD et al. (2007) MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 356: 1295–1303

Forscher entdecken zellbiologisch wichtige Protein-kooperation

Wenn Zellen sich im Organismus fortbewegen oder sich teilen, ist das Protein Aktin daran beteiligt, welches sich zu langen, flexiblen Strängen zusammenlagert.

Ein bestimmtes Protein aus der Familie der Formine, mit dem Namen Cappuccino, kann sowohl existierende Aktin-Stränge verlängern als auch die Bildung neuer Stränge in Gang setzen. Cappuccino unterstützt bei diesem Prozess andere Moleküle, die so genannten Spir-Proteine.

Diese neue Erkenntnis zur Regulation der Aktin-Strukturen in der Zelle kann auch für Krankheitsprozesse bedeutsam sein. Bei 20 Prozent aller Brustkrebspatientinnen werden im Blut Antikörper gefunden, die sich gegen ein Spir-Protein richten. Eine Mutation bestimmter Formine des Menschen könnte die Ursache für bisher ungeklärte Fälle von Unfruchtbarkeit bei Frauen sein.

Der derzeitige Forschungsschwerpunkt liegt auf Nervenzellen des Gehirns Epithelzellen, die zum Beispiel den Darm auskleiden oder bei Frauen die Milchgänge in der Brust. Oft entarten genau diese Zellen und lösen dann Brust- oder Darmkrebs aus.

Originalpublikation:

Quinlan ME, Hilgert S, Bedrossian A, Mullins RD, Kerkhoff E
(2007) Regulatory interactions between two actin nucleators, Spire and Cappuccino. *Journal of Cell Biology* 179: 117-128