

Diagnose des duktales Carcinoma in situ (DCIS)

# Rolle der bildgebenden Verfahren beim DCIS

LEADING OPINIONS, 29.09.2016

Prof. Jean-Yves Meuwly

Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

E-Mail: [jean-yves.meuwly@chuv.ch](mailto:jean-yves.meuwly@chuv.ch)

GYNÄKOLOGIE & GEBURTSHILFE | ONKOLOGIE

Durch die Einführung des Mammografie-Screenings zur Früherkennung von Brustkrebs ist die Zahl der diagnostizierten duktales Carcinomata in situ (DCIS) gestiegen. Meist manifestieren diese sich als Mikroverkalkungen, doch nicht jede Verkalkung ist ein DCIS. Weiterführende Untersuchungen sind daher notwendig. Bildgebende Verfahren leisten dabei einen wertvollen Beitrag.

---

## Key Points

**Die Behandlung von DCIS, die mittels Screening festgestellt wurden, ermöglicht eine Senkung der Anzahl invasiver Folgekarzinome.**

**Mikroverkalkungen sollten niemals als Befund der Diagnosekategorie BIRADS 3 beurteilt werden.**

**Mamma-MRT ermöglicht keinen Nachweis der Gutartigkeit eines Mikrokalkherdes.**

Die Inzidenz des duktales Carcinoma in situ (DCIS) hat in den Vereinigten Staaten zwischen 1973 und Ende der 1990er-Jahre um ein Siebenfaches zugenommen.<sup>1</sup> Von da an ist diese Inzidenz leicht zurückgegangen. Dieselbe Entwicklung ist auch in anderen westlichen Ländern wie der Schweiz zu beobachten.<sup>2</sup> Dieser fast epidemische Anstieg steht ganz klar in Zusammenhang mit der allgemeinen Einführung von Mammografie-Screeningprogrammen zur Früherkennung von Brustkrebs.<sup>3</sup>

Vor Aufkommen der Mammografie wurde das DCIS selten allein diagnostiziert. Häufig erfolgte die Entdeckung zusammen mit einem klinisch eindeutigen Karzinom. DCIS war dabei jedoch deutlich weniger häufig alleinige Ursache für eine symptomatische Raumforderung. Zurzeit entspricht DCIS 20–25% der neuen Krebsfälle in den USA mit einem Anteil von 17–34% der mammografisch aufgedeckten Krebsbefunde.<sup>4, 5</sup> In den Screeningprogrammen der Westschweiz macht DCIS 16–17% der entdeckten Krebsfälle aus.

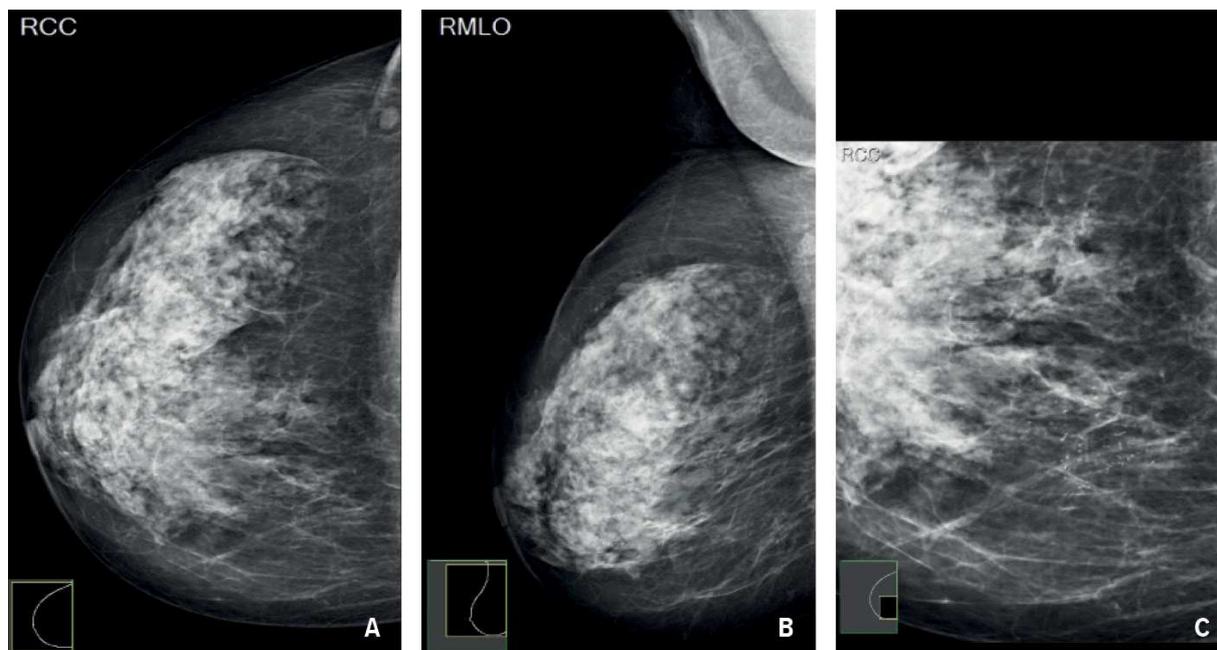
Der Entwicklungsverlauf von DCIS wird aktuell noch wenig verstanden. Die Risikofaktoren in Zusammenhang mit der Entstehung eines DCIS sind die gleichen wie diejenigen des

invasiven Karzinoms. Die Risiken einer Überbehandlung von tumoralen Läsionen, deren Entwicklungspotenzial ungewiss ist,<sup>6</sup> sind noch Gegenstand heftiger Polemiken. Jedoch zeigt eine neuere Studie des britischen National Health Service Breast Screening Program (NHSBSP), dass ein direkter Zusammenhang besteht zwischen der Anzahl mittels Screening aufgedeckter DCIS und dem Rückgang der Folgeerkrankungen an invasivem Krebs.<sup>7</sup> Gemäss dieser Studie verhindern 3 mittels Screening aufgedeckte und behandelte DCIS die Entstehung von 1 invasiven Karzinom in den 3 Jahren danach. Die Studie erfasste über 5 Millionen Frauen während 4 Jahren.

## DCIS hauptsächlich durch Mammografie entdeckt

Das DCIS tritt meistens asymptomatisch auf und wird daher durch Mammografie entdeckt (81–85% der DCIS werden mit diesem Verfahren diagnostiziert).<sup>8</sup> Ein geringer Anteil der DCIS manifestiert sich in Form einer Massebildung und wird bei Untersuchungen eines palpablen Knotens diagnostiziert. Ein weiterer, äusserst kleiner Anteil wird zudem bei MRT-Untersuchungen bei Frauen mit hohem Risiko festgestellt.

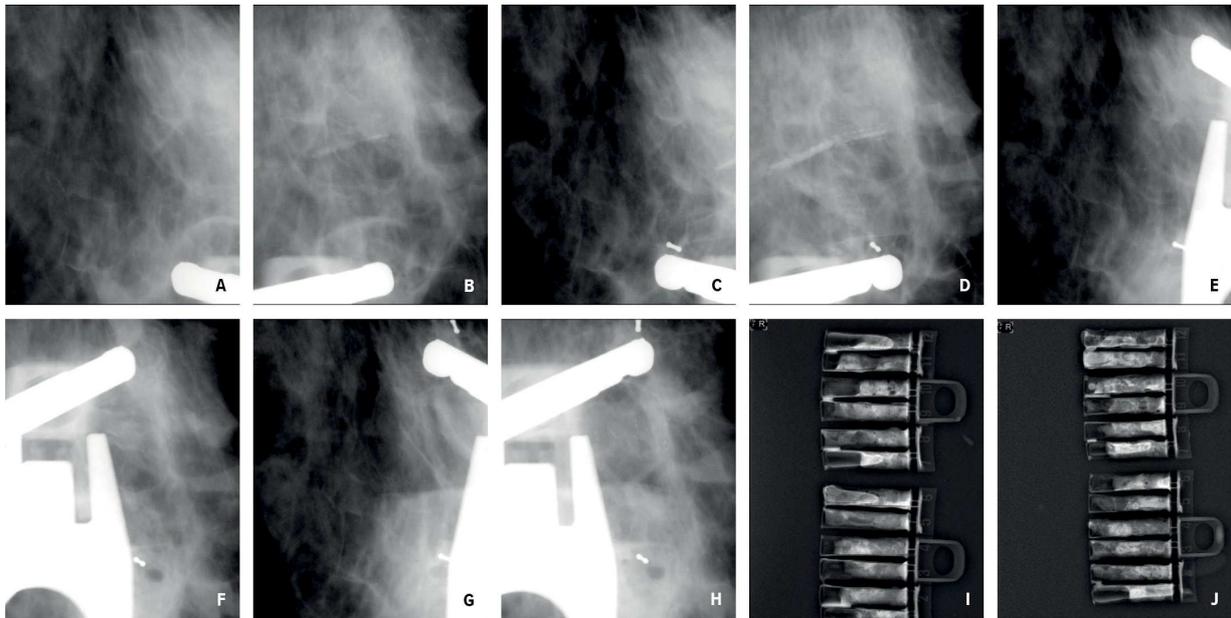
Bei der Mammografie manifestiert sich das DCIS in 70% der Fälle in Form von Mikroverkalkungen und bei 30% in Form von Herden oder Asymmetrien der Dichte (unregelmässige Verschattungen nur auf einer mammografischen Aufnahme sichtbar).<sup>9</sup> Die Analyse der Mikroverkalkungen mittels Mammografie ist schwierig (Abb. 1). Der Radiologe muss sowohl ihre Morphologie als auch ihre Verteilung bewerten. Anhand dieser Analyse sollte festgelegt werden können, ob die Mikroverkalkungen typisch benigne sind oder aber ob ihre Morphologie bzw. ihre Verbreitung suspekt ist. Die verteilten Mikroverkalkungen sind typischerweise gutartig, wohingegen Mikroverkalkungen, die segmentartig verteilt sind, klar auf eine hohe DCIS-Wahrscheinlichkeit hinweisen. Es deuten auch feine, lineare und verästelte Mikroverkalkungen eher auf das Vorliegen eines DCIS hin als grober, heterogener Mikrokalk. In jedem Fall ist die Wahrscheinlichkeit von Malignität bei Vorliegen von suspektem Mikrokalk höher als 10%.<sup>10</sup> Diese Mikroverkalkungen fallen daher alle unter die BIRADS-Kategorie 4 und müssen einer Biopsie unterzogen werden.



**Abb. 1:** Screening-Mammografie: kraniokaudale (A) und mediolateral oblique (B) Aufnahme der rechten Brust, die feine, lineare und verästelte, segmentartige Mikroverkalkungen des inneren unteren Quadranten der Brust zeigt. C: Vergrößerung der kraniokaudalen Aufnahme

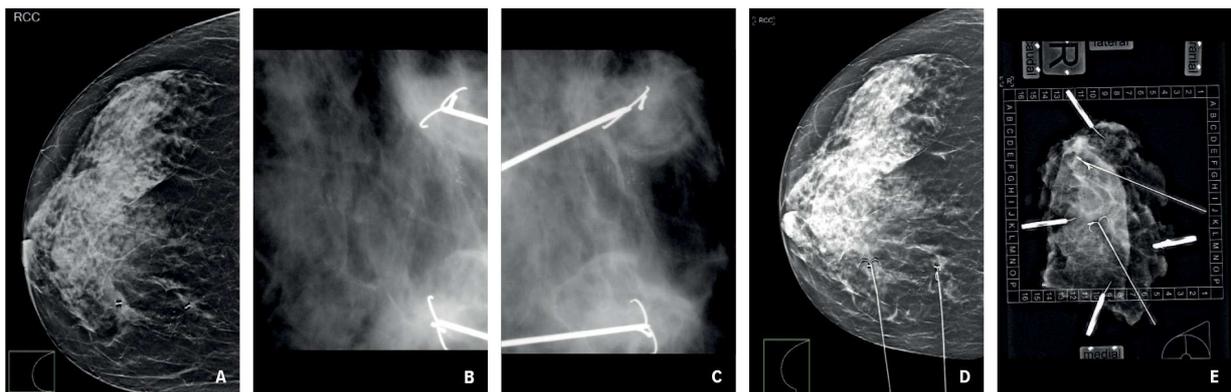
## Erleichterte Probenentnahme mittels Vakuumbiopsie

Die Mikroverkalkungen, deren Morphologie und Verteilung am verdächtigsten sind, entsprechen jedoch nicht in allen Fällen einem DCIS.<sup>11</sup> Es kann sich auch einfach um eine Hyperplasie handeln, dies ist keineswegs atypisch. Zur Beurteilung des Gewebes mit Mikrokalk war es lange Zeit notwendig, chirurgische Biopsien vorzunehmen, nachdem die Kalzifikationen mühsam mittels wiederholter Mammografieaufnahmen lokalisiert worden waren.<sup>12</sup> Zur Vermeidung dieser chirurgischen Biopsien wurden Ende der 1990er-Jahre Techniken wie die gestützte Vakuumbiopsie (VABB) entwickelt.<sup>13</sup> Diese Verfahren ermöglichen die Entnahme von beachtlichem Gewebevolumen (1–3g) durch eine kleine Hautinzision. Mehrere VABB-Systeme sind auf dem Markt erhältlich. Sie funktionieren alle nach demselben Prinzip: Eine doppelt gefensterte Hohlnadel wird in den Befundherd eingeführt. Das Gewebe wird mittels gestützten Vakuumsogs an einem der Fenster in einen Hohlraum der Nadel befördert. Dieses Gewebestück wird durch einen mobilen Teil der Nadel abgetrennt und anschliessend durch weiteren Sog via Hauptfenster zum hinteren Nadelende transportiert. Danach wird die Nadel leicht gedreht, um den Vorgang unmittelbar daneben zu wiederholen. Im Allgemeinen wird die Nadel um 360° gedreht, um Proben aus dem gesamten Befundherd zu entnehmen. Am Ende des Vorgangs muss sich der Operierende vergewissern, dass die anvisierten Mikroverkalkungen entfernt wurden und sich in den Proben befinden. Er macht also eine Röntgenaufnahme von den Gewebefragmenten, um die gesuchten Mikroverkalkungen zu lokalisieren (Abb. 2). Der gesamte Eingriff erfolgt ambulant, unter Lokalanästhesie. Er dauert 30 bis 60 Minuten, je nach verwendetem System und je nach Ort des Befundherds. Am Ende des Vorgangs, bevor die Nadel herausgezogen wird, muss in der Biopsiehöhle eine Clipmarkierung angebracht werden, damit die Stelle des Mikrokalkherdes (potenziell gänzlich entfernt) wieder aufgefunden werden kann, um gegebenenfalls eine Tumorektomie vornehmen zu können (Abb. 3).<sup>14</sup>



**Abb. 2:** Vakuumgestützte Makrobiopsie (VABB) des Mikrokalks des inneren unteren Quadranten der rechten Brust. **A bis F:** Positionierung von zwei VABB-Nadeln an den äussersten Rändern des Mikrokalkherdes, um dessen Ausdehnung genau zu bestimmen. **G und H:** Am Ende des Vorgangs wird an jeder Entnahmestelle der Biopsie ein Clip angebracht. **I und J:** Von den entnommenen Proben wird ein Bild gemacht, um das Vorliegen der anvisierten Mikroverkalkungen in diesen Proben nachzuweisen

Zur Steuerung der VABB-Nadel bei der Einführung braucht es ein System, das die Mikroverkalkungen orten und ihre Position im Raum berechnen kann. Dies kann ein stereotaktisches System sein, bei dem zwei Aufnahmen von +15° und -15° für die Berechnung verwendet werden, oder Tomosynthesesysteme, mit welchen die anvisierte Stelle bei der dreidimensionalen Rekonstruktion der Brust unmittelbar wiedergefunden wird. Die VABB-Technik weist eine hervorragende Sensitivität (98,7–100%) sowie eine sehr hohe Spezifität (79,4–83,7%) auf.<sup>15, 16</sup> Diese Spezifität von ungefähr 80% ist zurückzuführen auf nicht vorliegende Malignität bei chirurgischen Biopsien, die nach Feststellung von Läsionen mit hohem Risiko (B3) bei der Makrobiopsie gemacht wurden (Falsch-positiv-Fehler). Die VABB hat vor allem einen negativen Vorhersagewert von 100%, welcher ermöglicht, Malignität gänzlich auszuschliessen, wenn die Biopsie negativ ist.



**Abb. 3:** Präoperative Lokalisierung. **A:** Eine kраниokaudale Aufnahme der rechten Brust ermöglicht, die Clips wieder zu orten. **B und C:** An jedem der Clips, die die äusseren Ränder des DCIS markieren, wird ein Haken angebracht. **D:** Die exakte Platzierung der Haken wird mittels Mammografie kontrolliert. **E:** Die Radiografie des operierten Stücks zeigt die Exzision des gesamten Areals der Mikroverkalkungen. Die histologische Untersuchung des Objekts ergibt ein ausgedehntes DCIS ohne invasiven Karzinomherd. Die Ränder sind gesund

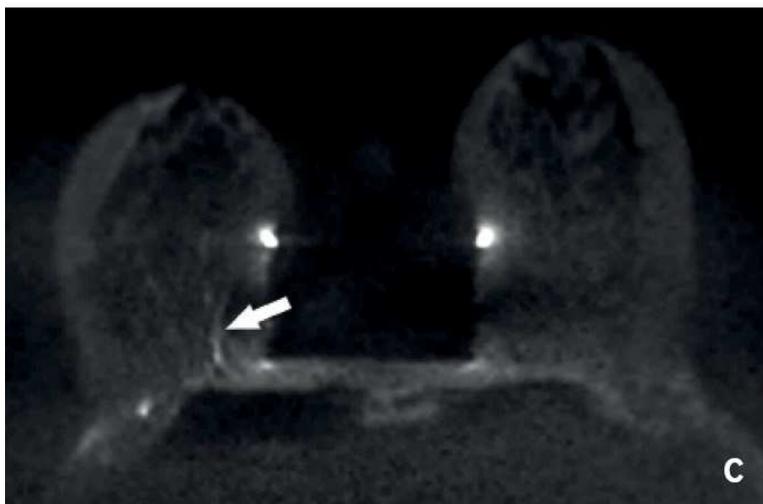
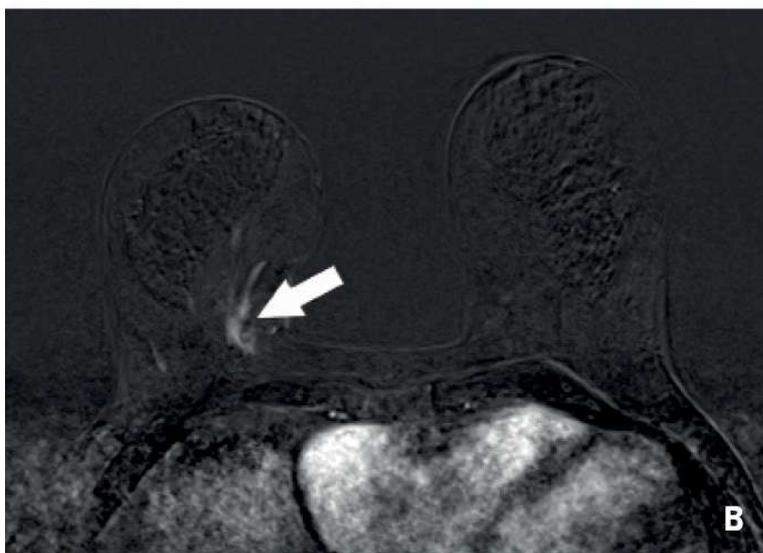
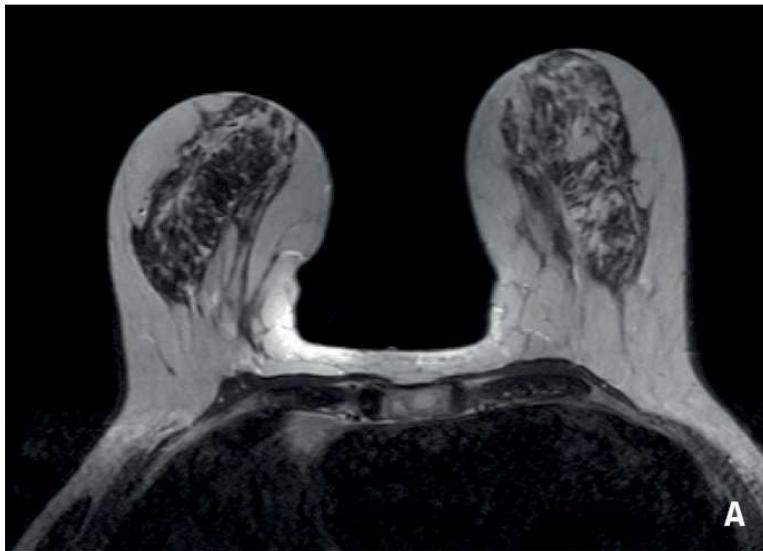
## Rolle von Ultraschall und Mamma-MRT

Das Aufkommen und die Verbreitung von Mammografie haben also zu einer massiven Zunahme der Entdeckung von Mikroverkalkungen geführt. Ungefähr 60% davon entsprechen benignen Veränderungen, 5% einem invasiven Karzinom und 20% einem DCIS. Die restlichen Fälle umfassen die Läsionen mit ungewissem malignem Potenzial (B3).<sup>17, 18</sup> Die gleichzeitige Entwicklung der VABB-Techniken und der radiologischen Steuerung hat dazu geführt, dass mittlerweile mit minimal invasivem ambulanten Eingriff unterschieden werden kann zwischen Mikroverkalkungen, die keine Nachsorge erfordern, und denjenigen, welche eine chirurgische oder onkologische Behandlung notwendig machen.

Im Allgemeinen ist das DCIS echografisch nicht sichtbar. Meistens wird es zusammen mit invasivem Karzinom mittels Ultraschall festgestellt.<sup>19</sup> In wenigen Ausnahmen, bei Verhärtung der Brust, können ein Verschluss und eine Weitung der Milchgänge festgestellt werden. In diesen geweiteten Milchgängen sind dann allgemein Mikroverkalkungen sichtbar. Sie erscheinen in Form von echogenen Punkten. Dennoch kann Echografie im Gegensatz zu Mammografie diese Mikroverkalkungen nicht charakterisieren. Ungeachtet der Feinheit ihrer Morphologie ergeben sie in der echografischen Darstellung das gleiche Bild.

Mit Mamma-MRT können DCIS-Herde mit einer Sensitivität von 80–85% aufgedeckt werden.<sup>20, 21</sup> Diese Untersuchung erfolgt nicht primär mit dem Ziel, DCIS aufzudecken. Bei der Beurteilung der Ausdehnung eines bekannten invasiven Karzinoms kommt es aber nicht selten vor, dass Anzeichen eines DCIS via MRT festgestellt werden. Dabei handelt es sich um intensive, frühe Kontrastaufnahmen, linear oder segmentartig, in Richtung Brustwarze.<sup>22</sup> Das DCIS ist allgemein nicht sichtbar auf den Sequenzen ohne Injektion. Neue DWI-Sequenzen mit hohen b-Faktoren ( $b \geq 1500 \text{ s/mm}^2$ ) wurden unlängst zur Diagnose von DCIS eingesetzt, mit vielversprechenden Resultaten bezüglich der Unterscheidung zwischen Läsionen mit hohem Risiko und Läsionen mit geringem Risiko (Abb. 4).<sup>23</sup>

Bei Feststellung von Mikroverkalkungen mittels Mammografie ist Mamma-MRT leider kein effizientes Instrument zur Beurteilung, ob diese maligne sind oder nicht.<sup>24</sup> MRT hat bei wulstigen Läsionen wie Massenbildung, Strukturverzerrungen oder fokalen Asymmetrien der Dichte einen negativen Prädiktionswert von 100%, welcher ermöglicht, Krebs mit Sicherheit auszuschliessen. Dieser negative Prädiktionswert sinkt auf 76–97% bei Mikrokalk ohne Gewebeveränderungen. Bei Mikroverkalkungen, die via Mammografie sichtbar sind und ohne Gewebeveränderung auftreten, ist es daher wichtig, dass eine VABB durchgeführt wird. Mit MRT kann die Frage, ob Mikroverkalkungen benigne sind oder nicht, keinesfalls geklärt werden. Auch radiologische Folgeuntersuchungen geben keine Antwort auf diese Frage. Die Wahrscheinlichkeit der Malignität von suspekten Mikroverkalkungen ist zu hoch (BIRADS 4), um sich auf ihre Beobachtung zu beschränken.<sup>10</sup> Ferner ist die Tatsache, dass sich Mikrokalk über 6, 12 oder gar 24 Monate nicht weiterentwickelt, kein Beweis für seine Gutartigkeit.<sup>25</sup>



**Abb. 4:** Mamma-MRT der gleichen Patientin.  
**A:** Keine Strukturverzerrung auf dem inneren unteren Quadranten der rechten Brust sichtbar auf den morphologischen Sequenzen. **B:** In diesem Fall gab es eine kleinere Kontrastver-

stärkung des Segments dieses Quadranten (Pfeil). **C**: Die DWI-Sequenz zeigt klar das Vorliegen von abnormem Gewebe in Form einer Signalanhebung (Pfeil)

## Zusammenfassung

Die Verbreitung der mammografischen Untersuchungen hat zu einem nahezu epidemischen Anstieg der Zahl der DCIS-Fälle geführt. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen der Anzahl mittels Screening aufgedeckter DCIS und dem Auftreten von invasiven Karzinomen in den Folgejahren. Mikroverkalkungen entsprechen mit mehr als 60%iger Wahrscheinlichkeit nicht malignen Läsionen. Sie entarten jedoch in circa 5% der Fälle in invasive Karzinome und entsprechen in 20% der Fälle DCIS. Sie müssen daher aktiv bestimmt werden. Eine einfache Überwachung ist unzureichend. Auch MRT ermöglicht keine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Mikroverkalkungen. Eine VABB muss deshalb bei der Entdeckung von suspekten Mikroverkalkungen mittels Mammografie zwingend vorgenommen werden.

### Literatur:

**1** NIH State-of-the Science Conference Statement on Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) 2009 **2** Bouchardy C et al: Le Cancer en Suisse: Etat et évolution 1983-2007. In: Office Fédéral de la Statistique (OFS) NifCEaRN, (RSCE) RSdcdle, editors. Neuchâtel: Office Fédéral de la Statistiqu 2011: 40-3 **3** Gangnon RE et al: The contribution of mammography screening to breast cancer incidence trends in the United States: an updated age-period-cohort model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 905-12 **4** Kerlikowske K et al: Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993; 270: 2444-50 **5** White E et al: Evaluation of the increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1546-52 **6** Page DL et al: Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982; 49: 751-8 **7** Duffy SW et al: Screen detection of ductal carcinoma in situ and subsequent incidence of invasive interval breast cancers: a retrospective population-based study. *Lancet Oncology* 2016; 17: 109-14 **8** Kerlikowske K: Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010; 2010: 139-41 **9** Helvie M (ed.): *Imaging analysis: Mammography*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010 **10** D'Orsi C et al: *ACR-BIRADS Atlas, breast imaging reporting and data system*. Radiology ACo (ed). Reston, VA, 2013 **11** Hofvind S et al: Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol* 2011; 52: 481-7 **12** Hall FM et al: Development of wire localization for occult breast lesions: Boston remembrances. *Radiology* 2013; 268: 622-7 **13** Burbank F, Parker SH: Stereotactic core breast biopsy a replacement for surgical breast biopsy. *Surg Technol Int* 1993; 2: 179-86 **14** O'Flynn EA et al: Image-guided breast biopsy: state-of-the-art. *Clin Radiol* 2010; 65: 259-70 **15** Mariscotti G et al: Mammotome (®) and EnCor (®): comparison of two systems for stereotactic vacuum-assisted core biopsy in the characterisation of suspicious mammographic microcalcifications alone. *Radiol Med* 2015; 120: 369-76 **16** Wang J et al: Use of Bayesian modeling to estimate the sensitivity of stereotactic directional vacuum-assisted breast biopsy when the gold standard is incomplete. *Acad Radiol* 2009; 16: 1316-22 **17** Schweler D: Annual statistics of all VAB in Switzerland 2016. Available from:

<https://www.mibb.ch/mibb-data-evaluation/> (<https://www.mibb.ch/mibb-data-evaluation/>) **18** Saladin C et al: Lesions with unclear malignant potential (B3) after minimally invasive breast biopsy: evaluation of vacuum biopsies performed in Switzerland and recommended further management. *Acta Radiol* 2016; 57: 815-21 **19** Londero V et al: Role of ultrasound and sonographically guided core biopsy in the diagnostic evaluation of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Radiol Med* 2007; 112: 863-76 **20** Allen LR et al: Is there a role for MRI in the preoperative assessment of patients with DCIS? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2395-400 **21** Kuhl CK et al: MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370: 485-92 **22** Jansen SA et al: Pure ductal carcinoma in situ: kinetic and morphologic MR characteristics compared with mammographic appearance and nuclear grade. *Radiology* 2007; 245: 684-91 **23** Rahbar H et al: Can MRI biomarkers at 3 T identify low-risk ductal carcinoma in situ? *Clin Imaging* 2016; 40: 125-9 **24** Dorrius MD et al: Breast magnetic resonance imaging as a problem-solving modality in mammographic BI-RADS 3 lesions. *Cancer Imaging* 2010; 10 Spec no A: S54-8 **25** Lev-Toaff AS et al: Stability of malignant breast microcalcifications. *Radiology* 1994; 192: 153-6