

Diplomarbeit

**Minimalinvasive Therapieformen bei Mammatumoren
Ein Review der aktuellen Literatur**

eingereicht von

Gisela Sponner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Dr. Gabriel Adelsmayr

und

Prof. Dr. Michael Fuchsjäger

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.12.2017

Gisela Sponner eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich bei meinen Eltern, meiner Familie und meinem Freund Julian für die jahrelange Unterstützung bedanken. Außerdem geht ein großes Danke an meine Freundin Lisa für das Korrekturlesen der Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt auch meinen Diplomarbeitbetreuern Prof. Dr. Michael Fuchsjäger und vor allem Dr. Gabriel Adelsmayr, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zusammenfassung

Hintergrund:

In den westlichen Ländern ist Brustkrebs der häufigste bösartige Tumor der Frau. Durch Screening-Programme werden Mammakarzinome immer früher entdeckt. Die Therapie wird dementsprechend weniger aggressiv und geht tendenziell von der Mastektomie weg zu brusterhaltender Therapie. In diesen Trend passen auch die minimalinvasiven Therapieformen, die derzeit erprobt werden. Diese Arbeit soll einen Überblick über die aktuelle Studienlage der minimalinvasiven Therapien geben und bearbeiten ob und unter welchen Umständen diese eine relevante Therapieoption zur etablierten Therapie darstellen.

Methoden:

Es wurde eine systematische Literatursuche auf PubMed zu den minimalinvasiven Therapien von Brustkrebs durchgeführt. Die Einschlusskriterien erfüllenden Studien wurden zusammengefasst und die Ergebnisse miteinander und mit aktuellen Ergebnissen der Standardtherapien verglichen.

Ergebnisse:

Es wurden knapp 100 Studien herangezogen und unter anderem auf Komplikationen, vollständige Ablationsrate und Dauer der Behandlung untersucht. Die meiste Erfahrung gibt es bisher mit Cryotherapie und Radiofrequenzablation. Hierbei wurde die vollständige Ablation bei ca. 79% mit Cryotherapie und 86% mit Radiofrequenzablation erreicht. Die häufigsten Komplikationen waren Verbrennungen der Haut und des Musculus pectoralis major. Durch neuere Sonden und Elektroden sowie guten Hautschutz konnten diese Komplikationen reduziert werden. Bei allen Wärme-induzierten Ablationsformen kam es häufiger zu Schmerzen während der Behandlung als bei Cryotherapie. Die Dauer betrug bei Cryotherapie, Radiofrequenzablation, Mikrowelle und Laser um die 30 Minuten, bei hochfokussiertem Ultraschall ca. zwei Stunden.

Conclusio:

Minimalinvasive Therapien sind bei ausgewählten Patientinnen eine vielversprechende Therapieoption. Bis sie tatsächlich als Alternative zur etablierten Therapie angeboten werden können, müssen Bildgebungsmöglichkeiten gefunden werden, welche die histologische Resektionsrandanalyse mit zufriedenstellenden Ergebnissen ersetzen können und weitere, große, randomisierte Studien mit Langzeit-Follow-up folgen.

Abstract

Background:

In western countries breast cancer is the most common malignant disease in women. As a result of screening programs breast carcinomas are detected in earlier stages and less aggressive, breast conserving therapy becoming more important than mastectomy. This study aims to give an overview of the new emerging minimally invasive therapy options and to discuss under which circumstances they might be a valuable alternative to the standard-of-care treatment.

Methods:

A systematic PubMed search was performed. Clinical results such as total ablation rate, complications and duration of the methods were analyzed and compared among each other and with recent results of the standard-of-care treatment.

Results:

Nearly 100 studies were retrieved. The most experience had been made with cryotherapy and radiofrequency ablation with total ablation rates of 79% and 86%, respectively. The most common complications were skin and muscle burns. With newer equipment and thorough skin protection management these complications were reduced. Patients treated with heat-induced ablation methods experienced more pain during treatment than those treated with cryoablation. The duration of the treatment was about 30 minutes with cryotherapy, radiofrequency ablation, laser and microwave ablation, whereas high focused ultrasound took about two hours.

Conclusion:

Minimally invasive ablation methods are a promising therapy option in well selected patients. To be an actual alternative to the standard-of-care treatment imaging modalities that are able to replace the histological margin analyses with acceptable results are needed. Furthermore, large randomized clinical trials with long-term follow-up have to be conducted.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie der weiblichen Brust	1
1.2 Gutartige Neubildungen der Mamma	2
1.2.1 Fibrozystische Veränderungen	3
1.2.2 Intraduktales Papillom.....	4
1.2.3 Fibroadenom.....	4
1.3 Bösartige Neubildungen der Mamma	5
1.3.1 Carcinoma in situ.....	6
1.3.2 Morbus Paget der Mamille	8
1.3.3 Invasives Mammakarzinom.....	8
1.3.3.1 Lokalisation und Metastasierung	9
1.3.3.2 Klassifizierung	9
1.3.3.3 Prognosefaktoren	10
1.3.3.4 Therapie	11
1.4 Diagnostik der Mammaläsionen	17
1.4.1 Inspektion und Palpation	17
1.4.2 Bildgebung	18
1.4.2.1 Mammographie	18
1.4.2.2 Mammasonographie.....	20
1.4.2.3 Magnetresonanzmammographie	20
1.4.2.4 Histologische Abklärung	21
1.5 Prävention und Früherkennung.....	22
1.5.1 Brustkrebs-Screening in Österreich.....	23
1.6 Aktuelle Studienlage der etablierten nicht-minimal-invasiven Therapiemöglichkeiten	24

1.6.1	Mastektomie, Brusterhaltende Operation, Radiatio	24
1.6.2	Chemo-, Hormon- und Antikörpertherapie	27
2	Methoden.....	30
2.1	Fragestellung.....	30
2.2	Literaturrecherche	30
3	Cryotherapie	32
3.1	Allgemeines	32
3.1.1	Geschichte und Entwicklung.....	32
3.1.2	Technik und Funktionsweise	32
3.1.3	Cryoimmunologie.....	34
3.2	Cryotherapie bei Fibroadenomen.....	35
3.3	Cryotherapie mit kurativem Ansatz bei Brustkrebs.....	40
3.3.1	Cryotherapie bei frühem Brustkrebs (≤ 2 cm).....	40
3.3.2	Cryotherapie bei Brustkrebs über 2 cm	45
3.3.3	Cryotherapie von lokalem Morbus Paget	47
3.4	Cryotherapie im palliativen Setting	47
4	Radiofrequenzablation	50
4.1	Allgemeines	50
4.2	Radiofrequenzablation bei Mammakarzinomen bis 2 cm	51
4.2.1	Mit stern-oder schirmchenförmigen Elektroden.....	51
4.2.2	Mit einfacher Elektrode	54
4.3	Radiofrequenzablation bei Mammakarzinomen über 2 cm	59
4.3.1	Mit einfacher Elektrode	59
4.3.2	Mit stern-oder schirmchenförmigen Elektroden.....	61
4.4	Radiofrequenzablation nach Tumorresektion	65
5	Mikrowellenablation	67
5.1	Mikrowellenablation beim Mammakarzinom	67
6	Laserablation	70
6.1	Laserablation bei Mammakarzinomen bis 3 cm	70
6.2	Laserablation bei Mammakarzinomen über 3 cm.....	72
6.3	Laserablation in Mammakarzinomrezidiven	74
7	Hochfokussierte Ultraschallablation	75
7.1	Hochfokussierte Ultraschallablation (HFU) bei Mammakarzinomen bis 3 cm....	75

7.2	Hochfokussierte Ultraschallablation (HFU) bei Mammakarzinomen über 3 cm .	77
8	Diskussion	81
8.1	Vergleich der minimalinvasiven Methoden.....	81
8.1.1	Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode	81
8.1.2	Ideales Patientinnenkollektiv und Voraussetzungen.....	83
8.2	Nicht-minimal invasiv vs. minimal invasiv	84
9	Conclusio.....	85
	Quellenverzeichnis	86

Glossar und Abkürzungen

CT	Computertomographie
DCIS	duktales Carcinoma in situ
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstretique
HFU	Hochfokussierter Ultraschall
lat.	Lateinisch
LK	Lymphknoten
MRT	Magnetresonanztomographie
UICC	Union internationale contre le cancer

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Struktur und Terminologie der Mamma (5)	2
Abbildung 2: TNM inkl. Stadien nach UICC und FIGO (23).....	10
Tabelle 1: Ergebnisse der minimalinvasiven Methoden.....	81

1 Einleitung

In westlichen Ländern ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau und im Alter zwischen 35 und 55 Jahren die führende Todesursache (1). Durch Screening-Programme und Weiterentwicklung der Bildgebung wurde die Mortalität reduziert und die durchschnittliche Größe der entdeckten Tumoren auf einen Zentimeter reduziert. Die Aggressivität der Behandlung nimmt ab, so rückt die brusterhaltende Operation mit Radiatio in den Vordergrund, eine Mastektomie ist nur mehr bei speziellen Indikationen notwendig und durch Sentinel-Lymphknoten-Biopsie reduziert sich die Notwendigkeit der Axilladissektion (2). Minimal invasive Therapieformen, wie Cryotherapie, Radiofrequenz-, Mikrowellen-, Laser- und hochfokussierte Ultraschallablation (HFU) könnten ein weiterer Schritt in diesem Trend sein.

1.1 Anatomie der weiblichen Brust

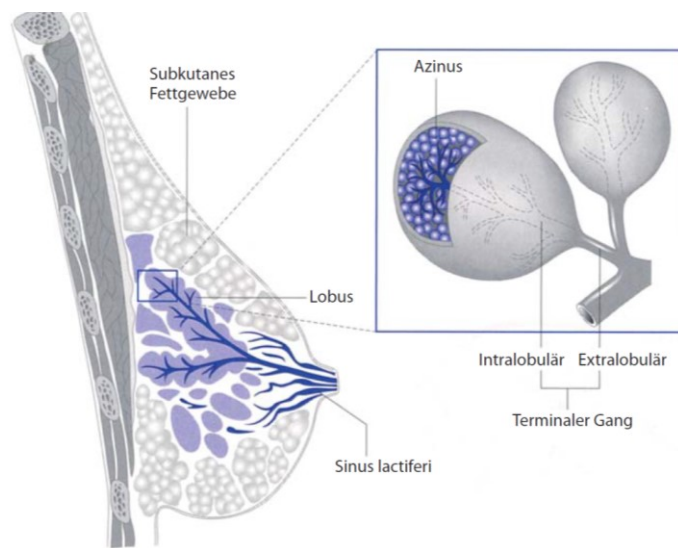
Die Brustdrüse entsteht aus dem nicht zurückgebildeten Rest der epithelialen Milchleiste und differenziert sich zur Milchdrüsenknopse. Aus dieser sprießen die Milchgänge aus (3,4).

Die Brust besteht aus Stroma und epithelialen Anteilen. Sie reicht von der dritten bis zur sechsten Rippe, vom Brustbein bis zur vorderen Axillarlinie und ist leicht auf der Fascia pectoralis verschiebbar. Die Cooper-Ligamente stützen das Drüsengewebe und verlaufen, in Haut und Muskulatur verankert, senkrecht zur Thoraxwand. Neben der Fascia pectoralis tragen auch die Faszie des Musculus serratus lateralis und die Subkutanfaszie zur Begrenzung des Drüsenkörpers bei (4).

Die Brustdrüse besteht aus etwa 15 bis 20 verzweigten tubuloalveolären, von lockerem, zellreichem Bindegewebe umhüllten Einzeldrüsen oder Lobi, die einzeln in die Brustwarze münden. Die benachbarten Drüsen sind durch straffes, septenartiges Bindegewebe voneinander getrennt. Im Bindegewebskörper ist Fettgewebe eingelagert (5).

Jede Drüse besteht aus vielfach verzweigten Milchgängen (lat. Ductus lactiferi), die prämenstruell sprießen, ein Längenwachstum aufweisen können und somit zur Vergrößerung der Brust führen, ihre alveolären Endstücke aber erst in der Schwangerschaft ausbilden und weiters aus Milchsäckchen (lat. Sinus lactiferi), die in Höhe der Brustwarzenbasis liegen und sich bei der laktierenden Mamma von 1-2mm auf circa 8mm

aufweiten sowie dem Ausführungsgang (lat. Ductus lactiferus colligens) der in die



Brustwarze mündet (5).

Abbildung 1: Struktur und Terminologie der Mamma (5)

Die arterielle Versorgung wird hauptsächlich von der Arteria thoracica interna, der A. thoracica lateralis und der zweiten und dritten A. intercostalis übernommen (4). Der venöse Abfluss erfolgt durch die Vena thoracica interna (3). Der Lymphabfluss erfolgt anhand dreier Hauptabflusswege: über axillär verlaufen Lymphgefäße parallel zum Unterrand des Musculus pectoralis major; über parasternal führt der mediale Lymphabfluss entlang der Vena thoracica interna und steht in Verbindung zur Vena subclavia und dem kontralateralen Lymphsystem; die interpektorale Abflussbahn befindet sich zwischen den beiden Musculi pectoralis und mündet in die tiefen axillären oder infraklavikulären Lymphknoten (5).

1.2 Gutartige Neubildungen der Mamma

In der Brust findet sich Drüsengewebe mit lobulärem und duktalem Anteil, Fettgewebe und Bindegewebe. Aus jedem dieser Gewebe können abnorme Veränderungen entstehen (4). Die häufigsten proliferativen Läsionen sind Mischformen, wie das Fibroadenom und das Milchgangspapillom. Fibrome, Adenome und Lipome sind selten (5). Des Weiteren zählen die duktale Hyperplasie, die sklerosierende Adenose, das Adenomyoepitheliom, das Cystosarcoma phylloides und die radiäre Narbe zu den gutartigen proliferativen Mammaläsionen (6). Aber auch andere gutartige Veränderungen, wie Fibrose, Zysten und Fettnekrosen können sich in der Brust finden (4).

Brustdrüsenveränderungen sind bei 9 von 10 Frauen mikroskopisch nachweisbar und können teilweise ausgeprägte Symptome verursachen (4). Sie können mammographisch sichtbare Verkalkungen und Gewebsverdichtungen bilden oder palpatorisch auffällig werden, aber auch symptomlos sein und durch einen Zufallsbefund bei einer aus anderen Gründen durchgeführten Biopsie entdeckt werden. Benigne proliferative Mammaläsionen können das relative Risiko für ein Mammakarzinom um bis zu 4,5-fach erhöhen (6).

Im Folgenden wird auf fibrozystische Veränderungen, das Fibroadenom und das intraduktale Papillom näher eingegangen.

1.2.1 Fibrozystische Veränderungen

Fibrozystische Veränderungen sind sehr häufig und treten hauptsächlich im gebärfähigen Alter auf. Sie betreffen Binde- und Drüsengewebe der Brust. Oft machen sie sich durch typische Symptome bemerkbar, die zyklusabhängig sein können. Finden sich fibrozystische Veränderungen lokalisiert, muss ein Karzinom mittels Biopsie ausgeschlossen werden (4).

Fibrose: Die überwiegend bindegewebigen Fibroseareale sind als dicht, hart oder gummiartig tastbar. In der Mammographie sind sie nicht sicher vom Mammakarzinom abgrenzbar, allerdings sind sie durch lokale Kompression wegdrückbar und die Verdichtungen verflüchtigen sich. Die Fibrose muss nicht behandelt werden und ist nicht mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko verbunden (4).

Zysten: Zysten sind von Drüsenepithel ausgekleidete, flüssigkeitsgefüllte Hohlräume. Größere Zysten können als druckempfindliche, verschiebliche, runde, glatt begrenzte Knoten tastbar sein. Sowohl in der Mammographie als auch in der Mammasonographie sind sie gut darstellbar. Die Zyste kann punktiert und die Flüssigkeit aspiriert und zytologisch untersucht werden. Ist die Zyste nach der Aspiration noch tastbar bzw. hat sie sich wieder aufgefüllt, ist eine Biopsie angezeigt. Auch bei multiplen Zysten besteht kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko (4).

Epitheliale Hyperplasie: Bei der epithelialen Hyperplasie kommt es zur überschießenden Proliferation von duktalem und lobulärem Epithelzellen. Bei der einfachen Form ohne Atypien, ist das Mammakarzinomrisiko 1,5- bis 2-fach erhöht. Bei der atypischen Form mit Zellatypien ist es 4- bis 5-fach erhöht. Mit dem Nachweis einer atypischen duktalem

Hyperplasie wird eine von 10 Frauen im Laufe von 10 Jahren ein Mammakarzinom entwickeln (4).

Adenose/sklerosierende Adenose: Durch die Vermehrung der Drüsenläppchen kommt es zu einem größeren Anteil von Drüsenparenchym in Relation zum Bindegewebe. Bei der Sonderform der sklerosierenden Adenose bildet sich narbenähnliches Bindegewebe um die vergrößerten Lobuli. Bei größeren Areale von Adenose oder sklerosierender Adenose mit Kalzifikation kann sowohl der Tastbefund, also auch die Mammographie suspekt sein. Es ist daher eine Biopsie zum Karzinomausschluss indiziert. Das Risiko für ein Mammakarzinom ist 1,5- bis 2-fach leicht erhöht (4).

1.2.2 Intraduktales Papillom

Beim intraduktalen Papillom (Synonyme: Milchgangspapillom, papilläres Adenom) handelt es sich um eine intraduktale Proliferation von papillärem Aufbau. Man unterscheidet zentrale, im mamillären und submamillären Bereich vorkommende, von peripheren, in zystisch erweiterten Drüsenläppchen vorkommende Läsionen. Bei zentralen intraduktalen Papillomen kann es zu Mamillensekretion und bei Nekrosen zu blutigem Ausfluss aus der Mamille kommen (6).

Zur Diagnosefindung werden neben der Klinik, die Galaktographie und zytologische Abklärung eines Abstriches herangezogen. Als Therapie der Wahl gilt die chirurgische Exzision. Eine bösartige Veränderung eines primär benignen Papilloms ist sehr selten (5).

1.2.3 Fibroadenom

Das Fibroadenom ist ein Misch tumor aus Drüsen- und Bindegewebe. Es kommt gehäuft vor dem 30. Lebensjahr vor und ist der häufigste gutartige Tumor der Brust (6). Bei ca. 50% der Brustbiopsien handelt es sich um Fibroadenome, bei Frauen unter 20 Jahren sind es sogar 75% (7). Durch Östrogenrezeptoren ist das Wachstum östrogenabhängig und es kommt postmenopausal zur Regression mit Verkalkungen (5).

Fibroadenome präsentieren sich als glatt begrenzte, derbe, gut verschiebliche singuläre oder multiple Knoten (5), die auch mammographisch meist scharf begrenzt sind (6). Die Brustsonographie eignet sich gut für die Diagnose von Fibroadenomen, da sie auch eine

Unterscheidung von soliden und zystischen Läsionen ermöglicht. Es gibt aber Überschneidungen in den Kriterien für Mammakarzinome und Fibroadenome und ca. 25% der Fibroadenome zeigen eine unregelmäßige Begrenzung. Die Mammographie ist bei jungen Frauen weniger aussagekräftig und spielt deswegen für die Diagnosestellung eine untergeordnete Rolle (7). Zur Diagnosestellung wird eine Feinnadel- oder Core-needle-Biopsie durchgeführt (4).

In der Therapie gibt es zwei etablierte Möglichkeiten: die chirurgische Exzision oder das sogenannte „watchful waiting“. Die chirurgische Exzision wird bei Wachstumstendenz oder Brustkonturveränderung empfohlen (4). Greenberg et al. empfehlen eine unterschiedliche Herangehensweise bei Patientinnen über oder unter 30 Jahren. Für Patientinnen unter 30 Jahren empfehlen sie ein konservatives Management mit halbjährlichen Kontrollen bis zur vollständigen Regression. Ist das Fibroadenom bis zum 35. Lebensjahr nicht vollständig verschwunden, sollte es chirurgisch entfernt werden, ebenso bei Größenprogredienz oder positiver Familienanamnese für Brustkrebs. Patientinnen über 35 Jahre sollten ein Fibroadenom nach 12 Monaten entfernen lassen. Allerdings bevorzugen viele Patientinnen, selbst wenn ihnen ein konservatives Management angeboten wird, eine chirurgische Exzision (7). Eine neue Möglichkeit für Patientinnen, die kein konservatives Management wünschen, ist die Cryotherapie als minimal-invasive Therapiemöglichkeit (8-18).

1.3 Bösartige Neubildungen der Mamma

In den westlichen Ländern ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor der Frau. Für Frauen zwischen 35 und 55 Jahren ist es die führende Todesursache (1). In Österreich hat das Mammakarzinom mit 30% den größten Anteil an allen Krebserkrankungen der Frau und ist die häufigste Krebstodesursache. Die Inzidenz stieg seit 1983 von 56,4 auf 64,3 pro 100.000 im Jahr 2014 an. Die Sterblichkeit nahm hingegen von 25,7 auf 18,8 pro 100.000 ab (19). Die relative Fünfjahresüberlebensrate liegt bei ca. 73 % (20). Das mittlere Erkrankungsalter ist 63 Jahre (1), wobei der Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren liegt (20).

Eine Reihe von Risikofaktoren begünstigt das Auftreten von Mammakarzinomen. Darunter fallen unter anderem positive Familienanamnese, frühe Menarche und späte Menopause, Nulliparae und späte Erstgebärende, Adipositas, höheres Alter, Karzinom der kontralateralen Brust (19), Diabetes und Oligomenorrhö (20).

Zu den bösartigen Neubildungen der Mamma zählen die nicht-invasiven duktales und lobulären Neoplasien, der Morbus Paget der Mamille, das duktales und das lobuläre invasive Mammakarzinom. Sarkome und maligne Lymphome der Mamma werden auf Grund ihrer extremen Seltenheit (6) in dieser Arbeit nicht näher behandelt.

1.3.1 Carcinoma in situ

Das Carcinoma in situ ist eine nicht-invasive Vorläuferläsion des invasiven Mammakarzinoms. Die Proliferation der malignen Zellen innerhalb der duktales-lobulären Drüsenschläuche ist durch eine intakte Basalmembran von dem umgebenden Fett- und Bindegewebe abgegrenzt (6).

Lobuläre Neoplasie: Unter den Begriff der lobulären Neoplasie fällt sowohl das lobuläre Carcinoma in situ als auch die atypische lobuläre Hyperplasie. Es wird die klassische Form von der pleomorphen, der Siegelringzell- und der nekrotischen Variante unterschieden. Diese Unterscheidung ist für die Therapie relevant. Die lobuläre Neoplasie ist häufig weder palpatorisch noch radiologisch erkennbar und wird meist als Zufallsbefund bei Biopsien auf Grund von anderen auffälligen Läsionen entdeckt. Nicht immer ist sie mittels HE-Färbung klar vom duktales Carcinoma in situ zu unterscheiden. Immunhistochemisch kann man ein Fehlen von E-Cadherin bei der lobulären Neoplasie nachweisen (21).

Ca. 20% der Patientinnen mit nachgewiesenem lobulären Carcinoma in situ entwickeln innerhalb von 25 Jahren in der gleichen Brust ein invasives Mammakarzinom (6). Es überwiegen hierbei aber die invasiven duktales Karzinome. Nach der Diagnosestellung mittels Stanz- oder Vakuumsaugbiopsie ist ein weiteres Vorgehen interdisziplinär und auf das individuelle Risikoprofil der Patientin rücksichtnehmend zu besprechen (21). Es kann keine generelle Empfehlung hinsichtlich der Therapie gegeben werden. Ist die Läsion gut radiologisch kontrollierbar, kann unter regelmäßiger Kontrolle abgewartet werden. Bei Risikofaktoren oder bestehendem Karzinom ist eine ablativ Therapie zu erwägen (22). Auch pleomorphe, Siegelringzell- oder nekrotische Varianten sollten reseziert werden (21).

Duktales Neoplasie: Die duktales Neoplasie oder das duktales Carcinoma in situ besteht aus einer heterogenen Gruppe von Läsionen mit unterschiedlichem klinischen und morphologischen Erscheinungsbild, unterschiedlichen genetischen Veränderungen und biologischem Potential. Sie sind aber immer auf das Gangsystem und die Lobuli begrenzt

(21). Sie breiten sich segmental im Drüsenbaum aus und können über Kurzschlüsse auf angrenzende Segmente übergreifen (6). Durch das Mammographie-Screening stieg die Inzidenz in den letzten Jahren an. Häufig finden sich in der Mammographie suspekta Mikrokalzifikationen. Vor der Einführung des Screenings waren ca. 3-5% der neudiagnostizierten Karzinome duktales Carcinoma in situ, heutzutage sind es ca. 20-25% (21).

Die Zeitdauer für das Auftreten eines invasiven Karzinoms nach Diagnose des duktales Carcinoma in situ ist mit 4 bis 10 Jahren deutlich kürzer als bei lobulären Neoplasien und abhängig vom histologischen Typ. Häufigkeiten für das Auftreten invasiver Karzinome nach Diagnose eines duktales Carcinoma in situ werden mit 25-75% angegeben. Die Diagnose ist mittels Immunhistologie relativ zuverlässig. Durch lokale chirurgische Entfernung ist auf Grund des präinvasiven Charakters der Läsion eine vollständige Heilung zu erwarten. Allerdings können sich aus Residuen lokale Rezidive entwickeln, die in etwa 50% der Fälle bereits invasiv sind und somit die Heilungschance möglicherweise verringern. Es muss also von brusterhaltenden Operationen eine hohe Sicherheit der vollständigen Exzision verlangt werden, um Rezidive zu vermeiden. Um den Nachweis der Exzision der Läsion zu erbringen, wird das Präparat radiographisch untersucht, da sich hierbei die Mikrokalzifikationen darstellen lassen. Das Präparat wird auch pathologisch untersucht und eventuell sind gezielte Nachresektionen nötig. Erst ab einem Abstand von mehr als 10 mm gilt der Rand als sicher frei, da das duktales Carcinoma in situ sich in den Milchgängen ausbreitet und die histologischen Schnitte diesem Verlauf nicht exakt folgen (22). In bis zu 35% der Operationspräparate findet man ein invasives Karzinom. Je mehr Gewebe durch die Biopsie gewonnen wurde, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Diagnoseänderung. Bei Brusterhaltung wird nach der Operation des duktales Carcinoma in situ eine Radiotherapie eingesetzt (21).

Es gibt unterschiedliche Klassifikationen des duktales Carcinoma in situ (21). Die traditionelle Einteilung basiert auf dem histologischen Baumuster und unterteilt sich in Komedo-, kribiformen, mikropapillären, papillären und soliden Typ. Diese Einteilung ist aber in ihrer Beurteilung sehr variabel. Es liegen keine Daten zu einer Assoziation mit dem Verlauf der Läsion vor. Diese Einteilung ist daher nicht mehr zu empfehlen (21).

Die Bewertung unter Einbeziehung von Kerngrad und (Komedo-) Nekrosen hat die genaueste prognostische Aussagekraft und ist am besten reproduzierbar. Im Grading nach WHO 2003 werden diese Faktoren berücksichtigt. Es wird in low grade (G1), intermediate

grade (G2) und high grade (G3) unterteilt, wobei bei G1 kleine monomorphe Zellen mit uniformen Kernen, bei G3 hochgradige Zelltypen mit pleomorphen Kernen vorliegen (21).

Ein erhöhtes Rezidivrisiko findet sich bei Befall der Resektatränder, mammographisch verbliebenen Mikrokalzifikationen, größerer Ausdehnung, Alter unter 45 Jahren, hochgradigen Kernatypien und Komedonekrosen (21).

1.3.2 Morbus Paget der Mamille

Beim Morbus Paget besteht eine Tumordinfiltration der Mamillenepidermis mit Paget-Zellen (6). Fast immer findet sich ein high grade duktales Carcinoma in situ und in rund einem Drittel der Fälle ein invasives Karzinom. Es kommt zu einem nässenden Ekzem der Mamille. Bei rund 50-60% der betroffenen Frauen ist ein tastbarer Tumor unter der Mamille vorhanden (21). Die Ätiogenese ist nicht ganz klar, man geht aber heute von einer intradermalen Ausbreitung des duktales Carcinoma in situ in die Mamillenepidermis aus (6).

In der Histologie zeigen sich maligne, große, pleomorphe Adenokarzinomzellen. Im Zweifel kann mittels Immunhistochemie die Diagnosestellung erleichtert werden. Die Therapie richtet sich nach dem assoziierten Karzinom (21).

1.3.3 Invasives Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ist ein maligner, infiltrativ wachsender, epithelialer Tumor, der aus in situ Karzinomen entsteht. Er neigt sowohl zur lymphogenen als auch zur hämatogenen Metastasierung. Circa 30-40% der betroffenen Frauen sterben am Mammakarzinom (6).

Histopathologisch lassen sich eine Vielzahl unterschiedlicher invasiver Mammakarzinomtypen unterscheiden. Wobei rund 85% aller invasiven Karzinome vom Milchgang ausgehen und circa 15 % lobulären Ursprungs sind (5).

1.3.3.1 Lokalisation und Metastasierung

Die meisten Mammakarzinome entstehen einseitig im oberen äußeren Quadranten, wo der größte Teil des Drüsengewebes angesiedelt ist. Eine lymphogene und hämatogene Metastasierung entsteht oft früh (5). Die axillären Lymphknoten können in drei Etagen eingeteilt werden, wobei die erste Etage die untere Axilla betrifft, die zweite Etage die mittlere und die dritte Etage die obere Axilla. Der erste Lymphknoten, der im Abflussgebiet des Tumors liegt, wird als Sentinel- oder Wächterlymphknoten bezeichnet (6). Er ist für die Stadieneinteilung und Therapie von großer Bedeutung.

Am häufigsten metastasiert das Mammakarzinom in Knochen, Lunge und Leber. Bei einem Nachweis von Metastasen muss von einer systemischen Erkrankung ausgegangen werden und die Therapie dementsprechend systemisch wirksam sein. Außerdem müssen mögliche Komplikationen, vor allem der Knochenmetastasen, vorgebeugt werden (4). Diese Metastasen werden in osteolytisch und osteoplastisch unterschieden (5).

1.3.3.2 Klassifizierung

Die Klassifizierung der Mammakarzinome erfolgt durch das TNM-Schema. Wobei T die Ausbreitung des Primärtumors beschreibt, N die regionalen Lymphknoten (LK) und M etwaige Fernmetastasen (20).

TNM Klassifikation inklusive Stadienzuordnung nach UICC und FIGO

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0 (keine)	M0
I	T1mic	N0	M0
	T1a (1 – 5 mm)	N0	M0
	T1b (6 – 10 mm)	N0	M0
	T1c (11 – 20 mm)	N0	M0
IIA	T0, T1mic, T1	N1 (1-3 LK in der Axilla und/oder der ipsilateralen Mammaria-Interna-Region)	M0
	T2 (21-50 mm)	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3 (≥51 mm)	N0	M0
IIIA	T0, T1mic, T1, T2	N2 (4-9 LK in der Axilla)	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T4 (Infiltration der Brustwand und/oder der Haut, und/oder ipsilaterale Satellitenmetastasen und/oder inflammatorisches Mammakarzinom)	N0 – 2	M0
IIIC	alle T	N3 (≥10 LK n der Axilla und/oder Befall infra- oder supraclavikulärer LK)	M0
IV	alle T	alle N	M1 (Metastasen außerhalb der Brust und der benachbarten LK-Regionen)

Abbildung 2: TNM inkl. Stadien nach UICC und FIGO (23)

1.3.3.3 Prognosefaktoren

Prädiktive Faktoren können helfen, das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorherzusagen, Prognosefaktoren den Verlauf der Erkrankung. Die wichtigsten Prognosefaktoren werden im Folgenden kurz besprochen (6).

Tumortyp: die 10 Jahres-Überlebensrate beim invasiven lobulären Karzinom beträgt 35%, beim invasiven duktalem Karzinom 30%. Seltener Tumortypen wie medulläre, papilläre oder tubuläre haben mit 60-90% eine bessere Überlebensrate (6).

Ausbreitung/Staging: Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Fernmetastasen sind die entscheidenden Parameter. Bei negativen Lymphknoten beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 80%, bei mehr als vier befallenen Lymphknoten nur 20% (6).

Malignitätsgrad (Grading): Die Aggressivität wird durch den Atypiegrad bestimmt. Höhere Malignitätsgrade sind mit schlechter Prognose verbunden (6).

Lymph- und Blutgefäßeinbruch: Der Befall von Blut- oder Lymphgefäßen oder Mamillen- und/oder Hautbefall haben eine ungünstigere Prognose zur Folge (6).

Rezeptorstatus: Der Rezeptorstatus ist entscheidend für das Ansprechen einer Hormontherapie. Die Regressionsrate nach Hormontherapie bei rezeptorpositiven Mammakarzinomen liegt bei 70% (6).

Alter: Das Alter der Patientin bei Diagnosestellung ist sowohl ein Risiko- als auch ein Prognosefaktor. Frauen unter 35 oder über 75 Jahre haben eine signifikant schlechtere Prognose als Frauen zwischen 35 und 49 Jahren (4).

Proliferationsmarker: Das Ki-67-Antigen wurde als unabhängiger Prognosefaktor für das Überleben nachgewiesen. Bei erhöhter Ki-67 Expression besteht eine schlechtere Prognose (4).

1.3.3.4 Therapie

Im nachfolgenden Abschnitt werden die unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten zur Brustkrebsbehandlung, bestehend aus Operation, Radiatio, adjuvanter Chemotherapie, endokriner Therapie, neoadjuvanter Therapie und Antikörpertherapie, vorgestellt.

1.3.3.4.1 Operation

Die lokale Tumorkontrolle in Brust und Lymphabflusswegen gilt als primäres Ziel der operativen Therapie, die immer in ein multimodales Therapieschema eingebunden sein sollte. Durch die histopathologische Analyse des Präparats, deren Informationen bei der Festlegung eines adjuvanten Therapieplans wichtig sind, ergeben sich mit der Operation auch diagnostische Vorteile. Für die Lebensqualität ist die Wiederherstellung einer möglichst ästhetischen und sensitiven Brust sowie die Vermeidung von Morbidität durch die Entfernung der axillären Lymphknoten wichtig (21). Ziel der Operation ist immer die komplette Ausräumung des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern (R0) (1).

Die brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Bestrahlung ist der modifizierten radikalen Mastektomie bezüglich des Überlebens gleichwertig (21). Bei der modifizierten radikalen Mastektomie erfolgt die Entfernung des gesamten Drüsenkörpers inklusive der Faszie des Musculus pectoralis major und eine axilläre Dissektion. Der Musculus pectoralis major selbst wird aber bei der modifizierten radikalen Mastektomie, im Gegensatz zur Halsted-Methode, die mittlerweile obsolet ist, nicht entfernt. Ist der Muskel infiltriert, muss eine

extensivere Resektion durchgeführt werden (24). Es gibt Situationen, wo die modifizierte radikale Mastektomie der brusterhaltenden Operation vorzuziehen ist: bei diffusen, ausgedehnten Mikrokalzifikationen, Multizentrität, inkompletter Tumorentfernung auch nach Nachresektion, inflammatorischem Mammakarzinom, voraussichtlich nicht zufriedenstellendem Ergebnis bei Brusterhaltung, Kontraindikationen gegen Bestrahlung und Patientinnenwunsch. Bei der brusterhaltenden Therapie wird nur der Tumor, unter freien Resektionsrändern, entfernt. Histologisch freie Resektionsränder werden in der Literatur mit 1-2mm angegeben. Durch intraoperative Schnitttrandbeurteilung durch einen Pathologen kann eine Nachresektion sofort erfolgen (21).

Bei geplanter Boostbestrahlung wird eine Clipmarkierung nach der Operation zur effektiveren und genaueren Applikation des Boosts im Tumorbett empfohlen. Als Boost wird die Dosisaufsättigung des Tumorbetts bezeichnet, diese schließt einen Sicherheitssaum von 1 bis 2cm ein (21).

Zahlreiche adjuvante Therapieentscheidungen hängen mit dem Nodalstatus zusammen, daher gilt er als wichtiger Prognosefaktor. Bei einer Axilladissektion werden mindestens zehn Lymphknoten der Level I und II entnommen. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie hat dieses Verfahren aber mittlerweile Großteils ersetzt. Durch die Injektion eines Tracers wird der erste, den Tumor drainierende Lymphknoten detektiert, entfernt und histopathologisch analysiert. Ist dieser negativ, können alle anderen Lymphknoten in der Axilla belassen werden, wodurch die Morbidität im Arm-Schulter-Bereich erheblich reduziert wird. Ist der Sentinel-Lymphknoten positiv, müssen die axillären Lymphknoten zur Vermeidung von lokoregionären Rezidiven entfernt werden. Indiziert ist die Sentinel-Biopsie bei klinisch unauffälligem Nodalstatus und operativer Primärtherapie. Bei sonographisch suspekten Lymphabflusswegen sollte eine weitere Abklärung durch Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie erfolgen (21).

1.3.3.4.2 Radiatio

Eine Bestrahlung ist nach brusterhaltender Operation immer und gegebenenfalls auch bei Mastektomie indiziert. Indikationen für die Bestrahlung nach Mastektomie sind Tumore über 5 cm, Organüberschreitung oder 4 oder mehr befallene Lymphknoten (24).

Bei Nicht-Bestrahlung nach brusterhaltender Operation ergeben sich inakzeptabel hohe Raten an Lokalrezidiven von 29 bis 39%, durch die Bestrahlung wird diese Rate auf 10 bis 14% gesenkt. Nicht nur die Lokalrezidivrate wird durch die Bestrahlung gesenkt, es wurde auch ein verbessertes Langzeitüberleben der Patientinnen nachgewiesen (21). Aus nicht bekannten Ursachen profitieren vor allem Frauen unter 35 Jahren von einer Bestrahlung mit lokalem Boost auf das Tumorbett (21).

Die Restbrust nach brusterhaltend operierten Mammakarzinomen wird postoperativ mit 50 Gray konventionell fraktioniert bestrahlt, die Dosisaufsättigung des Tumorbetts erfolgt mit 10 Gray, um das Risiko eines Lokalrezidivs auf circa 25% zu senken (20). Die Fraktionierung erfolgt für gewöhnlich in 1,8 bis 2 Gray Einzeldosen, die möglichst homogen verteilt werden. Bei Frauen über 60 Jahren mit geringem Rezidivrisiko ist der Vorteil eines Boosts gering, im Einzelfall kann darauf verzichtet werden (21).

In der Regel beginnt man mit der Radiatio nach Abschluss der Wundheilung, also circa sechs bis acht Wochen nach der Operation. Es gibt keine eindeutigen Daten, ob Chemotherapie oder Radiatio zuerst angewandt werden soll. Eine simultane Radiochemotherapie hat allerdings eine erhöhte Akuttoxizität und sollte beim frühen Mammakarzinom nicht eingesetzt werden. In größeren Untersuchungen zeigte sich keine vermehrte Toxizität bei simultaner Tamoxifen-Therapie (21).

Langzeitstudien zeigten, dass eine Strahlentherapie nach Mastektomie nicht nur eine Reduktion der Lokalrezidive, sondern auch ein verbessertes Überleben bei Patientinnen mit hohem Lokalrezidivrisiko mit sich bringt (21).

Bei durch Axilladisektion nachgewiesenen Metastasen der Lymphknoten kann im Einzelfall eine Bestrahlung der Lymphknoten zur Reduktion der Lokalrezidive erfolgen, allerdings ist das Armödemrisiko erhöht. Sollte nach positiver Sentinel-Biopsie, oder klinisch vermutetem Lymphknotenbefall keine angemessene axilläre Operation erfolgen, ist die Bestrahlung indiziert (21).

1.3.3.4.3 Adjuvante Chemotherapie

Die adjuvante Chemotherapie, also der Einsatz von medikamentöser Therapie nach der Operation des Mammakarzinoms, ist integraler Bestandteil der Therapie. Nur bei Niedrig-Risiko-Situationen kann darauf verzichtet werden. Die Risikoeinteilung nach St. Gallen

2009 erfolgt nach klassischen und biologischen Prognosefaktoren in niedriges, intermediäres und hohes Risiko. Bei triple-negativen Karzinomen, also Karzinomen die Progesteron-, Östrogen- und Her2/Neu-Rezeptor negativ sind, ist auch bei negativen Lymphknoten fast immer eine Chemotherapie indiziert. Bei schwacher oder mäßiger Hormonrezeptorpositivität ist eine kombinierte chemoendokrine Therapie empfohlen, bei hoher Positivität eine alleinige antihormonelle Therapie möglich (21).

Ein adäquates adjuvantes Chemotherapieregime sollte mindestens drei Substanzen und eine Dauer von über sechs Zyklen aufweisen. Von Vorteil ist ein anthrazyklinhaltiges Schema, bei nodal-positiven Patientinnen ein taxanhaltiges. Der Nutzen der adjuvanten Therapie ist bei prämenopausalen Patientinnen größer als bei postmenopausalen. Eine hohe Dosisintensität ist mit höherem Überleben assoziiert, sie kann durch eine Erhöhung der Dosisdichte durch Verkürzung des Zyklusintervalles bei gleichbleibender Dosis, durch Erhöhung der Einzeldosis bei unverändertem Zyklusintervall, also Dosisescalation, oder durch die Kombination beider Mechanismen mit Verkürzung des Zyklusintervalles und Erhöhung der Einzeldosis erreicht werden (21).

1.3.3.4 Endokrine Therapie

Früher wurden ablative Techniken zur Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Operation oder Strahlentherapie angewandt, heute stehen medikamentöse Therapien, wie Aromatasehemmer, Tamoxifen und GnRH-Analoga zur Verfügung und sind bei Hormonrezeptorpositivität indiziert (21).

Prämenopausale Patientinnen haben eine schlechtere Prognose und häufig ungünstigere biologische Tumoreigenschaften, inklusive Verlust der Hormonrezeptorexpression und Überexpression von Her2/neu. Ist der Tumor aber hormonsensibel, kann die Rezidivrate und die Mortalität durch die 5-jährige Gabe des selektiven Östrogenrezeptormodulators Tamoxifen gesenkt werden. Die Ovarektomie führt zu einer Verbesserung der Prognose, wurde aber durch die medikamentösen, reversiblen Therapieoptionen in den Hintergrund gedrängt. GnRH-Analoga führen zu einer Unterdrückung der Östrogensynthese und führen zu einer häufig reversiblen Amenorrhö. GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen gehören zur Standardtherapie bei rezeptorpositiven Mammakarzinom bei jungen, prämenopausalen Patientinnen. Aromatasehemmer spielen bei dieser Patientengruppe

aufgrund der möglichen ovariellen Überstimulation und des reaktiven Aromataseanstiegs keine Rolle (21).

In der Postmenopause sind etwa 60 bis 65% der Mammakarzinome hormonrezeptorpositiv. Eine Mortalitätsreduktion durch Tamoxifen zeigt sich sowohl bei nodalpositiven als auch bei nodalnegativen Patientinnen. Aromatasehemmer der dritten Generation haben eine stärkere antiproliferative Aktivität, höhere Spezifität und geringere Toxizität als ihre Vorgänger und als Tamoxifen. Sie haben in der adjuvanten und metastasierten Therapie des hormonrezeptorpositiven Mammakarzinoms Tamoxifen verdrängt (21).

1.3.3.4.5 Neoadjuvante Therapie

Eine medikamentöse, systemische Therapie, die nach Diagnose des Mammakarzinoms vor der Operation eingesetzt wird, bezeichnet man als neoadjuvant. Bei großem Tumor oder ungünstigem Tumor-zu-Brust-Verhältnis kann dadurch eine brusterhaltende Operation ermöglicht werden. Mittlerweile wird sie auch bei operablen Primärtumoren durchgeführt und bei Patientinnen wo, nach Beurteilung der Prognosefaktoren, die Notwendigkeit einer adjuvanten Chemotherapie gegeben ist, empfohlen. Die Rate an brusterhaltenden Operationen kann so gesteigert, die Mortalität reduziert und frühzeitig Informationen über die Sensitivität des Tumors auf systemische Therapie gewonnen werden (21). Die Ziele der neoadjuvanten Therapie sind die Größenreduktion des Primärtumors zur Erhöhung der Brusterhaltungsrate, das Down-staging primär inoperabler Karzinome, die In-vivo-Messung der Chemosensitivität und die frühzeitige Zerstörung von Mikrometastasen (24).

Die pathologische Komplettremission, also kein Nachweis von Tumorzellen in Brust oder Axilla nach neoadjuvanter Therapie, ist als Surrogatmarker für das Überleben anerkannt. Besonders Patientinnen mit G3-Karzinomen, triple-negativen Tumoren, Her2/neu-positive Tumoren bei additiver Trastuzumab-Therapie, objektiver Tumorremission nach zwei Zyklen Chemotherapie, Tumoren unter 5cm Durchmesser und junge Patientinnen profitieren von der neoadjuvanten Therapie. Es gibt unterschiedliche Therapieregime. Spricht der Tumor nicht auf taxan-anthracyklinhaltige Therapie an, wird auf ein nebenwirkungsärmeres, nicht-kreuzresistentes Schema umgestiegen. Bei Her2/neu positiven Tumoren ist die neoadjuvante Gabe von Trastuzumab empfohlen. Nach Ende der neoadjuvanten Therapie wird mittels aktualisierter Bildgebung das operative Vorgehen festgelegt. Auch bei

klinischer Komplettremission muss eine operative Sicherung der pathologischen Komplettremission erfolgen (21).

Bei hormonrezeptorpositiven Tumoren kann auch eine primäre endokrine Therapie erfolgen. Besonders bei postmenopausalen Patientinnen stellt sie eine sichere und nebenwirkungsarme Option dar und kann bei älteren, inoperablen oder multimorbiden Patientinnen den Verzicht auf eine Operation rechtfertigen, die Operation hinauszögern, um eine internistische Sanierung zu ermöglichen und das Ansprechen auf die jeweilige Substanz testen. Hormonrezeptor- und Her2/neu positive Tumoren profitieren besonders von Aromatasehemmern. Insgesamt zeigt sich eine höhere Ansprechrate durch Aromatasehemmer im Vergleich zu Tamoxifen. Die Dauer muss individuell an die Patientin angepasst werden (21).

1.3.3.4.6 Antikörpertherapie

Bei Her2/neu positiven Mammakarzinomen hat sich die Therapie mit dem humanisierten, monoklonalen Antikörper Trastuzumab als extrem wirksam erwiesen. Patientinnen mit Her2/neu-Überexpression haben auf Grund der gesteigerten Angiogenese- und Proliferationsrate, der gehemmten Apoptoserate und des höheren Risikos der systemischen Metastasierung eine schlechtere Prognose. Die Trastuzumab-Therapie stellt eine der wichtigsten Neuerungen der adjuvanten Therapie im letzten Jahrzehnt dar und hat signifikante Auswirkung auf das Überleben. Die Kardiotoxizität ist die wichtigste Nebenwirkung und verlangt eine kardiologische Abklärung der Patientinnen vor und während der Therapie. In Kombination mit Chemotherapie kann Trastuzumab auch in Palliativsituationen eingesetzt werden. Aufgrund von ZNS-Metastasierung unter Trastuzumab ist davon auszugehen, dass es nicht die Blut-Hirn-Schranke überschreiten kann (21).

Die Tumorangioese ist nicht nur für das Wachstum des Tumors, sondern auch für die Fernmetastasierung verantwortlich. Bevacizumab als VEGF- (vascular endothelial growth factor) Antikörper kann beim fortgeschrittenen Mammakarzinom eingesetzt werden. Besonders beim Her2/neu positiven Tumor und in Kombination mit anderen Chemotherapeutika wird das rezidivfreie Überleben mit Bevacizumab verlängert. Es ist insgesamt gut verträglich (21).

Lapatinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor und hat Her2/neu-Rezeptoren als Zielstruktur, welche es im Gegensatz zu Trastuzumab im Inneren der Tumorzelle blockiert. Außerdem hemmt es auch EGF- (epidermal growth factor) Rezeptoren. Lapatinib hat möglicherweise einen Vorteil bezüglich der Verhinderung von ZNS Metastasen gegenüber Trastuzumab, da es die Blut-Hirn-Schranke übertreten kann. Auch eine Kombination mit Trastuzumab ist vielversprechend, da sowohl das Gesamtleben verbessert, als auch die Nebenwirkungen gesenkt werden. Die Kombination Lapatinibs mit Aromatasehemmern verzögert die Entwicklung einer Resistenz und verbessert somit das Ansprechen der endokrinen Behandlung (21).

1.4 Diagnostik der Mammaläsionen

Die Diagnostik besteht aus Inspektion, Palpation, Bildgebung und Biopsie mit histologischer Abklärung (5). Die vollständige Diagnostik bei Karzinomabklärung umfasst neben der Diagnostik zum Primärtumor auch eine Ausbreitungsdiagnostik. Hierfür werden Skelettszintigramm, Röntgenaufnahme der Lunge und eine Oberbauchsonographie durchgeführt. Bei Beschwerden können spezifische Untersuchungen hinzukommen (20).

1.4.1 Inspektion und Palpation

In 60-70% tastet die Patientin selbst den verdächtigen Knoten, in 30% palpiert ihn der Arzt, nur in circa 8% wird er durch das Mammographiescreening entdeckt (20).

Bei der Inspektion sind, sowohl mit herabhängenden als auch mit angehobenen Armen, die Größe, Kontur, Hautveränderungen und Mamillen zu beurteilen. Seitendifferenzen in der Größe können als Normvarianten auftreten, aber auch auf Grund tumorbedingter Retraktionsprozesse oder Operationen entstehen. Hautveränderungen, wie Verdickungen, Orangenhaut im Rahmen eines Lymphödems, Rötung bei gutartigen entzündlichen Prozessen aber auch bei inflammatorischem Mammakarzinom, vermehrte Venenzeichnung bei Stauung, Hyperpigmentation durch Bestrahlung, Warzen, Naevi, Atherome und Narben sind zu beurteilen. Im Bereich der Mamille ist auf eine Mamilleneinziehung, die sowohl angeboren sein kann, als auch nach Operation, Entzündung oder durch maligne Prozesse entstehen kann, Deviation, asymmetrische Depigmentierung durch Strahlentherapie,

schorfige Auflagerungen durch pathologisches Sekret und ekzematöse Veränderungen mit Rötung, wie bei Morbus Paget, zu achten (24).

Die Palpation sollte in stehender und liegender Position im Seitenvergleich, aber jede Brust einzeln, durchgeführt werden. Das Drüsengewebe wird mit den Fingerkuppen beider Hände gegen das darunterliegende Gewebe ertastet und verschoben. Lokal erhöhte Resistenzen können so ertastet und Herdbefunde nach Konsistenz, Struktur, Verschieblichkeit und Beziehung zur Umgebung beurteilt werden (24).

1.4.2 Bildgebung

Zur Bildgebung gehören Mammographie, Sonographie und die Kernspintomographie (20).

1.4.2.1 Mammographie

Die Mammographie ist das wichtigste bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Mammakarzinomen. Sie dient sowohl der Früherkennung, als auch der Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Prozessen, dem präoperativen Staging und der Nachsorge (21).

Die Sensitivität ist abhängig von der Parenchymdichte (24). Hierbei gibt es zwei Klassifikationsmöglichkeiten, nach ACR Kriterien oder der BI-RADS-Komposition.

ACR-Klassifikation:(21)

ACR1: (fast) komplette Involution, weniger als 25% Brustdrüsengewebe

ACR2: 25-50% Brustdrüsengewebe

ACR3: 50-75% Brustdrüsengewebe

ACR4: mehr als 75% Brustdrüsengewebe

BI-RADS-Komposition:(24)

A: Vollständige Parenchyminvolution

B: Verstreute fibroglanduläre Verdichtungen

C: Heterogene Parenchymdichte mit konfluierenden Parenchymanteilen

D: Extrem dichtes Parenchym

So ist die Sensitivität der Mammographie bei fettreichem Gewebe, also BI-RADS-Komposition A praktisch 100%, bei dichtem Gewebe unter 90%. Die Detektion von Mikroverkalkungen ist weniger von der Parenchymdichte abhängig und ist auf Grund ihres häufigen Vorkommens bei oft nicht tastbaren Karzinomen (50%) und duktalem in-situ-Karzinomen (über 90%) besonders wichtig (24). Bei Frauen unter 35 Jahren ist die Mammographie wegen des dichten Drüsengewebes nicht aussagekräftig und nicht sinnvoll (22).

Die Abbildung erfolgt für beide Mammae einzeln im kraniokaudalen und im obliquen Strahlengang mit Abbildung des Musculus pectoralis, um thoraxwandnahe Malignome nicht zu übersehen. Um die Strahlendosis zu minimieren und möglichst scharfe Bilder zu erhalten, wird die Mamma komprimiert. Bei prämenopausalen Frauen ist eine Untersuchung zwischen dem fünften und zwölften Tag nach Beginn des Menstruationszyklus zu empfehlen, da hier die Brust weniger druckschmerzhaft und dicht ist (21).

Die Mammographiebilder sollten im Seitenvergleich beurteilt werden, um strukturelle Asymmetrien zu erkennen. Es werden Cutis und Subcutis, Hauteinziehungen, Asymmetrien des Parenchyms und Mikrokalzifikationen beurteilt (22). Beim Mammakarzinom entstehen durch die Fibrosierung des lokalen Bindegewebes derbe, unscharf begrenzte Knoten, die als Tumorkern mit radiären Ausläufern mammographisch darstellbar sind. Oft finden sich auch Nekrosen und/oder Mikrokalk (5). Als wichtigste diagnostische Kriterien des invasiven Mammakarzinoms gelten die einseitige asymmetrische Verdichtung und gruppierte, maligne Mikroverkalkungen (21). 80% der mammographisch sichtbaren Mikrokalzifikationen sind gutartig, deswegen ist eine genaue Beurteilung essenziell, um unnötige Probenentnahmen zu vermeiden (22). Die Einteilung der mammographisch sichtbaren Läsionen erfolgt anhand der BI-RADS-Klassifikation (1).

BI-RADS Klassifikation: (22),(1)

BI-RADS I: negativ, regelmäßige Früherkennungsmammographie empfohlen

BI-RADS II: gutartig, regelmäßige Früherkennungsmammographie empfohlen

BI-RADS III: wahrscheinlich gutartig, Follow-up in 6 Monaten empfohlen

BI-RADS IV: suspekt, Biopsie empfohlen

BI-RADS V: hochsuspekt auf Malignität, Exstirpation empfohlen

BI-RADS VI: Histologische Sicherung eines malignen Befunds liegt vor

BI-RADS 0: zusätzliche diagnostische Verfahren empfohlen.

Wenn die palpatorisch oder bildgebend suspekten Läsionen anhand der BI-RADS Klassifikation nicht sicher benign sind, müssen sie bioptisch abgeklärt werden (20).

1.4.2.2 Mammasonographie

Neben der Mammographie gilt die Mammasonographie als wichtigste Bildgebung in der Mammadiagnostik. Die Indikationen sind eine Differenzierung zwischen soliden und zystischen Veränderungen, Abklärung von suspekten Herdbefunden, die Darstellung mammographisch nicht sichtbarer, papabler Läsionen und die Abklärung bei jungen Patientinnen mit dichtem Parenchym. Außerdem ist sie für Staging-Untersuchungen, Abklärung von Multifokalität oder Multizentrität, besonders bei dichtem Parenchym und zur Detektion und Differenzierung suspekter axillärer Lymphknoten von Bedeutung (24). Durch die Doppleruntersuchung kann die Durchblutung der Läsionen dargestellt werden und Aufschluss über deren Dignität gegeben werden. Ein weiterer wichtiger Einsatzbereich ist die Lokalisation einer Läsion bei sonographisch gezielter Markierung oder Biopsie (21).

Die Sonographie ist stark Geräte- und Untersucher-abhängig, was sich in einer relativ schlechten Sensitivität und Spezifität widerspiegelt. Allerdings kann durch die additive Sonographie die Sensitivität bei jungen Patientinnen deutlich gesteigert werden. So gilt sie bei Frauen unter 40 Jahren mit symptomatischen Befunden als Methode der ersten Wahl (21).

1.4.2.3 Magnetresonanzmammographie

Die Magnetresonanzmammographie (MR-Mammographie) zählt auf Grund der hohen Sensitivität nach der Sonographie zur wichtigsten additiven Bildgebung in der Mammadiagnostik. Durch die erhöhte Gefäßdichte und Gefäßwandpermeabilität nehmen

Malignome Kontrastmittel besonders stark und schnell auf. Da die Spezifität relativ schlecht ist, sollte die Interpretation nur unter Einbezug aller übrigen Befunde, wie Klinik, Mammographie und Sonographie, erfolgen (21). So liegt die Sensitivität bei 98-100% für invasive Karzinome, die Spezifität allerdings nur bei 30-70% (24). In anderen Quellen wird eine Spezifität von 80-85% angegeben (21).

Die Indikationen sind unklare Läsionen in Mammographie und Sonographie, präoperatives Staging und Abklärung von Multizentrität, Patientinnen mit hohem Karzinomrisiko, Verlaufsuntersuchungen während der Therapie von Mammakarzinomen und die Abklärung von Implantaten. Besonders gut eignet sich die MR-Mammographie zur Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv. Außerdem kann sie bei Histologien wie dem invasiven lobulären Karzinom, dem muzinösen Karzinom oder Karzinomen mit ausgeprägter intraduktaler Komponente, wo die Tumorgrößenbestimmung mittels Mammographie und Sonographie oft nicht ausreichend ist, von Vorteil sein (24).

Ähnlich wie bei der Mammographie sollte bei prämenopausalen Frauen die MR-Mammographie zwischen dem siebten und zwölften Tag nach Beginn des Menstruationszyklus erfolgen, da ansonsten unspezifische fokale Kontrastmittelanreicherungen vermehrt zu falsch-positiven Befunden führen. Auch die Verlaufskontrolle nach Operation oder Radiatio sollte frühestens nach sechs beziehungsweise neun Monaten erfolgen (24).

1.4.2.4 Histologische Abklärung

Vor einer Operation sollte eine Abklärung mittels perkutaner Biopsie durchgeführt werden (24). Die Feinnadelpunktion wurde Großteils durch Stanzbiopsien abgelöst, da diese nicht nur eine zytologische, sondern eine histologische Aussage treffen können (5). Perkutane Biopsien können sonographisch-, stereotaktisch- oder MR-gezielt durchgeführt werden (24).

Über 80% der Herdbefunde sind sonographisch nachweisbar, wodurch die sonographisch gezielte Stanzbiopsie aufgrund ihrer niedrigen Kosten, fehlenden Strahlenbelastung und kontinuierlichen Darstellung des Vorgangs die Biopsiemethode der Wahl darstellt (22).

Stereotaktisch-gezielt biopsiert wird bei sonographisch nicht sichtbaren Läsionen, wie Mikroverkalkungen, kleinen, von Fettgewebe umgebene und tief in der Brust liegende Herdläsionen sowie galaktographisch detektierte Läsionen (24).

Die MR-gezielte Biopsie bleibt Läsionen vorbehalten, die ausschließlich in der MR-Tomographie sichtbar sind (24).

Bei der Stanzbiopsie werden fünf bis zehn Gewebezylinder mittels Biopsiepistole ausgestanzt und entnommen (24).

Die Vakuumstanzbiopsie hat sich besonders bei der Abklärung von Mikroverkalkungen durchgesetzt, da Läsionen von bis zu 1cm Durchmesser entfernt werden können. Kleine Läsionen können so zum Teil in toto entfernt und auf eine zusätzliche Exzision verzichtet werden (22). Hierbei wird die Vakuumnadel in das Gewebe eingebracht, wo sie Gewebe ansaugt, abschneidet und an das Ende der Nadel transportiert. So können mit einmaliger Positionierung 12-24 Biopsiezylinder entnommen werden. Dadurch wird deutlich mehr Gewebe als bei der Stanzbiopsie entnommen und die Diagnosesicherheit ist höher (24).

Komplikationen bei perkutanen Biopsien sind insgesamt selten. Klinisch signifikante Blutungen oder Infektionen treten bei circa 0,2% aller Stanzbiopsien auf. Bei sonographisch-gezielter Biopsie ist ein Pneumothorax möglich. Außerdem kann es zu kleinen Hämatomen oder kurzfristigen Schmerzen kommen (24).

Um die Stelle der Läsion nach der Biopsie bei einer eventuellen Operation wiederzufinden, sollte bei kleinen Herden oder Mikrokalk postbiopsisch ein Clip eingesetzt werden (24).

Die Präparate werden nach der Biopsie histologisch analysiert. Bei unspezifischer Diagnose oder Diskrepanz zwischen Bildgebung und histologischem Resultat ist eine Re-Biopsie oder offene Biopsie durchzuführen (24).

Auch ein Grading und der Rezeptorstatus werden erhoben. Grad 1 (G1) beschreibt ein gut differenziertes Mammakarzinom, Grad 2 (G2) bedeutet mäßig, Grad 3 (G3) schlecht differenziert. Es werden Östrogen-, Progesteron- und Her2/neu-Rezeptorstatus analysiert (1).

1.5 Prävention und Früherkennung

Die Primärprävention ist die Vermeidung der Entstehung der Erkrankung durch Vermeidung von Noxen, wie Rauchen, oder die Entfernung von Karzinomvorstufen. Die Früherkennung zur Verhinderung der Progression und Senkung der Mortalität wird als Sekundärprävention bezeichnet. Die Therapie des Karzinoms ist die Tertiärprävention (22).

Trotz deutlichem Anstieg der Brustkrebshäufigkeit kommt es seit den 90er-Jahren zur Mortalitätsreduktion. Es ist aber nicht klar, ob die Früherkennung, die verbesserte Therapie oder beides dafür verantwortlich ist. Zu den Screening-Methoden auf Brustkrebs zählen die Mammographie, die klinische Brustuntersuchung und die selbstständige Brustuntersuchung. In Deutschland wird das Mammographie-Screening nach wie vor kontrovers diskutiert (4). Ab dem 30. Lebensjahr sollte die palpatorische und inspektorische Beurteilung von Brust und regionären Lymphabflussgebieten regelmäßig durchgeführt werden (1). Durch die klinische Untersuchung alleine werden zwischen 3 und 45% der in der Mammographie nicht detektierten Mammakarzinome entdeckt (22). Die Spezifität der Mammographie ist unter Screeningbedingungen nur mäßig gut, so liegt der Anteil falsch-positiver Befunde bei der Detektionsrate von 0,3 bis 0,7% bei etwa 2%. Auch die Sensitivität leidet unter Screeningbedingungen und fällt auf bis zu 40% ab (21).

Ziel des Screenings ist nicht die Brustkrebsdiagnose, sondern asymptotische Frauen anhand ihres Risikos für eine Brustkrebserkrankung einzustufen (4). Bei funktionierendem Screening sollte die Mortalität gesenkt und die Lebensqualität gesteigert werden. Ein Nachteil von Screeningprogrammen ist, dass in der Regel schnell wachsende, aggressive Tumoren aufgrund der nicht angemessenen Screeningintervalle seltener erkannt werden. So werden vor allem langsam wachsende, gutartigere Tumoren entdeckt, was zu einer Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts, aber eventuell nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, dieses Problem wird als Lead-Time-Bias bezeichnet. Durch die vermehrte Detektion und damit ansteigende Inzidenz von Tumoren, entsteht der Eindruck, dass die Mortalität sinkt, wobei dieser Eindruck der häufigeren Detektion und nicht der tatsächlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens zugrunde liegt (22).

1.5.1 Brustkrebs-Screening in Österreich

In Österreich werden alle Frauen zwischen 45 und 69 Jahren alle zwei Jahre zum Mammographie-Screening eingeladen. Auf eigenen Wunsch können auch Frauen ab 40 und über 70 Jahren und nicht versicherte Frauen daran teilnehmen (25).

Zur Qualitätssicherung wird jede Mammographie nach dem Vier-Augen-Prinzip von zwei Radiologen oder Radiologinnen, die strenge Qualitätskriterien, wie Fortbildungsdiplome und Mindestzahlen an Untersuchungen pro Jahr, nachweisen müssen, unabhängig voneinander beurteilt (25).

Das Programm wird zentral über eine Koordinationsstelle in der Wiener Gebietskrankenkasse geleitet und durch Bund, Länder und Sozialversicherung finanziert (25).

1.6 Aktuelle Studienlage der etablierten nicht-minimal-invasiven Therapiemöglichkeiten

Die aktuelle Studienlage zu nicht-minimal-invasiven Therapien ist sehr gut. Es finden sich viele Veröffentlichungen, auch in High-Impact Journalen, mit großen Fallzahlen und Langzeit-Follow-up, besonders für Mastektomie und brusterhaltende Operationen. Im Folgenden werden deswegen nur einige wenige Artikel, die diese Kriterien erfüllen, erläutert, um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen.

1.6.1 Mastektomie, Brusterhaltende Operation, Radiatio

Die derzeitige Studienlage zum Vergleich von Mastektomie mit brusterhaltender Therapie ist sehr umfangreich. Es gibt viele neue Veröffentlichungen mit großen Fallzahlen.

So haben Hwang et al. 2012 eine Metaanalyse zum Vergleich von Mastektomie mit Lumpektomie bei 112.154 Patientinnen aus Kalifornien mit frühem Brustkrebs veröffentlicht. Nach mindestens fünf Jahren (durchschnittlich 110,6 Monate) nach Lumpektomie mit Radiatio (55%) und Mastektomie ohne Radiatio (45%) wurde das Gesamtüberleben und das krankheitsspezifische Überleben auch hinsichtlich Alter und Rezeptorstatus beurteilt. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich vor allem bei Patientinnen über 50 Jahren mit Rezeptor-positiven Karzinom ein Vorteil (hazard ratio 0,81), am wenigsten profitierten Frauen unter 50 Jahren mit positivem Rezeptorstatus (hazard ratio 0,93). In allen anderen Gruppen war der Unterschied nur minimal oder nicht signifikant. Für das krankheitsspezifische Überleben zeigte sich bei Frauen über 50 mit Rezeptor-positiven Karzinom der größte Vorteil (hazard ratio 0,87). In allen anderen Gruppen war der Unterschied minimal oder nicht signifikant. Insgesamt war die brusterhaltende Therapie der Mastektomie bei Gesamtüberleben und krankheitsspezifischem Überleben auch nach Adjustierung für Tumorgrad und Größe, Lymphknotenbefall, Rasse, Alter, sozioökonomischer Stellung der Patientin und Jahr der Diagnosestellung signifikant überlegen (26).

Agarwal et al. bestätigten 2014 diese Ergebnisse. So haben sie in einer Metaanalyse von 132.149 Patientinnen mit frühem Brustkrebs das krankheitsspezifische Überleben in einer US-weiten Population nach alleiniger Mastektomie (26,5%), Mastektomie mit Radiatio (3,4%) und brusterhaltender Therapie (70,1%) beobachtet. Nach fünf Jahren lag das krankheitsspezifische Überleben bei brusterhaltender Therapie bei 97%, bei alleiniger Mastektomie bei 94% und bei Mastektomie mit Radiatio bei 90%, nach zehn Jahren bei 94%, 90% bzw. 83%. Auch nach Stratifizierung für Tumorgröße und Lymphknotenstatus zeigte die brusterhaltende Therapie ein besseres Überleben. Dass Mastektomie mit Radiatio tatsächlich schlechter ist als eine brusterhaltende Therapie, ist fraglich, tendenziell wird sie eher bei jungen Frauen mit high-grade Tumoren und positiven Lymphknoten eingesetzt, was in dieser Studie aber berücksichtigt wurde. Nicht berücksichtigt wurde die Tumorbiologie, die möglicherweise für dieses Ergebnis verantwortlich war (27).

Auch eine norwegische Studie von Hartmann-Johnsen et al. aus dem Jahr 2015 konnte anhand von 13.015 Patientinnen mit frühem Brustkrebs eine Überlegenheit der brusterhaltenden Therapie gegenüber der Mastektomie bei 5-Jahres-Gesamtüberleben (95% vs. 80%), 10-Jahres-Gesamtüberleben (86% vs. 64%), bei 5-Jahres-krankheitsspezifischem Überleben (97% vs. 88%) und bei 10-Jahres-krankheitsspezifischem Überleben (93% vs. 82%) feststellen. Auch nach Stratifizierung in Altersgruppen, Tumor-Grad und Stadium zeigte sich nirgends ein Vorteil der Mastektomie (28).

Vila et al. bestätigten in einer Metaanalyse mit 22.598 Patientinnen unter 40 Jahren mit frühem Brustkrebs, dass auch bei jungen Frauen die Mastektomie, selbst nach Stratifizierung für Lymphknotenstatus und Tumorgröße, keine Überlebens-Vorteile bringt. Es zeigte sich eine Borderline-signifikante hazard ratio von 0,9 für die brusterhaltende Therapie mit Radiatio (29).

Die Auswirkungen von Radiatio und unterschiedlicher Operationsmöglichkeiten auf Lokalrezidive und 15-Jahres-Überleben prüfte die EBCTCG-Gruppe in einem Review über randomisierte Studien mit insgesamt 42.000 Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Bei brusterhaltender Therapie zeigte sich bei jeder Studie ein substanzieller und hoch signifikanter Vorteil der Radiatio bezüglich Lokalrezidiven nach fünf Jahren (proportionale Reduktion um 70%, von 26% auf 7%, entspricht 19% absolute Reduktion). Bezüglich der krankheitsspezifischen Mortalität nach 15 Jahren ist bei Zusammenschau aller Studien eine hoch signifikante Reduktion von 35,9% auf 30,5% zu beobachten. Bei Radiatio nach Mastektomie und Axilladisektion zeigt sich bei Lymphknoten-negativen Patientinnen kein

signifikanter Überlebensvorteil nach 15 Jahren. Bei Lymphknoten-positiven Patientinnen wird die 5-Jahres-Lokalrezidivrate durch die Radiatio von 23% auf 6% und die 15-Jahres-krankheitsspezifische Mortalität von 60,1% auf 54,7% gesenkt. Im Vergleich von Radiatio nach brusterhaltender Therapie und Radiatio nach Mastektomie konnte bei beiden eine absolute Reduktion der 15-Jahres-krankheitsspezifischen Mortalität um 5% erreicht werden. Insgesamt waren die Unterschiede in der krankheitsspezifischen Mortalität nach 15 Jahren wesentlich größer als nach fünf Jahren und proportional zu den Unterschieden in der 5-Jahres-Lokalrezidivrate. Eine Reduktion der 5-Jahres Lokalrezidivrate um 20% würde die 15-Jahres-krankheitsspezifische Mortalität um 5,2% senken. Die absolute Gesamt-Mortalitätsreduktion im Vergleich mit der krankheitsspezifischen Mortalitätsreduktion nach je 15 Jahren ist bei Radiatio nach Brusterhaltung gleich, bei Radiatio nach Mastektomie etwas geringer (4,4% vs. 5,4%). Die größten absoluten Effekte der Radiatio zeigten sich bei den Gruppen mit größtem Risiko für Lokalrezidive (30).

Kunkler et al. untersuchten den Effekt von Radiatio nach brusterhaltender Operation bei Patientinnen über 65 Jahren mit frühem, low-risk, Lymphknoten-negativem Brustkrebs und adjuvanter endokrinen Therapie, mittels einer randomisiert-kontrollierten Studie. Nach fünf Jahren war die ipsilaterale Rezidivrate mit Radiatio bei 1,3%, ohne bei 4,1%. Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren war in beiden Gruppen gleich (93,9%). Das Krebs-freie Überleben war nach fünf Jahren mit Radiatio 97,6%, ohne Radiatio 94,5% (31).

Ataseven et al. untersuchten den Einfluss von Multifokalität und Multizentrität auf die Ergebnisse brusterhaltender Therapie oder Mastektomie nach neoadjuvanter Chemotherapie und anschließender endokrinen Therapie bei 6,134 Patientinnen. Die 3-Jahres-Lokalrezidiv-freie Überlebensrate war bei unifokalem Karzinom 92,9%, bei multifokalem 95,1% und 90,4% bei multizentrischem Karzinom, wobei nur zwischen uni- und multifokal eine Signifikanz bestand. Dieser Effekt war bei Mastektomie stärker ausgeprägt, bei brusterhaltender Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Uni- und Multifokalität. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben lag bei Unifokalität bei 88,2%, bei Multifokalität bei 89,5% und bei Multizentrität bei 84,7%, wobei der Unterschied zwischen Uni- und Multifokalität nicht signifikant war. Bei Brusterhaltung oder kompletter pathologischer Antwort gab es keinen Unterschied im Gesamtüberleben. Die besseren Ergebnisse bei Multifokalität könnten an häufiger verabreichter Radiatio liegen (32).

Die EBCTCG-Gruppe wertete die Effekte der Radiatio nach Mastektomie und Axillaoperation (Dissektion oder Sampling) auf 10-Jahres-Rezidivrisiko und 20-Jahres-

krankheitsspezifische Mortalität bei 8135 Frauen aus. Bei Lymphknoten-negativen Patientinnen mit Axilladisektion brachte die Radiatio keinen Vorteil, erhöhte aber die Gesamtmortalität (relatives Risiko (RR) 1,23), bei Axilla-Sampling reduzierte die Radiatio zwar die lokoregionalen Rezidive und Gesamtrezidive, nicht aber die krankheitsspezifische oder Gesamtmortalität. Sowohl bei ein bis drei positiven Lymphknoten und Axilladisektion reduzierte die Radiatio die Gesamtrezidive und krankheitsspezifische Mortalität (RR 0,68 bzw. 0,80), als auch bei vier oder mehr positiven Lymphknoten (RR 0,79 bzw. 0,87). Bei negativen Lymphknoten brachte die Radiatio also keine Überlebensvorteile, bei positiven jedoch sehr wohl. Es wurde das 10-Jahres-Risiko für Rezidive von 62,5% auf 51,9% (absolut 10,6%) und das 20-Jahres-Risiko für den Tod an Brustkrebs von 66,4% auf 58,3% (absolut 8,1%) reduziert (33).

Vaidya et al. untersuchten in einer Metaanalyse die 5-Jahres-Mortalitätsreduktion durch partielle oder Gesamtbrust-Radiatio bei 8720 Patientinnen mit frühen Brustkrebs unter brusterhaltender Therapie. Bei der Brustkrebs-spezifischen Mortalität stellte sich kein Unterschied zwischen partieller und Gesamtbrust-Radiatio ein, die nicht-Brustkrebs-spezifische Mortalität und die Gesamt-Mortalität waren jedoch unter partieller Radiatio signifikant niedriger (1,1% bzw. 1,3%) (34).

Bartelink et al. veröffentlichten das 20-Jahres-Follow-up einer randomisierten Studie zu Gesamtbrust-Radiatio mit oder ohne Boost bei brusterhaltender Therapie bei 5318 Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Die Inzidenz von ipsilateralen Rezidiven lag nach 20 Jahren bei 16,4% ohne Boost und bei 12,0% mit Boost, wobei das Gesamtrisiko stark altersabhängig war. So lag es bei Patientinnen bis 35 Jahren bei 34,5%, bei Patientinnen über 60 Jahren bei 11,1%. So war auch der Vorteil von einem Boost in der Altersgruppe über 50 Jahre nicht signifikant. Das Risiko von Fernmetastasen unterschied sich nicht signifikant mit oder ohne Boost, ebenso wenig das Brustkrebs-spezifische Überleben. Das 20-Jahre-Gesamt-Überleben lag mit Boost bei 59,7%, ohne Boost bei 61,1%. Mit Boost kam es bei 5,2% zu schwerer Fibrose, ohne Boost in 1,8%, wobei in der Altersgruppe unter 41 Jahren schwere Fibrose in der Gruppe mit Boost nicht häufiger war als ohne Boost (35).

1.6.2 Chemo-, Hormon- und Antikörpertherapie

Die EBCTCG-Gruppe veröffentlichte einen Review randomisierter Studien zum Thema Chemo- und Hormontherapie bei frühem Brustkrebs. Es wurden 144.939 Patientinnen mit

Anthrazyklin-haltiger Polychemotherapie, CMF-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil), Tamoxifen oder ovarieller Suppression behandelt und das 15-Jahre-Follow-up ausgewertet. Die Gabe von Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie im Vergleich zu keiner Chemotherapie reduzierte die jährliche krankheitsspezifische Todesrate um 38% bei Patientinnen unter 50 Jahren, um 20% bei Patientinnen über 50 Jahren. In der direkten Randomisierung zeigten Anthrazyklin-haltige Schemata einen hoch signifikanten Vorteil gegenüber CMF bezüglich 10-Jahres-Rezidivrisiko (RR 0,89) und krankheitsspezifischer Todesrate nach zehn Jahren (RR 0,84). Tamoxifen zeigt bei Hormonrezeptor-negativem Brustkrebs keinen Vorteil bezüglich Rezidivrate oder Mortalität. Bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs ist es hoch effektiv und reduzierte die jährliche Rezidivrate bei 5-jähriger Gabe beinahe um die Hälfte (RR 0,59) und die krankheitsspezifische Mortalität um ein Drittel (RR 0,66). Eine Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie (chemoendokrine Therapie) ist signifikant besser, als die jeweilige alleinstehende Therapie und würde 15-Jahres-krankheitsspezifische Mortalität um 45-57% reduzieren. Auch ovarielle Suppression oder Ablation reduzierte die Mortalität signifikant, allerdings nur, wenn keine anderen systemischen Therapien angewandt werden (36).

Die EBCTCG-Gruppe untersuchte auch die Auswirkungen von adjuvanter Chemotherapie und Tamoxifen auf Östrogen-Rezeptor-arme oder -negative Mammakarzinome bei 20.000 Patientinnen. Tamoxifen veränderte die Effekte der Chemotherapie in keiner Altersgruppe signifikant. Die 10-Jahres-Mortalität verringert sich mit Chemotherapie bei den unter 50-Jährigen von 33% auf 24,9% (absolute Differenz 8,1%) und bei den über 50-Jährigen von 45% auf 39% (absolute Differenz 6%). Die Auswirkungen auf die 10-Jahres-Mortalität nicht-krankheitsspezifischer Ursachen ist ähnlich, was auf wenig die Mortalität beeinflussende Nebenwirkungen der Therapeutika hinweist (37).

Egger et al. untersuchten platinhaltige Chemotherapeutika bei 4.418 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Es zeigte sich nur bei triple-negativen Karzinomen ein Überlebensvorteil (hazard ratio 0,75). Die progressionsfreie Zeit war insgesamt signifikant länger (hazard ratio 0,85), mit signifikant größerer Steigerung bei triple-negativen Karzinomen gegenüber unselektierten Karzinomen. Nebenwirkungen wie starke Übelkeit/Erbrechen, Haarausfall, Anämie und Leukopenie waren mit platinhaltigen Chemotherapeutika signifikant wahrscheinlicher (38).

Koleva-Kolarova et al. veröffentlichten eine Metaanalyse mit 17.192 Patientinnen mit HER2- oder Hormonrezeptor-positivem metastasiertem Brustkrebs, die mittels Antikörpertherapie (meist Trastuzumab, Bevacizumab oder Lapatinib) behandelt wurden. Die progressionfreie Zeit wurde um 37% verlängert, die Patientinnen gewannen durchschnittlich 3,3 Monate. Das Gesamtüberleben wurde um 12%, oder durchschnittlich 3,5 Monate, verlängert. Bei der Subgruppe mit HER2-positivem und gemischtem Hormonrezeptorstatus wurde das Gesamtüberleben um 7,2 Monate verlängert (39).

2 Methoden

2.1 Fragestellung

Die Fragestellung dieser Diplomarbeit ist, ob und unter welchen Umständen minimal-invasive Therapien bei Brustkrebs eine relevante Therapiealternative zu den etablierten, nicht-minimal-invasiven Ansätzen darstellen. Ein besonderer Fokus wird auf die Cryotherapie, als einzige nicht-Wärme-induzierte Ablationsmöglichkeit, gelegt. Die minimal-invasiven Ablationsmethoden werden auf Technik, vollständige Ablationsrate, Komplikationen, Langzeitergebnisse und weitere Vor- und Nachteile untersucht und mit nicht-minimal-invasiven Methoden verglichen.

2.2 Literaturrecherche

Für die Einleitung wurde etabliertes Wissen aus möglichst aktuellen Lehr- und Fachbüchern herangezogen, um den allgemeinen Teil zum Thema gut- und bösartige Neubildungen der Mamma, inklusive Diagnostik und Therapie zu verfassen. Für die aktuelle Studienlage zu den nicht-minimal-invasiven Therapien wurde auf PubMed mit "Breast Neoplasms"[Mesh] AND (mastectomy[title] OR lumpectomy[title] OR radiatio[title] OR Chemotherapy[title]) AND "Follow-Up Studies"[Mesh] nach Studien und Reviews ab dem Jahr 2000 mit Langzeit-follow-up und Teilnehmerzahlen von über 1000 gesucht. Zusätzlich wurden die Referenzen bekannter Reviews und Studien nach passenden Artikeln durchsucht. Bei der Auswahl der Studien und Reviews wurde nach inhaltlichen Kriterien, Publikationsjahr, Impact-Faktor des Journals und Teilnehmerinnenanzahl über die Aufnahme in diese Diplomarbeit entschieden.

Für das Kapitel zu minimal-invasiven Therapien wurde eine systematische Suche auf PubMed, zuletzt am 12.09.2017 durchgeführt. Einschlusskriterien waren humane klinische Studien, Pilotstudien oder Fallberichte zu den minimal-invasiven Ablationsmethoden bei Brustkrebs, bzw. bei Cryotherapie zusätzlich bei Fibroadenomen, in englischer Sprache. Ausschlusskriterien waren präklinische Studien, Tier- oder Phantommodelle, Ablation von Fernmetastasen und nicht-englischsprachige Beiträge. Zusätzlich wurden einige Reviews zu den Themen verwendet, um einen Überblick zu den Ablationsmethoden und deren Technik zu gewinnen.

Studien zur Cryotherapie wurden mit "breast neoplasms"[MeSH Terms] AND (Cryoablation[title] OR cryotherapy[title] OR cryosurgery[title]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) gesucht. Von 62 Resultaten erfüllten 29 die Inklusionskriterien, bei vier davon war nur der Abstract verfügbar. Nach Durchsicht aller Referenzen der verwendeten Studien und Reviews wurden sieben weitere passende Studien gefunden.

Die Studien zur Radiofrequenzablation wurden durch "breast neoplasms"[MeSH Terms] AND radiofrequency[Title] AND English[lang] AND "humans"[MeSH Terms] gesucht. Von 131 Resultaten erfüllten 37 die Inklusionskriterien. Bei fünf davon war nur der Abstract verfügbar. Nach Durchsicht aller Referenzen der verwendeten Studien und Reviews wurden zwei weitere passende Studien ausgeforscht.

Studien zur Mikrowellenablation wurden mittels "breast neoplasms"[MeSH Terms] AND microwave[title] AND (ablation[title] OR coagulation[title]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) gesucht. Von acht Resultaten erfüllten vier die Inklusionskriterien. Nach Durchsicht aller Referenzen der verwendeten Studien und Reviews wurde eine zusätzliche passende Studie ausgeforscht, von der nur der Abstract verfügbar war.

Für die Laserablationsstudien wurde nach "breast neoplasms"[MeSH Terms] AND laser[title] AND (therapy[title] OR ablation[title] OR thermotherapy[title] OR photocoagulation[title]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) gesucht. Von 60 Resultaten erfüllten 12 die Inklusionskriterien, wobei bei einem Resultat nur der Abstract verfügbar war. Nach Durchsicht aller Referenzen der verwendeten Studien und Reviews wurde eine zusätzliche passende Studie ausgeforscht.

Die Studien zu hochfokussierter Ultraschallablation wurden mittels "breast neoplasms"[MeSH Terms] AND "focused ultrasound"[title] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang]) gesucht. Von 56 Resultaten erfüllten 15 die Inklusionskriterien, bei drei davon war nur der Abstract verfügbar. Nach Durchsicht aller Referenzen der verwendeten Studien und Reviews wurde eine zusätzliche passende Studie ausgeforscht.

Als Schreibprogramm wurde Microsoft Word 2016 verwendet. Die Quellen wurden mittels ProQuest RefWorks 2.0 verwaltet.

3 Cryotherapie

3.1 Allgemeines

Im Gegensatz zu anderen minimal-invasiven Techniken, wie Radiofrequenzablation, Laser-induzierter Thermotheapie, hochintensiver fokussierter Ultraschall und Mikrowellenablation, nutzt die Cryotherapie nicht Wärme, sondern deren Entzug und zerstört somit Gewebe durch Einfrieren mittels Temperaturen zwischen -160°C und -190°C (40).

3.1.1 Geschichte und Entwicklung

Schon in der Antike wurde Kälte zur Blutstillung und zur Reduktion der Schwellung schmerzender Gelenke durch Hippocrates empfohlen. Im elften Jahrhundert wurde Kälte als Lokalanästhetikum angewandt. Mit der Entwicklung des Quecksilberthermometers wurde es möglich, Kälte zu messen und so Experimente zu standardisieren. Im 19. Jahrhundert wurden erstmals maligne Erkrankungen erfolgreich mit Kälte behandelt und die Morbidität reduziert. Die Entwicklung adiabater Expansionssysteme, die eine Zustandsänderung ohne Wärmeaustausch ermöglichen, führte zur Liquifizierung von Sauerstoff, Luft und Stickstoff. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde dann auch Kohlendioxid, Wasserstoff und Helium liquifiziert. Durch flüssigen Stickstoff wurden Temperaturen von -160°C erreicht und im Laufe des Jahrhunderts an unterschiedlichen Organsystemen angewandt. Schließlich wurde die Joule-Thompson Cryosonde, die Kühlung durch Expansion von flüssigem Stickstoff oder Argongas erreicht, entwickelt. Ab den 1990ern wurde Ultraschall als Bildgebung zur Hilfe genommen (41).

3.1.2 Technik und Funktionsweise

Eine oder mehrere Cryosonden werden unter Bildgebung und Lokalanästhesie durch eine kleine Hautinzision im Zentrum des Tumors platziert (2,40). Mittels flüssigem Stickstoff oder Argongas wird das Gewebe um die Cryosonde auf -160°C bis -190°C gekühlt und ein sonographisch sichtbarer Eisball bildet sich (40). Cryosonden der ersten Generation kühlen entlang des gesamten Schafts, die der zweiten Generation sind vakuum-isoliert und werden nur an der distalen Spitze kalt, wodurch der Hautschutz einfacher zu gewährleisten ist (8).

Unterschiedlich viele Frier-Tau-Phasen können angewendet werden. Mittels Ultraschall lässt sich das Procedere unter Echtzeit beobachten (40).

Bei der Gewebszerstörung gibt es einen sofortigen und einen verzögerten Mechanismus. Der sofortige Mechanismus wird durch schädigende Wirkung des Kühlens und Tauens der Zellen getriggert, der verzögerte durch das progressive Versagen der Mikrozirkulation und schließlich der vaskulären Stase. Durch die Gewebsischämie nach der Tauphase wird der Schaden der direkten Zellschädigung allerdings verschleiert (42).

Mit dem Temperaturabfall wird der Zellmetabolismus gestört. Umso länger die Kühlung erfolgt, desto weniger tief muss die Temperatur sein. Friert das Gewebe, kommt es zur Kristallisation von Wasser. Eiskristalle bilden sich zuerst extrazellulär, da die Zelle durch die Lipidmembran besser geschützt ist. Durch das extrazelluläre Frieren von Wasser kommt es zu einem osmotischen Shift und Wasser wird aus der Zelle in den Extrazellulärraum gezogen. Dies passiert hauptsächlich bei Temperaturen um -20°C . Durch die Dehydratation schrumpft die Zelle, die Elektrolytkonzentration steigt, Membran und Zellinhalt werden geschädigt. Der sogenannte Solution-Effekt ist nicht immer tödlich für die Zelle, im Gegensatz zu intrazellulärem Eis, das sich vor allem durch schnelles Kühlen auf Temperaturen von unter -40°C formt und Zellorganellen und Membran zerreißt. Während des Tauens verschmelzen die Kristalle zu größeren Formationen. Diese sogenannte Rekristallisation entsteht vor allem bei Temperaturen zwischen -20°C und -25°C und zerreißt Membranen. Durch das Schmelzen wird der Extrazellulärraum hypoton, Wasser wird in die Zelle gezogen, deren Volumen nimmt zu und sie platzt (42).

Durch das Tauen des Gewebes entwickelt sich ab -20°C eine mikrozirkulatorische Stase. Durch das Kühlen des Gewebes in der Frier-Phase kommt es zur Vasokonstriktion und verringertem Blutfluss. Wenn das Gewebe friert, stoppt die Zirkulation. Sobald die Temperatur wieder über 0°C steigt, beginnt die Zirkulation wieder und es kommt zur Vasodilatation. Die vaskuläre Permeabilität steigt, Ödem, Plättchenaggregation und Mikrothromben entstehen und die Zirkulation stagniert nach ca. 30-45 Minuten. Auf Grund fehlender Durchblutung kommt es zur uniformen Nekrose (42).

Da das Gewebe nahe der Sonde schneller, in der Peripherie langsamer friert, bildet sich intrazelluläres Eis nahe der Sonde und extrazelluläres Eis am Rand des Eisballs. Ausschlaggebend für die Zellzerstörung ist aber vor allem der Wechsel der Temperatur im Zeitverlauf. Bei einem einzelnen Frier-Tau-Zyklus werden Zellen bei -40°C bis -50°C

zerstört. Erreicht man weniger als -40°C sollte die Dauer des Frierens entsprechend länger werden. Das Tauen sollte immer möglichst langsam geschehen, um größere Eisformationen und maximale Zellzerstörung zu erreichen. Die destruktiven Veränderungen und die Größe der Eisformationen steigen mit weiteren Frier-Tau-Zyklen. Meist werden 2 Frier-Tau-Zyklen angewandt. In der Peripherie des Eisballs reicht der osmotische und hypotherme Stress oft nicht aus, um uniforme Zellestörung zu ermöglichen. In Studien konnte aber gezeigt werden, dass einige dieser Zellen nach einigen Tagen in die Apoptose gehen (42).

Bei multiplen Cryosonden entstehen thermale Synergien, die letalen Isothermen (Verbindungslinien zwischen Orten mit gleicher Temperatur) fusionieren und breiten sich weiter aus. So steigt der Prozentsatz letalen Eises im Durchmesser von 35% auf mehr als 70% bei drei oder mehr Cryosonden. Der nicht-letale Randsaum ist in der in-vitro Studie von Littrup et al. konstant unter 1cm gewesen (43).

3.1.3 Cryoimmunologie

Ein interessanter Aspekt der Cryotherapie ist die Cryoimmunologie: die Fähigkeit eine Immunantwort auf tumorspezifische Antigene zu erzeugen. Allerdings sind hierbei die Erfahrungen sehr unterschiedlich. Es zeigt sich, dass Cryotherapie sowohl positive Effekte auf die tumorspezifische Abwehr, als auch immunsuppressive Wirkung haben kann. Welcher Mechanismus überwiegt, hängt vom Tumortyp, der körpereigenen Immunkompetenz vor der Behandlung, der Frieremethode, dem ablatierten Tumolvolumen und der Stelle, an der man die Immunantwort sucht, ab. Durch Nekrose werden intrazelluläre Bestandteile frei, die immunstimulierend wirken können. Durch Apoptose werden keine Bestandteile freigesetzt und eine Immunstimulation findet nicht statt. Im Gegenteil, dendritische Zellen, die apoptotische Zellen phagozytieren, haben eine supprimierte Zytokinproduktion und reifen nicht. Nekrose stimuliert eher die humorale Immunantwort, Apoptose erzeugt Immuntoleranz. Eine Kombination aus Nekrose und Apoptose könnte zu einer kombinierten humoralen und zellulären Immunantwort führen. Die Verteilung von Nekrose und Apoptose hängt wiederum von der Methode des Frierens ab (44).

Sabel et al. konnten in Tierstudien mit Mäusen eine positive immunologische Antwort nachweisen. So bildete sich bei Mäusen mit Brustkrebs, die mittels Cryotherapie behandelt wurden, nach Reinokulation mit dem gleichen Tumor, nur in 16% der Tumor aus. Bei Mäusen, die chirurgisch therapiert wurden, konnte der Tumor nach Reinokulation in 86%

nachgewiesen werden. Durch die Inokulation eines anderen Tumors, der auch bei cryotherapierten Mäusen in vier von fünf Fällen wuchs, wurde bewiesen, dass diese Antwort tumorspezifisch war (45). In einer zweiten Mäusestudie konnte ein signifikanter Anstieg an tumorspezifischen T-Zellen und eine signifikante Reduktion pulmonaler Metastasen nach Cryotherapie nachgewiesen werden. Der Einsatz von Cryoablation vor chirurgischer Resektion könnte eine adoptive Immuntherapie, bei der körpereigene Immunzellen entnommen, in vitro kultiviert und wieder injiziert werden, sehr vereinfachen (46). Schließlich konnte in Mäusen der Zusammenhang zwischen Frieremethode und immunologischer Antwort nachgewiesen werden. Es wurden Mäuse nach Auftreten von Brustkrebsmetastasen mittels „high freeze rate“, „low freeze rate“ oder chirurgisch behandelt. Bei „high freeze“ erfolgt das Frieren schnell, durch einen 100% Argon Arbeitszyklus, der für circa 30 Sekunden aufrechterhalten wird, bei „low freeze“ langsam, durch einen 10% Argon Arbeitszyklus, wo Argongas für eine Sekunde fließt und für neun Sekunden nicht. Bei der „high freeze“ Gruppe wurden in den tumordrainierenden Lymphknoten ein signifikanter Anstieg der tumorspezifischen T-Zellen, eine Reduktion der pulmonalen Metastasen und ein längeres Überleben nachgewiesen. In der „low freeze“ Gruppe hingegen wurde ein Anstieg der regulatorischen, immunsuppressiv wirkenden T-Zellen, ein signifikanter Anstieg der Lungenmetastasen und ein verringertes Überleben entdeckt (47).

In einer humanen in vivo Studie konnte durch alleinige Cryotherapie keine detektierbare Immunmodulation nachgewiesen werden. Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen war aber mit je fünf Patientinnen im Cryotherapie- und Chirurgie-Gruppe sehr limitiert (48).

Eine andere humane in vivo Studie testete die Kombination von Ipilimumab, einem Antikörper gegen CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) und Cryotherapie auf Immunreaktionen. Aufgrund der kleinen Fallzahl konnten keine statistisch relevanten Ergebnisse erzielt werden, aber die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Cryotherapie in Kombination mit Ipilimumab eine effektive Methode sein könnte, eine systemische Immunstimulation zu triggern (49).

3.2 Cryotherapie bei Fibroadenomen

Kaufman et al. waren im Jahr 2002 die ersten, die eine Studie zu Cryotherapie bei Fibroadenomen veröffentlicht haben. Mittels Argongas basierter Cryosonde der ersten

Generation wurden 57 Stanzbiopsie-gesicherte Fibroadenome mit maximal 4,2 cm Durchmesser in 50 Patienten ultraschallgezielt ablatiert. Die ersten sieben Fälle wurden noch zusätzlich zur Lokalanästhesie mit leichter intravenöser Sedierung in einem Operationssaal behandelt, die nachfolgenden in büroähnlichem Setting. Durch die intrinsische anästhetische Wirkung von Kälte war nur Lokalanästhesie notwendig. Es wurden zwei Frier-Zyklen mit einer zwischengesetzten Tauphase mit jeweils gleicher Dauer angewandt. Bis zum Erreichen der gewünschten Eisballgröße wurde mittels „high freeze“ Setting gekühlt, danach wurde der Eisball mittels „low freeze“ Setting auf der gewünschten Größe gehalten. Die Dauer wurde durch den auf der Größe der Fibroadenome basierenden Algorithmus bestimmt. Die Dauer des Prozesses betrug zwischen 6 und 30 Minuten und wurde unter Echtzeit-Ultraschall beobachtet. Der Eisball sollte einige Millimeter größer als der Tumor sein, um möglichst den ganzen Tumor letaler Temperaturen auszusetzen. Zum Hautschutz wurde sterile Kochsalzlösung auf die Haut geträufelt und injiziert, um den Abstand des Eises zur Haut zu vergrößern. 30 Minuten nach der Behandlung wurden die Patientinnen mit Rötung und Schwellung der Brust, die innerhalb von drei Wochen verschwanden, nach Hause entlassen. Nach sechs Wochen sahen alle behandelten Brüste wie vor der Behandlung aus (15).

Weitere Patientinnen wurden behandelt und ein 12-Monate-Follow-up veröffentlicht. Nach den ersten 60 Fibroadenombehandlungen war eine Cryosonde der zweiten Generation erhältlich und wurde für weitere 10 Fibroadenome eingesetzt. Dadurch vereinfachte sich der Hautschutz. Die Patientinnen wurden nach der ersten und sechsten Woche neben der klinischen Untersuchung auch auf unerwünschte Nebenwirkungen kontrolliert. Ein weiteres Follow-up erfolgte nach drei, sechs und 12 Monaten durch klinische und sonographische Evaluation. 57 Fibroadenome waren für das 12-Monate-Follow-up verfügbar. Der nekrotische Tumor wurde langsam absorbiert und war nach 12 Monaten nur 11% des Anfangsvolumens groß. 75% waren nicht mehr palpabel und bei 91% der Patientinnen war die Zufriedenheit mit der Behandlung gut oder exzellent. 9% waren auf Grund der anhaltenden Palpabilität unzufrieden. Alle elf vor der Behandlung nicht palpablen Fibroadenome blieben nicht palpabel. Die Größe der Fibroadenome stand im Zusammenhang mit der Palpabilität. So waren von den unter 2,5 cm im Durchmesser haltenden Fibroadenome 86% nach 12 Monaten nicht palpabel, die durchschnittliche Volumenreduktion betrug 95%. Bei den über 2,5 cm großen Tumoren waren nur 38% nicht palpabel. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen beobachtet. Alle Komplikationen

waren leicht und entstanden bei der Behandlung mit der Cryosonde der ersten Generation. 3% klagten über mäßig bis starke Schmerzen, bei 3% kam es zu einem leichten Hämatom und bei 6% zu vorübergehender leichter thermalen Hautverletzung. In der Mammographie wurden keine unerwünschten Artefakte beobachtet. Die Kosmetik war exzellent, jede Patientin hatte eine nur circa 3 mm haltende Inzision, die nicht genäht werden musste. Oft war es schwer, nach 12 Monaten die Stelle der Inzision zu finden. Es gab keinen Fall einer Volumsreduktion des Brustgewebes. Bei sieben Patientinnen entstanden kleine Blasen und drei hatten nach 12 Monaten leichte Pigmentationsstörungen (8). Es wurden auch elf weitere gutartige Läsionen, die keine Fibroadenome waren, behandelt und 12 Monate verfolgt. Das Ergebnis war ähnlich wie bei den behandelten Fibroadenomen (9).

29 Patientinnen mit 32 Fibroadenomen waren auch für ein Langzeit-Follow-up von 1,3 bis 3,8 Jahren verfügbar. Die Volumsreduktion stand in direktem Zusammenhang mit der Originalgröße der Fibroadenome. 16% blieben auch bei der letzten Untersuchung tastbar. Die durchschnittliche Volumenreduktion des Tumors war nach durchschnittlich 2,6 Jahren bei 99% angelangt. Es gab keine Artefakte in der Mammographie, die eine Interpretation beeinträchtigen könnten. Zwei Patientinnen klagten über leichte Schmerzhaftigkeit der Brust und eine Patientin spürte einen kreisförmigen fokalen Schmerz, der im Ein-Jahres-Follow-up nicht vorhanden war. Patientinnenzufriedenheit und Kosmetik waren nach wie vor exzellent (16).

Caleffi et al. veröffentlichten 2004 eine Studie mit 124 behandelten gutartigen Veränderungen. Die ersten 114 Tumore wurden mit einer Cryosonde der ersten Generation vereist, die letzten zehn mittels Cryosonde der zweiten Generation, beide arbeiteten mit Argongas. 42 Tumoren (Durchschnittsdurchmesser 1,4 cm) wurden mittels „Double High freeze“, 82 (Durchschnittsdurchmesser 2,1 cm) mittels „tailored freeze“ Technik, wobei der Algorithmus auf der Größe des Tumors basiert, behandelt. Alle Behandlungen wurden unter Echtzeitsonographie durchgeführt. Bei Behandlungen mit der Cryosonde der ersten Generation war ein intensives Hautschutzmanagement notwendig. Klinische Untersuchungen erfolgten nach einer und sechs Wochen sowie nach drei, sechs und 12 Monaten. An einem Standort der Studie wurden die Patientinnen bis zu drei Jahre nachuntersucht (12).

In der „double high freeze“ Gruppe waren 14 der 42 Tumoren (33%) vor der Behandlung tastbar, ein Jahr danach waren es 67%. Durch das exzessive Frieren waren die Veränderungen sonographisch unzuverlässig und eine genaue Volumsreduktionsmessung

nicht möglich. Durch die Überbehandlung erfolgte die Resorption langsamer, auch fanden sich unerwünschte mammographische Veränderungen nach 12 und 24 Monaten. Weitere Daten zur „high freeze“ Gruppe sind nicht vorhanden. In der „tailored freeze“ Gruppe wurden die ersten 21% im Operationssaal durchgeführt, die restlichen 79% in einem büroähnlichen Setting unter Lokalanästhesie ohne Sedierung. Es gab 12 leichte Komplikationen, die alle bei Behandlungen mittels Cryosonde der ersten Generation auftraten und dreimal Schmerzen nach der Behandlung, viermal ein leichtes Hämatom, einen Abszess, dreimal leichte vorübergehende thermale Hautverletzungen und zweimal leichte thermale Hautverletzungen mit leichter Hypopigmentation nach 12 Monaten beinhalteten. Es gab keine unerwünschten mammographischen Veränderungen nach 12 Monaten. Die durchschnittliche Volumsreduktion nach 12 Monaten betrug 91%. 73% der Tumoren waren nach 12 Monaten nicht mehr palpabel, wobei größere Läsionen eher palpabel blieben. Alle vor Behandlung nicht-palpablen Tumore blieben auch nach der Behandlung nicht-palpabel. 92% der Patientinnen beurteilten die Zufriedenheit nach 12 Monaten mit gut bis exzellent. Auch die Kosmetik war bei fast allen Patientinnen, bis auf zwei Pigmentationsstörungen, exzellent. Mittels Cryosonde der zweiten Generation war es wesentlich einfacher, die Größe des Eisballs auf den Tumor mit einigen Millimetern Sicherheitssaum abzustimmen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer war 14,7 Minuten (12).

Edwards et al. behandelten 310 Fibroadenome mit einem Durchschnittsdurchmesser von 1,8 cm mittels sonographisch gezielter, mit Argongas arbeitender Cryosonde der zweiten Generation, wobei die Follow-up-Daten von nur 256 Fibroadenomen vorhanden sind. Es wurden jeweils zwei Frier-Tau-Zyklen mittels „high-“ und „low freeze“ auf die Größe der Fibroadenome abgestimmt. Besonderes Augenmerk wurde daraufgelegt, dass die Daten nicht von einem hoch spezialisierten Zentrum stammen, sondern von vielen einzelnen Ärzten. So durften pro Arzt nicht mehr als 10 Fälle registriert werden. Vor der Behandlung waren 77% tastbar, nach sechs Monaten 50% und nach 12 Monaten 33%. Bei 78% reichten nach der Behandlung nicht-rezeptpflichtige Schmerzmittel, bei 4% trat ein Hämatom, bei 41% Ekchymosen, bei 5% Blasen der Haut und bei 1% Depigmentierung auf. Das kosmetische Ergebnis wurde von den Patientinnen und Ärzten als besser als bei chirurgischer Behandlung bewertet. 92% der Patientinnen waren zufrieden mit der Behandlung (10).

2005 wurde von Nurko et al. eine Fibroadenom-Cryoablationsregister mit 444 Fibroadenomen, die mittels Argongas-basierter Cryosonde der zweiten Generation

ultraschallgezielt und mit größenbasiertem „high-“ und „low freeze“ Setting behandelt wurden, veröffentlicht. Der durchschnittliche Tumordurchmesser war 1,8 cm. 75% der Fibroadenome waren vor der Behandlung tastbar, nach 12 Monaten waren es nur mehr 35%. Auch hier wurden kleinere Läsionen besser resorbiert. In 15% nach 6 Monaten, beziehungsweise 25% nach 12 Monaten blieben Schmerzen am Ablationsort zurück. Die Patientinnenzufriedenheit wurde nach 6 Monaten mit 91%, nach 12 Monaten mit 88% angegeben. Die Kosmetik war exzellent. Die durchschnittliche gesamte Behandlungsdauer betrug 31 Minuten (18).

Littrup et al. behandelten 42 Fibroadenome in 29 Patientinnen mit ultraschallgezielter Cryotherapie unter Temperaturmessung. Die ersten sieben Patientinnen wurden unter Allgemeinnarkose, die restlichen 22 unter Lokalanästhesie behandelt. Die durchschnittliche Volumsreduktion betrug nach 12 Monaten 73%. Mittels Temperaturmessung unter Ultraschallsicht konnten letale Temperaturen bis circa 5 mm an den Rand des Eisballs heranreichend nachgewiesen werden. Die Patientinnen waren mit der Resorption und Kosmetik sehr zufrieden (17).

2012 wurde von Hahn et al. eine Studie mit 23 Fibroadenomen in 22 Patientinnen, die mittels Stickstoff-basierter Cryosonde der zweiten Generation ultraschallgezielt und in büroähnlichem Setting unter Lokalanästhesie behandelt wurden, veröffentlicht. Es wurde eine größenbasierte Frier-Tau-Frier Technik angewandt. Der Eisball schloss in 91,3% das gesamte Fibroadenom ein. 83% der Fibroadenome waren vor der Behandlung als hart tastbar, nach einem Jahr waren es 0%. Die Komplikationen waren mit zwei Fällen von Schwellung, einem Fall von mäßigen Schmerzen und einer Verbrennung gering. In 96% der Fälle wurde die Kosmetik von Patientinnen und Ärzten mit gut oder exzellent bewertet. Die Behandlungsdauer betrug circa 20 Minuten (13).

2014 wurden von Golatta et al. eine Studie mit 60 Fibroadenomen mit einem maximalen Durchmesser von 3 cm, die mittels Stickstoff-basierter Cryosonde der zweiten Generation sonographisch gezielt und unter Lokalanästhesie in zwei Frier-Tau-Zyklen behandelt wurden, veröffentlicht. Der Tumor wurde in 59 von 60 Fällen (98,3%) vollständig vom Eisball eingeschlossen. In einem Fall wurde die Sonde nicht ganz zentral im Tumor platziert, wodurch 2 mm des Tumors nicht eingeschlossen wurden. Vor der Behandlung waren 76% der Fibroadenome tastbar, nach 12 Monaten nur mehr 22%. Die Volumsreduktion war in 93% der Fälle 100%. 28% der Patientinnen hatten schmerzhafte Fibroadenome, nach 12 Monaten gaben nur mehr 2% Schmerzen an. Während der Behandlung selbst gab niemand

Schmerzen an. Es gab keine schweren Komplikationen. Eine vorübergehende Verhärtung wurde registriert. Die Kosmetik und Patientinnenzufriedenheit wurde in 97% mit gut oder exzellent angegeben. Manche Patientinnen wurden auch nach 24 und 36 Monaten evaluiert, wobei die Läsionen keine weiteren Veränderungen mehr zeigten (11).

3.3 Cryotherapie mit kurativem Ansatz bei Brustkrebs

Seit 2003 erschienen einige Studien und Fallberichte zu Cryotherapie bei nicht metastasiertem Brustkrebs. Die meisten wurden mittels sonographisch-gezielter Cryoablation (50-62) durchgeführt, aber auch MR-Tomographie-gezielte (63,64) und kombiniert sonographisch- und CT-gezielte (65,66) Cryotherapiestudien und Fallberichte entstanden. Viele Studien begrenzten die Tumorgröße auf 2 cm oder kleiner, weshalb auch in dieser Arbeit diese Unterteilung aufgegriffen wird.

3.3.1 Cryotherapie bei frühem Brustkrebs (≤ 2 cm)

Die erste Studie wurde 2003 von Tafra et al. veröffentlicht. Es wurden 24 sonographisch beurteilbare, Biopsie-geprüfte invasive T1 Mammakarzinome mittels sonographisch-gezielter, Argongas-basierter Cryosonde der zweiten Generation unter Allgemeinnarkose (20 Fälle) oder Lokalanästhesie (4 Fälle) mit einem 5 bis 11 mm über den Tumor reichenden Rand vereist und der Eisball sofort chirurgisch entfernt und histologisch analysiert. Sobald der Eisball sonographisch 5 mm oder weniger an die Haut heranreichte, wurde die Distanz mittels injizierter Kochsalzlösung wieder vergrößert. Durch den Eisball war die chirurgische Entfernung des Tumors leichter als bei normalen Operationen, auch die Blutung war nur minimal. Bei vier Präparaten (16,7%) wurde ein positiver Resektionsrand nachgewiesen und eine Re-Exzision durchgeführt. Es zeigte sich, dass bei einem über 6 mm über den Tumor reichenden Eisrand die positiven Ränder statistisch relevant von 16,7% auf 5,6% fielen. Eine weitere Re-Exzision wurde bei positiven Lymphknoten durchgeführt. Es kam zu keinen Komplikationen, zwei kleine postoperative Serome wurden drainiert. Da die immunhistochemische Analyse der Präparate nicht zuverlässig war, ist vor jeder Cryotherapie eine Stanzbiopsie notwendig, um eine vollständige histologische Analyse zu gewährleisten (50).

Roubidoux et al. behandelten neun Patientinnen mit Biopsie-geprüften invasiven Mammakarzinomen unter 2 cm mittels sonographisch-gezielter, Argongas-basierter Cryosonde mit zwei Frier-Tau-Zyklen in büroähnlichem Setting. Nach zwei bis drei Wochen wurden die Tumoren chirurgisch entfernt und histologisch analysiert. Sieben von neun Patientinnen hatten keinen Residualtumor, in einem Präparat fand sich ein kleiner Fokus eines invasiven Karzinoms, in einem anderen Präparat ein extensives multifokales duktales Karzinom in situ. In Ultraschall und Mammographie vor chirurgischer Exzision zeigten sich erhöhte Echogenität beziehungsweise erhöhte Dichte in dem Bereich, wo sich der Eisball befand (59).

Sabel et al. behandelten 29 Patientinnen mit sonographisch darstellbaren, nicht mehr als 2 cm haltenden, Biopsie-geprüften invasiven Mammakarzinomen mit sonographisch-gezielten, Argongas-basierten Cryosonden der ersten und zweiten Generation unter Allgemeinnarkose (4 Fälle) oder Lokalanästhesie (25 Fälle) mit jeweils zwei Frier-Tau-Zyklen. Die ersten elf Fälle wurden mit der Cryosonde der ersten Generation und einem „high freeze“ für zehn Minuten, unabhängig von der Größe des Tumors, durchgeführt. Um exzessives Frieren zu vermeiden, wurden die restlichen Behandlungen mit einer Cryosonde der zweiten Generation und einem größenbasierten „high freeze“ und „low freeze“ Algorithmus durchgeführt. Reichte der Eisball 5mm oder weniger an die Haut heran, wurde Kochsalzlösung injiziert. In 27 Patientinnen wurde die Sonde passend in den Tumor gesetzt. Nach sieben bis 30 Tagen wurde die chirurgische Entfernung durchgeführt. In 85% zeigten sich in der histologischen Analyse keine lebenden invasiven Tumorzellen im Präparat. Vier Patientinnen hatten DCIS Anteile im normalen, mitentfernten Gewebe. Alle Karzinome bis 1cm wurden komplett ablatiert. Schließt man invasive lobuläre und kolloide Karzinome und Tumoren mit mehr als 25% DCIS-Komponente aus, wurde auch bei Karzinomen bis 1,5 cm eine komplette Ablation erreicht. Es gab keine Komplikationen und keine starken Schmerzen nach der Behandlung. Die Gesamtdauer betrug circa 30 Minuten (51,52).

Pfleiderer et al. behandelten 30 Biopsie-geprüfte, sonographisch sichtbare, invasive Mammakarzinome bis 1,5 cm mittels Cryosonde der zweiten Generation und Temperaturmessung an der Sondenspitze unter Lokalanästhesie und sonographischer Führung mit jeweils zwei Frier-Tau-Zyklen. Ein Sicherheitsrand von mindestens 6mm Eis über die Tumorgrenze wurde eingehalten. Die Zieltemperatur von -115°C wurde innerhalb von 2 Minuten erreicht. Nach durchschnittlich elf Tagen erfolgte die Operation und histologische Evaluation. Bei keiner der 29 beendeten Behandlungen wurden im Präparat

lebende invasive Tumorzellen nachgewiesen. Bei fünf von 30 Patientinnen (16,7%) fanden sich allerdings DCIS außerhalb der Cryoläsion. Es kam zu keinen Hautschäden oder Infektionen. Zwei Patientinnen brauchten leichte Schmerzmedikation. Beim Herausziehen der Cryosonde kam es zu einer arteriellen Blutung, die aber mittels Kompression nach 20 Minuten gestillt werden konnte. Die Gesamtdauer der Cryotherapie betrug zwischen 40 und 75 Minuten (53).

Pusztaszeri et al. behandelten elf Patientinnen mit sonographisch sichtbaren, Biopsiegeprüften, invasiven Mammakarzinomen unter 2 cm mittels einer (Tumor < 1,2 cm) oder zwei (Tumor > 1,2 cm) Argongas-basierter Cryosonden unter Lokalanästhesie mit jeweils zwei Frier-Tau-Zyklen unter MRT-Führung. Je eine MRT-Kontrolle wurde in der ersten Tau-Phase und nach der zweiten Frier-Phase durchgeführt. Aufgrund eines technischen Problems konnte ein Tumor nicht zur Gänze vereist werden. Vier bis fünf Wochen danach erfolgte die Operation und histologische Analyse. Die Tumordestruktion war sehr unterschiedlich: in zwei Fällen (18,2%) waren weder invasive noch DCIS Tumorreste nachweisbar, in zwei Fällen nur DCIS und in sechs invasive Tumorreste mit oder ohne DCIS, diese Ergebnisse standen in keinem Zusammenhang mit Tumorgröße oder anderen histologischen Parametern. In fünf Fällen kam es zu Hautulzeration und/oder Nekrose. Es wurde keine Zeitangabe für die gesamte Prozedur veröffentlicht (63).

Bergin et al. präsentierten den Fall einer 85-jährigen Frau, deren zwei nicht palpable Mammakarzinome (7x6 mm und 6x6 mm) auf Grund der Verweigerung einer Operation, Radiatio, Chemotherapie, Chemopräventionstherapie und Mamma-MR mittels Cryotherapie behandelt wurden. Die beiden Tumore wurden sonographisch-gezielt bei mindestens -140°C in zwei Frier-Tau-Zyklen mit einem Sicherheitssaum von 1cm vereist und für 18 Monate nachkontrolliert. Direkt nach der Cryotherapie zeigte sich das Zentrum der Läsionen sonographisch hypoechogen mit unschärferem, hyperechogenem Rand, passend zu der sich auflösenden Verdichtung in der Mammographie. Nach sechs Monaten war eine der Läsionen mammographisch nicht mehr zu erkennen, die zweite hatte an Dichte und Größe abgenommen. Nach einem Jahr war keine der Läsionen mehr erkennbar und konnten sonographisch nur mehr auf Grund der gesetzten Clips erkannt werden. Nach 18 Monaten waren mammographisch keine Architekturstörungen und Verdichtungen mehr zu erkennen. Biopsien wurden an den ehemaligen Tumorstellen durchgeführt, die normales Brustgewebe in dem einen und einen kleinen Fokus von 0,5 mm eines low grade DCIS in dem anderen

Präparat zeigten. Es wurde eine dritte Pathologie entdeckt und biopsiert, die aber nicht mit der Cryotherapie in Zusammenhang zu stehen schien (56).

2010 veröffentlichten Tozaki et al. einen Fallbericht über eine 76-jährige Frau mit einem invasiven duktalem Karzinom von 1,2 cm Durchmesser. Es wurde eine Ultraschall-gezielte Cryoablation mittels einer Argongas-basierter Cryosonde der zweiten Generation und zwei Frier-Tau-Zyklen durchgeführt. Direkt nach der Ablation wurde die Bildung des Eisballs mittels MRT verifiziert und durch Kontrastmittelgabe konnte gezeigt werden, dass der nun nicht mehr Kontrastmittel-aufnehmende Tumor vollständig in der Ablationszone lag. Nach neun Wochen zeigte eine weitere MRT die Ablationszone mit peripherem Kontrastmittel-Enhancement und die 1,2 cm große, nicht Kontrastmittel-aufnehmende Masse in der Ablationszone. 14 Wochen nach Ablation wurde die Operation durchgeführt. In HE-Färbung und Cytokeratin-Immunhistologie zeigten sich keine lebenden Tumorzellen. Die Ablationsdauer betrug 80 Minuten, es kam zu keinen Komplikationen (60).

2011 veröffentlichten Manenti et al. eine Studie über 15 Biopsie-geprüfte unifokale, duktales, invasive Mammakarzinome bis 1 cm, die sonographisch-gezielt mittels Cryosonde mit zwei Temperaturmessern in zwei Frier-Tau-Zyklen behandelt und nach circa 34 Tagen operiert wurden. In der Zeit zwischen Cryotherapie und Operation wurden wöchentlich Sonographie und nach einer und nach vier Wochen MR-Aufnahmen durchgeführt. In 14 von 15 Läsionen zeigte sich in MRT, Histologie und Immunhistochemie vollständige Nekrose ohne Residualtumor. In einem Fall wurde die Cryosonde aufgrund schlechter Patientencompliance nicht korrekt positioniert. In 12 von 15 Fällen zeigte sich nach der Cryoablation eine Hautrötung, die innerhalb von acht Stunden verging, in 5 Fällen eine knotige Verdickung und in vier Fällen Ekchymose. Bis auf zwei Fälle von subkutanen Hämatomen gab es keine Komplikationen. Die Behandlung dauerte etwa 30 Minuten (57).

2013 veröffentlichten Manenti et al. eine Studie von 80 Patientinnen, die mittels Cryotherapie oder Radiofrequenzablation behandelt wurden. Die Ergebnisse der Radiofrequenzablation werden im gleichnamigen Kapitel bearbeitet. 40 Patientinnen mit Biopsie-geprüften unifokalen, duktalem, invasivem Mammakarzinomen bis 2 cm wurden mittels Argongas-basierter Cryosonde mit zwei Temperaturmessern sonographisch-gezielt unter Lokalanästhesie und leichter Sedierung mit zwei Frier-Tau-Zyklen behandelt. Nach circa 34 Tagen wurde die geplante Operation durchgeführt und das Präparat histologisch analysiert. Bis zur Operation wurde wöchentlich ein Ultraschall und nach der ersten und vierten Woche eine MRT durchgeführt. Nach vier Wochen zeigten sich in zwei Fällen (5%)

Kontrastmittelanreicherungen in der MRT, die sich in der Histologie als Residualtumor bestätigten. In zwei weiteren Fällen zeigte sich in der MRT nach Cryotherapie ein Kontrastmittelenhancement, welches in der prächirurgischen MRT nicht mehr vorhanden war. Es handelt sich um Granulationsgewebe. Das kosmetische Ergebnis war in 26 Fällen exzellent, in acht gut und in sieben mäßig. Cryotherapie wurde aufgrund des intrinsischen anästhetischen Effekts der Kälte besser toleriert als Radiofrequenzablation (54).

2015 veröffentlichten Poplack et al. eine Studie mit 20 Patientinnen mit invasiven, unifokalen, nicht mehr als 25% DCIS Anteil beinhaltenden Mammakarzinomen bis 1,5 cm, die mittels Ultraschall-gezielter, Argongas- oder Stickstoff-basierter Cryosonde der zweiten Generation mit 1 cm Sicherheitsrand in zwei Frier-Tau-Zyklen unter Lokalanästhesie ablatiert und nach vier bis sechs Wochen chirurgisch entfernt wurden. Vor und 25 bis 40 Tage nach der Ablation wurde eine Kontrastmittel-verstärkte MRT durchgeführt. Bei 18 von 20 Patientinnen zeigte die MRT nach Ablation stark verringerte Intensität oder keine Kontrastmittelaufnahme mit einem dünnen peripheren, Kontrastmittel-aufnehmenden Ring, wobei bei drei der 18 Patientinnen ein Residualtumor in Form von DCIS in der Histologie nachgewiesen wurde. Die restlichen zwei Patientinnen zeigten eine verdächtige Kontrastmittelaufnahme, die sich aber nicht als Residualtumor herausstellte. Bei einer Patientin zeigte sich eine verdächtige Masse abseits der Ablationszone, ein 4 mm großes invasives duktales Karzinom wurde nachgewiesen, aber nicht als Versagen der Cryotherapie gewertet. Es ergab sich eine Sensitivität von 0% (0/3) und eine Spezifität von 88% (15/17). Die klinische Versagensrate lag bei 15%. Komplette Tumorablation wurde bei 80% (16/20) erreicht. Es kam bis auf leichte Schwellung und Rötung zu keinen Komplikationen, nur eine Patientin gab leichtes Unwohlsein während des ersten Zyklus an, welches sich beim zweiten allerdings auflöste (61).

Die neueste Studie wurde von Simmons et al. 2016 veröffentlicht. Es wurden 87 unifokale, invasive, duktales Mammakarzinome bis 2 cm, mit weniger als 25% intraduktalem Anteil und Kontrastmittelaufnahme in der MRT behandelt. Nach der sonographisch-gezielten Cryoablation durch erfahrene Ärzte wurde 14 bis 28 Tage später eine MRT und chirurgische Exzision durchgeführt. In 75,9% erfolgte eine vollständige Cryoablation, in 24,1% zeigte sich invasiver Residualtumor und/oder DCIS Anteile. Histologie und MRT waren in der Residualtumorbeurteilung konkordant, die MRT eignet sich also gut, um vollständige Tumorablation zu beurteilen. Bei Tumoren unter 1 cm war die vollständige Ablationsrate 100% ohne Kontrastmittelaufnahme nach Cryotherapie, bei Tumoren ab 1 cm 77,4% ohne

Kontrastmittelaufnahme. Der negative Vorhersagewert der MRT bezüglich Residualtumor beträgt 81,2%. Erachtet man die in der Histologie entdeckte Multifokalität nicht als Cryoablationsversagen, wurde eine erfolgreiche Tumorablation bei 92% der 87 Tumoren erreicht. Radiatio würde wahrscheinlich subklinische Fokusse außerhalb der Ablationszone zerstören. Es gab keinen Fall ineffektiver Cryoablation (lebensfähige Tumorzellen innerhalb der Cryoablationszone), in vier Fällen inkomplette Ablation (Tumorzellen am Rand der Cryoablationszone) durch Unterschätzung der Tumorgöße oder abweichende Sondenplatzierung und zwei Fälle von falsch platzierter Ablation (kein nekrotischer Tumor innerhalb der Zone, aber lebender Tumor außerhalb) (55).

3.3.2 Cryotherapie bei Brustkrebs über 2 cm

2002 veröffentlichten Pfeleiderer et al. eine Studie mit 15 Patientinnen mit 16 Mammakarzinomen bis 3 cm, die mittels sonographisch-gezielter Cryotherapie in zwei Frier-Tau-Zyklen und Operation innerhalb von fünf Tagen behandelt wurden. Über die Art der Cryosonde und genaue Technik wird im Abstract nicht berichtet. Bei fünf Tumoren unter 1,6 cm konnte histologisch kein invasiver Tumor mehr nachgewiesen werden, bei zwei von ihnen fand sich im umgebenden Gewebe duktales in situ Anteile. Bei elf Patientinnen mit Tumoren über 2,2 cm konnte nur eine inkomplette Tumornekrose erreicht werden. Es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen (62).

2004 wurde eine Studie von Morin et al. veröffentlicht, in der 25 Patientinnen mit operablem, invasivem Mammakarzinom mittels einer oder zwei Argongas-basierter, MR-gezielter Cryosonden in zwei bis drei Frier-Tau-Zyklen mit einem Sicherheitssaum von 1 cm behandelt wurden. Ziel war es, nicht den gesamten, sondern nur den dominanten Tumor zu ablatieren. Nach circa einem Monat wurde eine partielle (4 Fälle) oder totale Mastektomie (21 Fälle) durchgeführt. In keiner der Ablationszone wurden lebensfähige Tumorzellen gefunden. In 13 Fällen (52%) war die Ablation vollständig, in zehn der 12 nicht vollständigen Ablationen wurde das Versagen bereits vom durchführenden Arzt während der Prozedur vorhergesagt. Die Kombination aus ärztlicher Einschätzung und Szintigraphie vor der Operation erlaubte zu 96% eine korrekte Vorhersage der histologischen Ergebnisse. Es kam zu keinen ernsthaften Komplikationen, die Dauer der Cryotherapie betrug circa drei Stunden (64).

Littrup et al. behandelten 22 Mammakarzinome in elf Patientinnen, die eine Operation verweigerten. Fünf Patientinnen hatten einen oder mehrere Rezidivtumoren, sechs Patientinnen neu aufgetretene Primärtumoren, die unter potentieller Heilung behandelt wurden. Da sich die Ergebnisse nicht streng trennen lassen, werden auch die palliativ behandelten Patientinnen hier bearbeitet. Mit zwei bis sieben Cryosonden wurden Tumore bis 6,5 cm sonographisch- (12 Tumore) oder zusätzlich CT-gezielt (zehn multifokale Tumore) in zwei Frier-Tau-Zyklen mit 1cm Sicherheitsrand behandelt und zusätzliche Biopsien (bei Primärtumorbehandlung) während der Cryoablation entnommen. In den Biopsien zeigten sich weder invasiver Tumor noch DCIS. Tumore bis 1-2 mm Abstand zur Haut konnten durch großzügige Injektion von Kochsalz behandelt werden. Ein Follow-up erfolgte nach ein, drei, sechs, 12, 18 und 24 Monaten und danach jährlich. Drei Patientinnen waren nicht für ein Follow-up erreichbar, die restlichen acht für durchschnittlich 25,2 Monate. Eine Patientin mit Lokalrezidiv wurde ein weiteres Mal mit Cryotherapie behandelt und ist seitdem rezidivfrei. In allen anderen Fällen kam es zu keinen Lokalrezidiven innerhalb 1 cm der Ablationszone für bis zu sechs Jahren. Es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen und zehn von elf Patientinnen waren sehr zufrieden, eine konnte aufgrund Unerreichbarkeit nicht befragt werden (65).

Gajda et al. behandelten 53 Biopsie-geprüfte Mammakarzinome unterschiedlicher Histologie zwischen 5 und 37 mm mittels sonographisch-gezielter Cryotherapie unter Lokalanästhesie. Ein bis 35 Tage später erfolgte die chirurgische Entfernung. Zwei Behandlungen mussten aufgrund technischer Probleme gestoppt werden. In 24 Fällen (45,3%) wurde Resttumor in der Histologie festgestellt. Der histologische Tumortyp hatte statistisch signifikante Auswirkungen auf das Ergebnis der Cryotherapie. So waren alle 29 tumorfreien Fälle im Stadium cT1. Ein weiterer wichtiger Faktor war die Erfahrung des behandelnden Arztes. So wurde in den ersten 27 Fällen nur in 22,2% eine vollständige Ablation erreicht, in den nächsten 26 Fällen in 88,5%. Außerdem waren die Ergebnisse beim duktalem invasiven Mammakarzinom besser als beim lobulären und DCIS (58).

Cazzato et al. veröffentlichten 2015 eine Studie mit 23, durchschnittlich 85-jährigen Patientinnen mit Biopsie-geprüften unifokalen Mammakarzinomen bis 3 cm, die eine Operation verweigerten oder nicht tauglich waren und mittels sonographisch- und CT-gezielter Cryotherapie mit ein bis vier Sonden mit einem Sicherheitsrand von 1cm in zwei oder drei Frier-Tau-Zyklen behandelt wurden. Keine Patientin bekam adjuvante Radiatio, fünf bekamen eine adjuvante endokrine Therapie. Eine Patientin starb zwei Monate nach der

Cryotherapie an einem Myokardinfarkt. Das Follow-up inklusive MRT erfolgte nach drei, 12, 18 und 24 Monaten. Fünf Patientinnen zeigten eine schlechte lokale Tumorkontrolle im Follow-up, zwei davon wurden erfolgreich ein zweites Mal mit Cryotherapie behandelt. Die Komplikationen beinhalteten drei Hämatome, ein Hämatom mit Hauteinziehung und eine Verbrennung, die aber alle nach drei Monaten ohne Folgen abheilten. Eine Patientin zeigte auf Grund eines Rezidivs nahe der Haut, außerhalb der cryotherapierten Zone, eine Ulzeration nach 12 Monaten. Nach drei Monaten empfand keine Patientin Schmerzen. Die lokale Tumorkontrolle nahm mit der Zeit ab, so waren nach drei Monaten 95,6%, nach 24 Monaten nur mehr 9,4% ohne Rezidiv. Allerdings haben nur fünf der 23 Patientinnen dieses Follow-up wahrgenommen (66).

3.3.3 Cryotherapie von lokalem Morbus Paget

In einer Studie von Rzaca und Tarkowski wurden sechs Patientinnen mit Morbus Paget der Brustwarze, die eine Operation verweigerten oder untauglich waren, mittels Stickstoff-basierter Cryosonde unter Lokalanästhesie in drei Frier-Tau-Zyklen behandelt. Bei zwei Patientinnen waren mehrere Applikationen notwendig. Alle Brustwarzen wurden zerstört und heilten nach vier bis acht Wochen ab. Das Follow-up betrug durchschnittlich 94 Monate. Vier Patientinnen waren bei Veröffentlichung dieser Studie noch am Leben. Zwei von sechs Patientinnen, bei denen bereits vor der Cryotherapie die ganze Brustwarze ulzeriert war, bildeten ein Rezidiv aus, möglicherweise auf Grund von Skip-Läsionen. Eine Patientin starb nach 96 rezidivfreien Monaten an einem Schlaganfall, eine andere mit Rezidiv an Herzinsuffizienz. Die zweite Patientin mit Rezidiv wurde erfolgreich ein zweites Mal cryotherapiert (67).

3.4 Cryotherapie im palliativen Setting

Pusceddu et al. veröffentlichten 2011 einen Fallbericht über eine 57-jährige Patientin, bei der sich drei Jahre nach erfolgreicher Behandlung eines metastasierten Mammakarzinoms ein Rezidiv in der Brust und einen Tumor in der Axilla präsentierte und eine Operation verweigert wurde. Es wurde eine CT-gezielte Cryotherapie, mit je einer Sonde in Brust und Axilla, unter Lokalanästhesie in zwei Frier-Tau-Zyklen durchgeführt. Beide Läsionen

konnten vollständig ablatiert werden und auch nach acht Monaten war die Patientin frei von lokalem Tumorrezidiven (68).

2014 folgte eine klinische Studie über 17 Patientinnen mit 22 duktalem, invasivem, in den Knochen metastasierten Mammakarzinomen, die in 19 Sitzungen mittels CT-gezielter Cryotherapie unter Lokalanästhesie mit Sedierung mit einer oder mehreren Cryosonden in zwei Frier-Tau-Zyklen und 1 cm Sicherheitsrand behandelt wurden. Das Ergebnis wurde mittels MRT oder CT nach der Cryotherapie und nach drei, sechs und 12 Monaten, danach alle sechs Monate evaluiert. Es gab keine Komplikationen und nach einem Monat war bei allen Patientinnen ein optimales kosmetisches Ergebnis erzielt worden. Nach zwei Monaten zeigten 15 von 17 Patientinnen (88%) keine Kontrastmittelaufnahme in MRT oder CT und eine komplette Nekrose der Läsion. Bei zwei Patientinnen zeigte sich ein minimales Residuum, da der Eisball den Tumor nicht komplett eingeschlossen hatte. Nach zytologischer Bestätigung wurden diese beiden erfolgreich mit einem zweiten Durchgang Cryotherapie behandelt. In der ganzen Follow-up-Periode (Dauer nicht angegeben) wurden keine Rezidive oder Progression der lokalen Erkrankung beobachtet. Eine Patientin starb an ihren Lebermetastasen (69).

Li et al. behandelten 64 Patientinnen mit Rezidiven bei metastasiertem Mammakarzinom. Diese wurden in drei Gruppen unterteilt: 35 Patientinnen erhielten Cryotherapie sowohl für Rezidive als auch für Metastasen, mit oder ohne Chemotherapie, elf Patientinnen erhielten Cryotherapie nur für Rezidive und 18 Patientinnen erhielten nur Chemotherapie. Das durchschnittliche Gesamtüberleben war in der Gruppe, wo sowohl Rezidive als auch Metastasen behandelt wurden (59 Monate) signifikant länger als in den anderen beiden Gruppen (22 Monate bei nur Rezidivcryotherapie, 27,5 Monate bei Chemotherapie), wobei multiple, frühe Behandlungen besser waren als singuläre, späte. Außerdem war das Gesamtüberleben signifikant besser bei Cryoimmunotherapie (58 Monate) als bei Chemo-Cryotherapie (31,5 Monate), alleiniger Cryotherapie (39,5 Monate) oder alleiniger Chemotherapie (27,5 Monate) (70).

Niu et al. behandelten 91 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs mittels sonographisch- oder CT-gezielter Cryotherapie in zwei Frier-Tau-Zyklen und 1 cm Sicherheitsrand. Von den 91 Cryotherapie-Patientinnen bekamen 35 zusätzlich Immunotherapie, und 29 Chemotherapie. 27 Patientinnen erhielten nur Cryotherapie. Weitere 29 Patientinnen wurden nur mittels Chemotherapie behandelt. Insgesamt wurden also 120 Patientinnen behandelt. Es wurden 222 Läsionen, davon 30 in der Brust, erfolgreich ohne schwerwiegende

Komplikationen behandelt. Das durchschnittliche Gesamtüberleben war in der Cryotherapie-Gruppe (55 Monate) signifikant höher als in der Chemotherapie-Gruppe (27 Monate), bei multiplen Behandlungen (76 Monate) höher als bei singulären (48 Monate) und bei früher Behandlung (67 Monate) besser als bei verzögerter (48 Monate). In der Cryoimmunotherapie-Gruppe (83 Monate) war das durchschnittliche Gesamtüberleben besser als bei Cryotherapie alleine (43 Monate) und bei Chemo-Cryotherapie (48 Monate) besser als bei Chemotherapie alleine (43 Monate) (71).

Die Ergebnisse der gemischten Studie von frühem und rezidivierendem Brustkrebs von Littrup et al. (65) siehe Kapitel „Cryotherapie in Brustkrebs über 2cm“.

4 Radiofrequenzablation

4.1 Allgemeines

Radiofrequenzablation ist eine minimal-invasive Technik zur Zerstörung solider Tumoren durch Reibungswärme, die durch, von Wechselstrom in Bewegung gesetzte, intrazelluläre Ionen entsteht. Der Strom fließt von der im Tumor platzierten Elektrode in Richtung einer Erdungsplatte, die auf der Haut angebracht wird. Die Ablationszone kann entweder durch Erhöhung der Leitfähigkeit des Gewebes durch Einbringen von Kochsalzlösung vergrößert werden, oder durch die Vergrößerung der Elektrode durch Ausklappen mehrerer sekundärer Elektroden aus der Spitze der Primärelektrode, wodurch eine Stern- oder Schirmchenform entsteht. Die Größe der Ablationszone kann damit auf 3-5 cm erhöht werden (72). Hochfrequenter elektrischer Strom (400-500 kHz) wird bei bis zu 200 Watt angewandt. Meist wird Ultraschall zur Führung und Darstellung des Vorgangs verwendet, da die verwendete Frequenz der Radiofrequenzablation zum Beispiel mit der MRT interferiert. Es gibt zwar mittlerweile MR-kompatible Sonden, diese sind aber extrem teuer. Nach der Ablation sieht man im Ultraschall eine hyperechogene koagulierte Zone (73). Allerdings ist die Darstellung während der Behandlung schwierig, da es von Beginn an in der Umgebung des Tumors zu schneller und diffuser Hyperechogenität kommt, wodurch der Tumor nicht mehr klar erkennbar ist. Die Behandlung ist schmerzhaft, deswegen wird eine tiefe Sedierung oder Allgemeinnarkose angewandt (74).

Es werden drei Möglichkeiten, die Behandlung durchzuführen, angegeben. Die häufigste Technik ist Impedanz-basiert. Es wird eine stufenweise Erhöhung der Leistung in fünf oder zehn Watt-Schritten alle ein oder zwei Minuten durchgeführt, bis es zu dem sogenannten Power-Roll-Off, einer Impedanzerhöhung von mindestens 20 Ohm, kommt, der für die totale Gewebekoagulation spricht. Wird dieser Impedanzsprung nicht erreicht, wird die Behandlung meist nach 15 Minuten beendet. Sie wurde erstmals für die Radiofrequenzablation von Mammakarzinomen von Jeffrey et al. (75) beschrieben, von Izzo et al. (76) abgewandelt und in dieser oder ähnlicher Form oft angewandt. Eine andere Möglichkeit ist die Behandlung bei konstanter Temperatur über eine gewisse Zeit. Es werden Temperaturen von 75°C (77) bis 100°C (78), meist aber 90°C-95°C, über zehn bis 20 Minuten gehalten (Temperatur/Zeit-basiert). Die dritte Möglichkeit ist die Beurteilung anhand der Bildgebung. So wird die Behandlung so lange fortgesetzt, bis im Ultraschall der gesamte Tumor koaguliert erscheint (Bildgebungs-basiert) (79,80).

In der Histologie findet man Koagulationsnekrose und Proteindenaturierung, weswegen eine genaue histologische Analyse inklusive Rezeptorstatus vor der Radiofrequenzablation erfolgen sollte. Die zellzerstörenden Veränderungen finden sich oft erst nach 48 Stunden, deshalb ist bei sofortiger Resektion nach Radiofrequenzablation an eine immunhistochemische Analyse, zum Beispiel mittels NADH Färbung, zusätzlich zur Standard-HE-Färbung, zur Beurteilung der Lebensfähigkeit der Tumorzellen zu denken (40).

In der nachfolgenden Behandlung der einzelnen Studien zur Radiofrequenzablation wird eine Unterteilung in behandelte Tumoren größer oder kleiner als 2 cm und Verwendung einer einfachen oder einer Stern- oder Schirmchen-förmigen Elektrode durchgeführt. In drei Studien (77,81,82) wurde auch stereotaktisch-gezielt behandelt, alle anderen verwendeten Ultraschall zur Führung und Darstellung. Ist in der nachfolgenden Bearbeitung der einzelnen Studien keine Anmerkung zur Bildgebung der Führung und Darstellung vorhanden, handelt es sich um Ultraschall.

4.2 Radiofrequenzablation bei Mammakarzinomen bis 2 cm

Bei Mammakarzinomen bis 2 cm wurden nur bei sechs Studien (77,82-86) stern- oder schirmchenförmige Elektroden verwendet. Eine dieser Studien führte die Behandlung stereotaktisch-gezielt und ohne nachfolgender Operation durch (77), in einer zweiten wurde auf die Operation verzichtet (86), eine weitere Studie behandelte eine Patientin stereotaktisch-gezielt (82). Alle Studien, die einfache, intern gekühlte Elektroden verwendeten, setzten Ultraschall zur Führung und Darstellung der Behandlung ein (54,85,87-98), fünf Studien verzichteten zumindest teilweise auf eine Operation (87,89,92,93,98).

4.2.1 Mit stern-oder schirmchenförmigen Elektroden

Burak et al. veröffentlichten 2003 eine Studie mit zehn Patientinnen mit unifokalem invasiven Mammakarzinom von 0,5-2 cm die mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation behandelt und ein bis drei Wochen später operiert wurden. In der MRT nach Radiofrequenzablation zeigte sich in neun von zehn Fällen keine Kontrastmittelaufnahme. Der lebensfähige Residualtumor bestätigte sich mittels CK 8/18-

Immunhistochemie. In allen anderen Fällen wo die HE-Färbung maligne Tumorzellen nachwies, konnten diese mittels CK 8/18 als nicht lebensfähig beurteilt werden. Die Ablationszone betrug 2,6 bis 4,5 cm. Im Ultraschall ließ sich keine genaue Grenze zwischen ablatiertem und normalem Gewebe erkennen. Bis auf leichte Ekchymose traten keine Komplikationen auf. Die Dauer der Behandlung betrug 7-21 Minuten (83).

Fornage et al. behandelten 20 Patientinnen mit 21 invasiven Mammakarzinomen bis 2 cm mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (95°C, 15 Minuten) mit anschließender chirurgischer Entfernung und histologischer Analyse der Lebensfähigkeit der Tumorzellen mittels NADH-Diaphorese. In allen 21 Radiofrequenz-Ablationszonen zeigte sich vollständige Tumordestruktion. Bei einer Patientin konnte allerdings außerhalb der Zone ein kleiner Residualherd nachgewiesen werden. Es kam zu keinen schwerwiegenden Komplikationen (95).

Noguchi et al. behandelten zehn Patientinnen mit invasivem oder nicht-invasivem Mammakarzinom bis 2 cm mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (95°C, 15 Minuten, 20 Watt), wobei eine Läsion sonographisch nicht sichtbar war und deswegen stereotaktisch-gezielt ablatiert wurde. Ein Sicherheitsrand von mindestens 5 mm wurde immer eingehalten. Sofort nach der Ablation erfolgte die chirurgische Behandlung. Neben HE-Färbung wurde NADH-Diaphorese gefärbt, um die Lebensfähigkeit der sichtbaren Tumorzellen zu beurteilen. In der HE-Färbung wurde in 90% nur eine leichte Veränderung der Zellen nachgewiesen, in der NADH-Färbung wurde allerdings klar, dass zu 100% eine vollständige Ablation erfolgte, also keine lebensfähigen Tumorzellen in der Ablationszone vorhanden waren. Chirurgisch wurde R0-reseziert, es gibt aber keine Angaben, ob außerhalb der Radiofrequenz-Ablationszone lebende Tumorzellen nachgewiesen wurden. Nach der Operation war kein Hinweis auf Infektion oder Hautverbrennung vorhanden (82).

Earashi et al. behandelten 17 Patientinnen mit Mammakarzinomen unter 3 cm, die im Kapitel „Radiofrequenzablation bei Mammakarzinomen über 2 cm“ bearbeitet werden, und in einer zweiten Serie sieben Patientinnen mit unifokalem, invasivem Mammakarzinom bis 2 cm mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (95°C, 15 Minuten, 20 Watt). Ein bis sieben Monate später erfolgte eine Exzision mit einem Randsaum normalen Gewebes mittels sonographisch-gezieltem Mammothom. In der HE-Färbung zeigte sich in 43 % eine vollständige Ablation, in 57% markante Veränderungen in 2/3 oder mehr der Tumorzellen. NADH-Diaphorese wies in keinem Fall lebensfähigen Tumorzellen innerhalb oder außerhalb der Ablationszone nach. Die sichtbaren Veränderungen in der HE-Färbung

korrelierten positiv mit längerer Verzögerung der Exzision und adjuvanter Therapie. Es gab keine Komplikationen (81).

2009 veröffentlichten Imoto et al. eine Studie mit 30 Patientinnen mit T1N0 Mammakarzinomen ohne extensiver duktaler Komponente. Obwohl die Studie für Karzinome bis 2 cm bestimmt war, wurden sechs Patientinnen mit bis zu 2,4 cm eingeschlossen. Die Tumore wurden mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen behandelt, die Operation erfolgte sofort danach. In einem Fall konnte aufgrund einer Verbrennung nur ein Zyklus durchgeführt werden, in einem weiteren Fall war die Ablation aufgrund falscher Elektrodenplatzierung inkomplett. In der HE-Färbung zeigte sich in 87% eine vollständige Ablation ohne Residualtumor. NADH-Färbung war nur für 26 Fälle verfügbar und wies in 92% keine lebensfähigen Tumorzellen in der Ablationszone nach. In zwei Fällen kam es zu Verbrennungen, in einem zur Nekrose des Nippel-Areola-Komplexes und in sieben Fällen zu Verbrennungen des Musculus pectoralis major (84).

Head und Elliott behandelten fünf Patientinnen mit nicht-palpablen, stereotaktisch sichtbaren Mammakarzinomen bis 1,2 cm mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (75°C, 20 Minuten). Eine Patientin mit DCIS konnte nicht ablatiert werden, da die Elektrode den Tumor nicht penetrieren konnte. Die vier invasiven Tumore wurden ablatiert, der erste Fall nach sechs Wochen chirurgisch reseziert, die restlichen wurden nur mittels Mammographie und klinischer Evaluierung nachkontrolliert. Im resezierten Tumor fanden sich keine lebensfähigen Tumorzellen in der HE-Färbung. Durch die Radiofrequenzablation entstanden palpable Massen, die langsam resorbiert wurden. In zwei Fällen wurde nekrotisches Gewebe aspiriert und ein Steroid in die entstandene Höhle eingebracht, was den Vorgang der Resorption erheblich beschleunigte. Nach bis zu sieben Jahren fanden sich weder Residualtumor noch Rezidive (77).

2011 veröffentlichten Hung et al. eine Studie zum Vergleich einer schirmchenförmigen mit einer einfachen, intern gekühlten Elektrode. Es wurden je zehn Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom bis 2 cm in Allgemeinnarkose und anschließender Operation behandelt. Bei der schirmchenförmigen Elektrode wurde eine Impedanz-basierte Radiofrequenzablation zweifach durchgeführt, bei der einfachen Elektrode wurde eine nicht näher beschriebene automatische Einstellung verwendet, die 12 Minuten läuft und nur einen Zyklus benötigt. Die histologische Analyse erfolgte mittels HE-Färbung und NADH-Diaphoresis. Mit der Schirmchen-förmigen Elektrode konnte eine komplette Ablation bei 89% erreicht werden, mit der einfachen Elektrode bei 90%. Es kam zu keinen sichtbaren

Verbrennungen. Die Behandlung mittels schirmchenförmiger Elektrode dauerte durchschnittlich 28 Minuten, mit einfacher Elektrode 12 Minuten. Die Handhabung der einfachen, intern gekühlten Elektrode war besser, da die schirmchenförmige sich in fibrotisches Gewebe nur schwer einführen, bzw. entfalten ließ und mehr Kraftaufwand benötigte (85).

Noguchi et al. veröffentlichten 2012 eine Studie zu Langzeitergebnissen von Radiofrequenzablation. 18 Patientinnen mit 19 invasiven Mammakarzinomen bis 2 cm im Stadium T1, N0, M0 wurden mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenz und Sentinel-Biopsie in Allgemeinnarkose behandelt, nach 24 bis 202 Tagen (durchschnittlich 30 Tage) wurde das Gewebe mittels Mammotom entfernt und histologisch analysiert. Nach der Ablation wurden Radiatio, adjuvante Chemotherapie und/oder Hormontherapie eingeleitet. Das Follow-up erfolgte nach sechs Monaten und danach jährlich mittels klinischer Untersuchung, Mammographie, Ultraschall, MRT, CT und/oder PET. Eine Patientin verweigerte die Entfernung mittels Mammotom. In der HE-Färbung konnten in nur 8 von 18 Fällen keine Tumorzellen nachgewiesen werden, in der NADH-Diaphoresis zeigte sich in den restlichen 10 ebenfalls keine lebensfähigen Tumorzellen. Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug 60 Monate (32-87). Es kam zu keinen Brustrezidiven, eine Patientin mit Lymphknotenmetastasen entwickelte Lebermetastasen und starb nach 40 Monaten. In 9 Fällen (47%) blieb ein harter Knoten zurück, der allerdings kein Kontrastmittel in der MRT aufnahm. Es kam zu keinen Komplikationen wie Verbrennungen. In 18 Fällen wurde die Kosmetik mit exzellent bewertet, in einem Fall mit gut (86).

4.2.2 Mit einfacher Elektrode

Susini et al. veröffentlichten 2007 eine Studie mit drei inoperablen Patientinnen über 75 Jahren mit unifokalen, invasiven, duktalem Mammakarzinomen bis 1,3 cm, die mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (90°C, 8-12 Minuten) behandelt und nach ein, sechs, 12 und 18 Monaten mittels Sonographie, Mammographie, MRT (12 Monate) und Stanzbiopsien (12 und 18 Monate) nachkontrolliert wurden. Nach sechs bis 12 Monaten veränderte sich die sonographisch hyperechogene Zone zu einer irregulär geformten hypo-/hyperechogenen Zone mit flüssigkeitsgefülltem Zentrum. Auch in der MRT nach 12 Monaten zeigte sich eine Nekrosezone ohne Kontrastmittelaufnahme. Die Stanzbiopsien

nach 12 und 18 Monaten zeigten fibrotisches Gewebe ohne lebendige neoplastische Zellen. Es kam zu keinen Komplikationen. Die Ablationszeit betrug acht bis 12 Minuten (87).

Oura et al. behandelten 52 Patientinnen mit Mammakarzinomen bis 2 cm mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation. Nach drei bis vier Wochen wurde eine zytologische Evaluierung durchgeführt und zeigte degenerative Tumorzellen bei 30 Patientinnen, keine und/oder degenerative Tumorzellen bei 22. Das MRT-Assessment nach ein bis drei Monaten ergab in allen Fällen keinen Residualtumor. Alle Patientinnen erhielten adjuvante Radiotherapie und Chemotherapie nach den Empfehlungen von St.Gallen. Nach durchschnittlich 15 Monaten entwickelte keine Patientin Rezidive. Bei einer Patientin kam es zu einer Hautverbrennung. Die Ablationszeit betrug durchschnittlich 12 Minuten. Die Kosmetik wurde bei 43 Patientinnen mit exzellent, bei sechs mit gut und bei drei mit mäßig beurteilt (89).

Khatri et al. behandelten 15 Patientinnen mit unifokalen, invasiven Mammakarzinomen bis 1,5 cm ohne extensive oder multifokale DCIS Komponente mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen, einem Sicherheitsrand von mindestens 0,5 cm und sofortiger chirurgischer Exzision. Bei 14 von 15 Tumoren konnte in der HE-Färbung eine komplette Tumordestruktion in der Ablationszone gezeigt werden. In drei Fällen (20%) waren die chirurgischen Ränder positiv und wurden nachreseziert. In 14 der 15 Fälle war NADH-Färbung verfügbar und in 13 davon frei von lebensfähigen Tumorzellen in der Ablationszone. Nach durchschnittlich 25 Monaten follow-up kam es zu keinen Lokalrezidiven und alle Patientinnen waren noch am Leben. In zwei Fällen entstanden Hautschäden, die exzidiert wurden, und in einem Fall zu einer Wundinfektion. Die Ablationszeit betrug durchschnittlich 21 Minuten (88).

Manenti et al. behandelten 34 Patientinnen mit unifokalem, duktalem, invasivem Mammakarzinom bis 2 cm mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (90°C, 12 Minuten). Die Operation erfolgte nach vier Wochen. In der HE-Färbung zeigte sich in 94% komplett nekrotischer Tumor und in 6% partielle degenerative Veränderungen. Mittels NADH-Diaphoresen-Analyse wurde in 33 von 34 Fällen (97%) keine lebensfähigen Tumorzellen nachgewiesen. In der MRT nach einer Woche zeigte sich kein verdächtiges Kontrastmittel-Enhancement bei 31 von 34 Läsionen, zwei der drei verdächtigen Läsionen waren nach vier Wochen weniger verdächtig, eine nahm an Kontrastmittel-Enhancement zu und wurde mittels NADH-Diaphoresen als Residuum bestätigt. Eine palpable Gewebsformation entstand bei fünf Patientinnen, Hyperpigmentation aufgrund von

Hautverbrennung bei einer Patientin. Die durchschnittliche Ablationszeit betrug 27 Minuten. Die Kosmetik war in 28 Fällen exzellent, in fünf gut und bei einer Patientin schlecht (90).

Nagashima et al. behandelten 17 Patientinnen mit Mammakarzinomen bis 2 cm mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in Allgemeinnarkose und vorhergehender Sentinellymphknotenbiopsie. Vor der Ablation und ein, drei, sechs und 12 Monate danach wurde eine MRT durchgeführt. Nach der Ablation zeigte sich in allen Fällen keine residuelle Kontrastmittelaufnahme und veränderte Signalintensität mit peripherem Kontrastmittel-Enhancement. Die Läsion schrumpfte um 3,3% pro Monat. In der Mammographie zeigte sich ein Verschwinden der radiopaken Läsion, die durch Gewebnekrose ersetzt wurde. Bei einem durchschnittlichen Follow-up von 19 Monaten (12-28) waren alle Patientinnen am Leben und frei von Rezidiven. Die Radiofrequenzablation wurde gut toleriert, es kam zu keinen Komplikationen. Die durchschnittliche Ablationszeit betrug 9 Minuten 37 Sekunden (6,5-17 min) (98).

Wiksell et al. veröffentlichten 2010 eine Studie über zwei konsekutive Serien von Radiofrequenzablation bei Mammakarzinomen. In der ersten Serie wurden fünf Patientinnen mit unifokalem Mammakarzinom bis 1 cm, in der zweiten Serie 26 Patientinnen mit unifokalem Mammakarzinom bis 1,6 cm behandelt. Die Radiofrequenzablation erfolgte Temperatur/Zeit-basiert (85°C, 10 Minuten), die Operation erfolgte direkt danach. In drei der 31 Fälle dürfte die Nadel nicht im Zentrum des Tumors platziert worden sein, es kam nur zur inkompletten Ablation. In einem dieser Fälle kam es zu einem Pneumothorax. In 84% konnte in der HE-Färbung eine vollständige Ablation erreicht werden. Weitere Komplikationen waren eine leichte Hautverbrennung und eine leichte Verbrennung des Musculus pectoralis major. Die durchschnittliche Ablationsdauer betrug 9,5 Minuten (91).

Yamamoto et al. behandelten 29 Patientinnen mit 30 invasiven, duktalem Mammakarzinomen bis 2 cm ohne diffuse Mikrokalzifikationen oder extensive duktale Komponente mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation. MRT und histologische Analyse aus Vakuum-assistierten Biopsien erfolgten drei bis vier Wochen nach der Ablation, aber vor Radiatio. In der MRT zeigte sich in keinem Fall eine Hypervaskularisation. In einem Fall war kein Tumorgewebe in der Biopsie vorhanden. Mittels HE-Färbung konnte nur in drei von 29 Fällen markante degenerative Veränderungen festgestellt werden. NADH-Diaphoresis-Färbung war für 26 Tumoren verfügbar und zeigte in 24 (92,3%) keine lebensfähigen Tumorzellen. Bei Residualtumor wurde eine Operation durchgeführt, zwei Patientinnen verweigerten diese allerdings. Bei zwei Patientinnen trat eine kleine

Verbrennung dritten Grades am Oberschenkel, wo die Erdungsplatte aufgeklebt war, auf, bei einer Patientin eine Verbrennung an der Brust und bei einer Patientin wurde nach einem Jahr eine Überreaktion wie bei chronischer granulomatöser Mastitis entdeckt. Bis auf diese Patientin hatten alle ein exzellentes kosmetisches Ergebnis. Nach durchschnittlich 17 Monaten Follow-up waren alle Patientinnen am Leben und ohne Rezidiv (92).

2011 veröffentlichten Ohtani et al. eine Studie mit 41 Patientinnen mit invasiven oder nicht invasiven Mammakarzinomen bis 2 cm, die mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation behandelt wurden. Die Operation erfolgte entweder sofort (9 Fälle) oder nach ein bis zwei Monaten (verzögerte Operation, 32 Fälle). Bei einer Patientin konnte die Ablation auf Grund unerträglicher Schmerzen nicht vollständig durchgeführt werden. MRT-Scans wurden vor der Ablation und innerhalb von 48 Stunden vor der Operation durchgeführt. Bei 25 von 26 (96,2%) der vorher Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen war diese nach der Ablation nicht mehr vorhanden. Bei einer Patientin, wo die Ablation nicht vollständig durchgeführt werden konnte, zeigte sich ein Residuum, welches sich histologisch bestätigte. Bei sofortiger Operation zeigte sich in der HE-Färbung keine komplette Destruktion der Tumorzellen, bei verzögerter Operation konnte eine vollständige Destruktion in 4 Fällen (12,5%) festgestellt werden. NADH-Diaphoresis wies bei 12 von 12 Patientinnen eine vollständige Tumorabletion nach. In fünf Fällen (12,2%) konnte keine komplette histologische Ablation erreicht werden, wobei in vier der fünf Fälle nur nicht-invasive Komponenten nachweisbar waren, diese befanden sich direkt außerhalb der Ablationszone. Diese vier Fälle zeigten in der Bildgebung kein Residuum. Eine vollständige Ablation wurde bei 87,8% (36/41) erreicht. Es kam zu einer oberflächlichen Verbrennung (97).

Yoshinaga et al. behandelten 14 Patientinnen mit unifokalem, invasivem, duktalem Mammakarzinom ohne extensive duktales Ausbreitung mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation. Die ersten sechs Patientinnen wurden partiell mastektomiert, die nächsten acht erhielten keine Operation, aber eine Stanzbiopsie nach drei bis sechs Monaten und alle sechs Monate eine MRT. Wenn nach einem Radiofrequenz-Zyklus im Ultraschall Hinweise auf unvollständige Ablation vorhanden waren, wurden weitere durchgeführt, um, vor allem bei Patientinnen ohne Operation, eine vollständige Nekrose zu erreichen. In den exzidierten Tumoren konnte ein kompletter Tumorzelltod mittels HE-Färbung nicht festgestellt werden, bei fünf von sechs Tumoren war NADH-Färbung verfügbar und zeigte in allen fünf keine lebensfähigen Tumorzellen. Bei den Stanzbiopsien wurde nur in zwei von

acht Fällen mittels HE-Färbung beachtliche Veränderungen im Gewebe festgestellt. In sieben von acht Fällen wurde eine NADH-Färbung durchgeführt und zeigte in keinem Fall lebensfähige Tumorzellen. Nach sechs Monaten konnte auch die HE-Färbung allein eine komplette Tumorabletion bestätigen. Die MRT zeigte in allen acht Fällen keine Kontrastmittel-Enhancement mehr. Es kam zu keinem Rezidiv. Bei einer Patientin mit drei Ablationszyklen entstand eine Verbrennung des Nippel-Areola-Komplexes, die sich zu einer Nekrose entwickelte. Das kosmetische Ergebnis nach einem Jahr war bei fünf von acht Patientinnen exzellent, bei einer gut und bei zwei mäßig (93).

Manenti et al. veröffentlichten 2013 eine Studie über 80 Patientinnen mit unifokalen, invasiven, duktalem Mammakarzinomen bis 2 cm die mittels Cryotherapie oder Radiofrequenztherapie behandelt wurden. Die Ergebnisse der 40 Patientinnen, die mittels Cryotherapie behandelt wurden, finden sich im gleichnamigen Kapitel. 40 Patientinnen wurden mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenztherapie (90°C, 12 Minuten) unter Ultraschall-Führung behandelt. Nach durchschnittlich 34 Tagen wurden die Tumore chirurgisch entfernt und histologisch analysiert. Bis zur Operation wurde wöchentlich ein Ultraschall und nach der ersten und vierten Woche eine MRT durchgeführt. Bei 37 Patientinnen (92,5%) wurde eine komplette Nekrose des Tumors mittels prächirurgischer MRT und Histologie bestätigt. In der MRT nach Radiofrequenztherapie zeigten sich zwei weitere Kontrastmittelaufnahmen, die in prächirurgischer MRT nicht mehr vorhanden waren. Es handelte sich um Granulationsgewebe. Die Kosmetik wurde mit exzellent in 23 Fällen, gut in zehn, mäßig in fünf und schlecht in einem Fall mit Hautnekrose angegeben (54).

2014 veröffentlichten Waaijer et al. eine Studie mit 15 Patientinnen mit invasivem, duktalem oder duktolobularem Mammakarzinom unter 2 cm ohne DCIS oder lobulärem Karzinom mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation und direkt nachfolgender chirurgischer Entfernung. Die Tumorabletion wurde mittels HE- und CK-8-Färbung beurteilt. Bei zwei Patientinnen konnten die Elektroden aufgrund der Tumoreigenschaften nicht richtig platziert werden, was zur unvollständigen Ablation führte. Bei 10 der 13 anderen Patientinnen (76,9%) wurde mittels HE- und CK-8-Färbung eine vollständige Zerstörung der invasiven Tumorkomponente erzielt. Bis auf einmal stimmten HE- und CK-8-Färbungsergebnisse überein. Bei einer Patientin wurde direkt außerhalb der vollständig ablatierten invasiven Tumorkomponente ein DCIS entdeckt. Das durchschnittliche Follow-up betrug 17 Monate. Bei einer Patientin kam es nach 34 Monaten zu Leber- und Knochenmetastasen. Es kam bis

auf einen Pneumothorax zu keinen weiteren Komplikationen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 13 Minuten (94).

Schässburger et al. behandelten 18 Patientinnen mit unifokalem Mammakarzinom bis 1,6 cm, bzw. bis 2 cm und weniger als 25% intraduktaler Komponente, mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (85°C, 10 Minuten) unter Lokalanästhesie. Die Operation erfolgte ca. drei Wochen nach Ablation. Eine MRT wurde vor und nach der Ablation, zeitnah zur Operation, durchgeführt. Nach der Ablation zeigte sich in 100% (18/18) keine residueller Tumor in der MRT. Die HE-Färbung wies komplette Tumorablektion in 83% (15/18) nach, die CK8-Immunhistochemie in 89% (16/18). CK8 zeigte vielversprechende Ergebnisse als mögliche Alternative zu NADH-Diaphoresis. Da CK8 aber nicht von allen Tumoren exprimiert wird, muss es auch in der Stanzbiopsie vor Ablation bestimmt werden. Auf einer Schmerzskala von 0 bis 10 wurde der Median mit 2,5 angegeben. Es kam zu keinen Komplikationen, die Dauer der Behandlung betrug durchschnittlich 10 Minuten (8-14).

4.3 Radiofrequenzablation bei Mammakarzinomen über 2 cm

Bei Mammakarzinomen über 2 cm wurden in vier Studien eine einfache, intern gekühlte Elektrode verwendet (80,99-101), alle anderen verwendeten stern-oder schirmchenförmige Elektroden, die eine großflächigere Ablation ermöglichen. Bis auf eine Studie, in der eine Patientin mittels stereotaktisch-gezielter Radiofrequenzablation behandelt wurde (81) und einer MR-gezielten Studie (102), wurden alle Behandlungen sonographisch-gezielt durchgeführt.

4.3.1 Mit einfacher Elektrode

Medina-Franco et al. veröffentlichten 2008 eine Studie mit 25 Patientinnen mit unifokalem, invasivem Mammakarzinom bis 4 cm, ohne diffuse Mikrokalzifikationen, die mittels bildgebungs-basierter Radiofrequenzablation behandelt wurden. Anschließend wurde eine chirurgische Exzision und histologische Analyse durch HE- und NADH-Diaphoresis-Färbung durchgeführt. In der HE-Färbung blieb die Gewebsarchitektur erhalten. NADH-Diaphoresis war notwendig, um in 19 Fällen (76%) keine lebensfähigen Tumorzellen, mit signifikanter Differenz zwischen Tumoren unter 2 cm (92,8%) und über 2 cm (54,5%), nachzuweisen. Bei zwei Patientinnen kam es zu einer transienten

Körpertemperaturerhöhung, bei drei zu oberflächlichen Hautverbrennungen, die exzidiert wurden und bei einer Patientin zu einer Wundinfektion. Nach durchschnittlich 38 Monaten Follow-up hatten zwei Patientinnen, die beide Tumoren über 2 cm, axilläre Metastasen und eine unvollständige Radiofrequenzablation hatten, Fernmetastasen entwickelt. Die Ablationsdauer betrug durchschnittlich 11 Minuten (80).

2010 veröffentlichten Brkljacic et al. eine Studie mit sechs Patientinnen mit sieben Mammakarzinomen unter 3 cm in TNM Stadien T1-2, N0, M0, die für eine Operation untauglich waren oder diese verweigerten und mittels Bildgebungs- und Tumorgößen-basierter Radiofrequenzablation für mindestens 15 Minuten unter Lokalanästhesie behandelt wurden. Follow-up erfolgte mittels Ultraschall, Mammographie und Stanzbiopsie nach drei bis sechs Wochen. Eine Patientin erhielt aufgrund ihrer akuten myeloischen Leukämie (AML) statt der Stanzbiopsie eine Feinnadelaspiration. Eine Kontrastmittel-verstärkte MRT konnte aufgrund der schlechten Allgemeinzustände nur bei zwei Patientinnen durchgeführt werden. Die Patientin mit AML entwickelte nach vier Monaten eine Infektion, die erfolgreich mit Antibiotika behandelt wurde. Sie starb nach 42 Monaten. Eine weitere Patientin starb nach zwei Monaten an einem akuten Myokardinfarkt. Vier Patientinnen sind nach einer durchschnittlichen Follow-up-Dauer von 28,8 Monaten (9-49) am Leben, zwei von ihnen verweigerten weiteres onkologisches Management. Die Patientin mit AML und vier weitere zeigten eine vollständige Ablation ohne Rezidivbildung. Bei der Patientin mit Myokardinfarkt konnte, wie erwartet, nur eine teilweise Ablation aufgrund der Tumornähe zur Haut erzielt werden. Von den komplett ablatierten Tumoren waren drei (50%) größer als 2 cm. Es kam zu keinen akuten, intra-prozeduralen oder direkt post-prozeduralen Komplikationen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 20 Minuten (15-30 Minuten) (99).

Kinoshita et al. behandelten 49 Patientinnen mit Mammakarzinomen bis 3 cm mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen in Allgemeinnarkose und anschließender Operation. NADH-Diaphoresis war für 26 Patientinnen verfügbar und zeigte in 20 Fällen (76,9%) eine vollständige Tumorablation. Betrachtet man die Tumoren unter 2 cm, wurde eine vollständige Tumorablation bei 20 von 22 Patientinnen (90,9%) erreicht. Unter Berücksichtigung von HE-Färbung und NADH-Diaphoresis wurde eine vollständige Ablation bei 31 von 49 Patientinnen (63%) erreicht. Bei Tumoren unter 2 cm wurde in 25 von 29 Fällen (86%) eine vollständige Ablation erreicht, bei Tumoren über 2 cm nur in 6 von 20 Fällen (30%). Bei 26 Tumoren ohne extensiver intraduktaler Komponente wurde bei

22 (85%) eine vollständige Ablation erzielt, unter den 23 Fällen mit extensiver intraduktaler Komponente nur in 9 (39%). In fünf Fällen (10%) kam es zu Komplikationen, zwei Hautverbrennungen und drei Muskelverbrennungen. Um solche Verbrennungen zu vermeiden wurde anschließend 5%ige Glukoselösung injiziert, von da an kam es zu keinen Verbrennungen mehr. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 8,7 Minuten (3-18 Minuten) (100).

2012 veröffentlichten Santoro et al. eine Studie zu sechs Patientinnen mit acht lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen bis 6 cm, die sowohl Chemotherapie als auch eine Operation verweigerten und mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (60°C, 15 Minuten) unter Lokalanästhesie behandelt wurden. Drei von ihnen hatten tastbare axilläre Lymphknoten. Alle Patientinnen erhielten Hormontherapie. Nach zwei Jahren Follow-up waren fünf Patientinnen am Leben, nach drei Jahren vier. Eine Patientin hat nach der Ablation und Größenregredienz des Tumors beschlossen, sich einer Operation und Chemotherapie an einem anderen Institut zu unterziehen und starb anschließend. Die zweite Patientin, mit bilateral fortgeschrittenem Mammakarzinom, starb nach drei Jahren. Alle anderen gaben eine gute Lebensqualität an. Bei zwei Patientinnen normalisierten sich die Tumormarker vollständig, bei einer kam es zur kompletten Regression. Bei den übrigen kam es zur teilweisen Größenreduktion. Bei einer diabetischen Patientin kam es bei der Ablation zu einer Hautverbrennung zweiten Grades, die erfolgreich konservativ behandelt wurde (101).

4.3.2 Mit stern-oder schirmchenförmigen Elektroden

1999 veröffentlichten Jeffrey et al. eine Studie mit fünf Patientinnen mit Stadium III Mammakarzinomen über 5 cm, die mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen und nachfolgender Operation behandelt und histologisch analysiert wurden. In der HE-Färbung waren bei zwei Patientinnen alle Zellen innerhalb der Ablationszone nekrotisch, in drei Patientinnen zeigten sich auch normal aussehende Zellen. In NADH-Diaphorese-Färbung waren bei vier Patientinnen keine lebensfähigen Tumorzellen in der Ablationszone, bei einer Patientin wurden lebende Zellen innerhalb einer Zystenwand nachgewiesen. Es werden keine Daten zur (un-)vollständigen Tumorablation angegeben. Es kam zu keinen Komplikationen (75).

Izzo et al. behandelten 26 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen unter 3 cm mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen und anschließender chirurgischer Exzision. In der NADH-Diaphorese-Färbung wurden in 25 von 26 Fällen (96%) keine lebensfähigen Tumorzellen nachgewiesen. Auch in der HE-Färbung zeigte sich in 25 Fällen eine komplette Nekrose. Es kam bei einer Patientin zu einer Hautverbrennung. Die durchschnittliche Ablationsdauer betrug circa 15 Minuten (76).

Hayashi et al. veröffentlichten 2003 eine Studie mit 22 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom unter 3 cm, die mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (95°C, 15 Minuten, 20Watt) mit mindestens 0,5 cm Sicherheitsrand behandelt wurden. Nach ein bis zwei Wochen erfolgte die chirurgische Exzision und histologische Analyse mittels HE- und NADH-Diaphorese-Färbung. Bei zwei Patientinnen war die Behandlung technisch inadäquat, wobei sich in einem Fall die sekundären Elektroden aufgrund der hohen Dichte des Gewebes nicht ausklappen ließen und im zweiten Fall musste die Behandlung wegen Schmerzen zwischenzeitlich unterbrochen werden. In acht Fällen (36%) wurde lebensfähiger invasiver oder in situ Tumor im Präparat nachgewiesen, wobei in drei dieser Fälle der Primärtumor nicht vollständig ablatiert wurde und in fünf Fällen weitere, bildgebend nicht erkannte Tumorherde abseits des Primärtumors, vorhanden waren. Eine Patientin erlitt eine 5mm große Hautverbrennung und zwei Patientinnen zeigten eine minimale Ekchymose. 95% der Patientinnen würden der Behandlung wieder zustimmen (103).

Lamuraglia et al. behandelten zehn Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiven mittels Bildgebungs-basierter Radiofrequenzablation mit anschließender Mastektomie und histologischer Evaluation. Zusätzlich wurde ein Dopplerultraschall mit Kontrastmittel und Perfusionsoftware vor und nach der Ablation durchgeführt. Vor der Ablation betrug die Kontrastmittelaufnahme in fünf Fällen mehr als 70% und in fünf weniger als 50%. Nach der Ablation zeigte sich in neun von zehn Fällen keine Vaskularisation, in einer war die Aufnahme circa 30%. In der histologischen Analyse zeigte sich in drei von zehn Fällen keine komplette Tumordestruktion, davon zeigten zwei Läsionen, die vor der Ablation weniger als 50% Kontrastmittel aufnahmen, bei 50% und 5% Residualtumor kein Kontrastmittel-Enhancement nach Ablation, in der dritten Läsion mit 25% Residualtumor wurde nach der Ablation 30% Kontrastmittel aufgenommen, vor der Ablation 100%. Der Ultraschall war also in acht von zehn Fällen akkurat, mit besserer Sicherheit bei Tumoren, die vor der

Ablation hypervaskularisiert waren. Die durchschnittliche Ablationsdauer betrug circa 11 Minuten (79).

Earashi et al. behandelten in zwei Serien Patientinnen mit Mammakarzinom unter 2 cm und unter 3 cm. Hier werden die Ergebnisse der Mammakarzinome unter 3 cm besprochen. Es wurden 17 Patientinnen mit 14 invasiven und drei nicht-invasiven duktafen unifokalen Karzinomen mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (95°C, 15 Minuten, 20 Watt) und anschließender chirurgischer Entfernung behandelt. Eine Patientin wurde stereotaktisch-gezielt ablatiert, da der Tumor im Ultraschall nicht lokalisierbar war. Die HE-Färbung zeigte in 15 von 17 Fällen (88%) leichte, in 12% in 2/3 der Zellen markante Veränderungen. In keinem Fall wies die HE-Färbung eine komplette Tumorablation nach. Die NADH-Diaphoresis-Färbung zeigte in allen Ablationszonen keine lebensfähigen Tumorzellen. Die chirurgischen Resektionsränder waren alle negativ, allerdings wurde keine Angabe über möglichen Residualtumor außerhalb der Radiofrequenz-Ablationszone gemacht (81).

Garbay et al. behandelten zehn Patientinnen mit Mammakarzinomrezidiven unter 3 cm ohne Fernmetastasen mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen und anschließender Mastektomie. In zwei Fällen war das Platzieren der Elektrode aufgrund der Gewebsdichte nach Radiatio schwierig. In der HE-Färbung zeigten sich bei drei von zehn Patientinnen keine Veränderungen der Tumorzellen, wobei bei einer der drei die NADH-Diaphoresis keine lebensfähigen Zellen nachwies. Insgesamt schloss die NADH-Diaphoresis in sechs von acht Ablationszonen lebensfähigen Tumorzellen aus. Bei einer weiteren Patientin stellten sich in der HE-Färbung 100% veränderte Tumorzellen dar, die in der NADH-Diaphoresis aber lebensfähig waren (104).

Van den Bosch et al. veröffentlichten 2008 eine Studie mit drei Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom bis 2,3 cm, die mittels MR-gezielter Radiofrequenzablation, deren individualisiertes Protokoll nicht näher beschrieben wird, unter Lokalanästhesie und Sedierung behandelt wurden. Die Operation erfolgte nach ca. einer Woche. Kontrastmittelverstärkte MRTs wurden sowohl vor und sofort nach der Ablation, als auch vor der Operation durchgeführt. Die Positionierung der Elektrode gestaltete sich schwierig, bei der ersten Patientin waren zwei Versuche notwendig, bei der zweiten drei, bei der dritten nur einer. Bei der dritten Patientin wurden 90°C innerhalb von sechs Minuten erzielt, die post-prozedurale MRT zeigte jedoch ein Kontrastmittel-Enhancement, das verdächtig für Residualtumor war. In der Histologie wurde bestätigt, dass in diesem Fall nur 50% des

Tumors ablatiert wurden. Bei der ersten Patientin wurde der Tumor zu 100% ablatiert, bei der zweiten nur 1/3. Es waren jeweils sowohl invasive als auch nicht-invasive Tumoranteile vorhanden. Es kam zu keinen Verbrennungen, die Behandlungsdauer betrug 23, 26 und sechs Minuten (102).

Palussière et al. veröffentlichten 2012 eine Studie mit 21 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen, die nach sechs Monaten neoadjuvanter endokrinen Therapie nicht über 3 cm lagen. Diese Patientinnen waren entweder untauglich für eine Operation oder verweigerten diese. Sie wurden unter Lokalanästhesie oder paravertebraler Nervenblockade und Sedierung mittels Impedanz-basierter Radiofrequenzablation in zwei Zyklen behandelt. Alle Patientinnen erhielten für weitere 4,5 Jahre endokrine Therapie. Follow-up erfolgte nach zwei, vier und sechs Monaten, danach alle sechs Monate mittels Kontrastmittelverstärkter MRT und Ultraschall. Bei verdächtigem Befund wurde eine Stanzbiopsie durchgeführt. Das durchschnittliche Follow-up betrug 49,6 Monate (17-77 Monate). Nach einem Jahr war der Knoten bei 18 von 21 Patientinnen tastbar (86%). Bei 15 Patientinnen war kein Kontrastmittel-Enhancement nachweisbar, bei sechs Patientinnen war die Ablationszone durch eine flüssige Zone ersetzt worden. Nach neun Monaten kam es zu einem Rezidiv, diese Patientin verweigerte ihre weitere Teilnahme an der Studie und starb nach fünf Jahren und vier Monaten an Lebermetastasen. Nach einem Jahr waren 20 von 21 Patientinnen (95%) Rezidiv-frei. Zehn Patientinnen standen zum Zeitpunkt des Schreibens des Artikels noch unter endokriner Therapie, eine verweigerte weiteres Follow-up, somit blieben zehn Patientinnen für die 5-Jahres-Follow-up-Analyse. Drei Patientinnen entwickelten lokoregionale Rezidive in neuen Lokalisationen außerhalb der Ablationszone. Alle drei unterzogen sich daraufhin einer Operation. Zwei von ihnen hatte lobuläre Karzinome, somit schlug die Radiofrequenzablation bei zwei von drei (66%) der Patientinnen mit lobulärem Karzinom fehl. Vier Patientinnen starben; eine Patientin mit lobulärem Karzinom nach fünf Jahren an Metastasierung, die zweite nach Verweigerung weiterer Therapie bei Rezidiv. Die anderen beiden Todesfälle standen nicht mit der Krebserkrankung im Zusammenhang. Nach fünf Jahren kam es zu vier Lokalrezidiven (19%). Die Rezidive traten nach neun, 30, 48 und 60 Monaten auf. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 11 Minuten (4-19 Minuten). In sieben von 21 Fällen (33%) kam es zu Schwierigkeiten beim Setzen und Öffnen der Elektrode. Es kam zu vier Hautverbrennungen (19%), drei Nippelrektionen und bei drei Patientinnen zu vorübergehenden Schmerzen während der Behandlung (105).

Vilar et al. behandelten 14 Patientinnen mit invasivem duktalem Mammakarzinom bis 3 cm mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (95°C, 15 Minuten) in zwei Zyklen. Die Operation erfolgte nach vier Wochen. MRT-Scans erfolgten eine Woche vor Ablation und eine Woche vor Operation. In der MRT nach Ablation zeigte sich bei sieben von 14 Patientinnen (50%) kein Kontrastmittel-Enhancement mehr, histologisch wurde die vollständige Ablation bestätigt. Bei fünf Patientinnen (36%) wurden kleine Zonen irregulären Kontrastmittel-Enhancements bis zu 9 mm entdeckt, die in der Histologie als Residuen bestätigt wurden. Bei zwei Patientinnen (14%) zeigten sich in der MRT Tumoren mit ähnlicher Größe wie vor der Ablation, was, histologisch bestätigt, auf einen Fehlschlag der Ablation schließen ließ. In dieser Studie zeigte sich die MRT als gute Methode zur Detektion von Residualtumor nach Radiofrequenzablation. Es kam zu zwei leichten Komplikationen: einer kleinen Verbrennung entlang des Nadelschafts und einer Fistel (106).

4.4 Radiofrequenzablation nach Tumorresektion

Wilson et al. behandelten 73 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom bis 3 cm mittels Lumpektomie und anschließender pericavitärer Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (100°C, 15 Minuten). In der histologischen Analyse wurden Resektionsränder von mehr als 2 mm als negativ angesehen, von 0 bis 2 mm als naher Resektionsrand. Der Rand war in 54 Fällen negativ, in zehn nahe, in sechs fokal positiv und in drei Fällen stark positiv. Die drei Patientinnen (4% von 73) mit stark positivem Rand unterzogen sich einer weiteren Operation, bei 16 von 19 Patientinnen (84%) mit nahem oder positivem Rand konnte eine zweite Exzision vermieden werden. Eine Patientin (1,3%) erlitt ein echtes Lokalrezidiv (innerhalb von 5 cm des Operationsbetts), drei weitere entwickelten Rezidive an anderen Stellen. Keine der drei hatte präoperativ eine MRT. Alle Patientinnen mit Rezidiven hatten zum Zeitpunkt nach der ersten Operation negative Ränder. Die Rezidive traten nach 18-48 Monaten auf. Das Follow-up dauerte durchschnittlich 51 Monate. Krankheitsfreies Überleben wurde mit 100%, 92% und 86% nach einem, drei und fünf Jahren angegeben. Es kam zu insgesamt acht Todesfällen, wobei keiner mit der Primärerkrankung im Zusammenhang stand. Dadurch war das Krankheits-spezifische Überleben 100%. Es kam zu einer kleinen Verbrennung. Für die Radiofrequenzablation wurden zusätzlich zur Operationsdauer 17 Minuten benötigt (107).

Mackey et al. veröffentlichten 2012 eine Studie mit 16 Patientinnen mit invasivem oder in situ duktalem Mammakarzinom bis 3 cm, die brusterhaltend operiert und die Tumorhöhlen anschließend die mittels Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (100°C, 15 Minuten) behandelt wurden. Nach durchschnittlich 3,9 Monaten Follow-up waren alle Patientinnen rezidivfrei. Die Kosmetik war nach zwei Wochen in neun Fällen exzellent, in fünf gut und in keinem mit mäßig beurteilt. Es kam zu keinen Komplikationen (78).

Klimberg et al. veröffentlichten 2014 eine Studie mit 100 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen bis 3 cm, die mittels Lumpektomie und anschließender pericavitärer Temperatur/Zeit-basierter Radiofrequenzablation (100°C, 15 Minuten) behandelt wurden. Resektionsränder von 0 bis 2 mm wurden als nahe, über 2 mm als negativ beurteilt. 23 Patientinnen erhielten zusätzlich eine Radiatio. Insgesamt hatten 78 Patientinnen (78%) negative Ränder und 22% unter 2 mm, wobei sieben stark positiv waren, 12 nahe und drei fokal positiv. Es konnte bei 68% der nahen oder fokal positiven Ränder (15% der gesamten Patientinnen) eine Re-Exzision vermieden werden. Nach durchschnittlich 68 Monaten Follow-up entwickelten unter den Patientinnen ohne Radiatio zwei echte Lokalrezidive, zwei Rezidive an anderer Stelle und drei Rezidive im Biopsienadelpfad. Alle diese Patientinnen hatten negative Ränder. Es kam in der Gruppe ohne Radiatio zu fünf Todesfällen, die nicht im Zusammenhang mit der Krebserkrankung standen, in dieser Gruppe war das 5-Jahres-Überleben bei 93%, das 5-Jahres-krankheitsfreie-Überleben lag bei 88%. In der Gruppe mit Radiatio war das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei 83%, drei Patientinnen starben mit Metastasierung. Das niedrigere Überleben in der Radiatiogruppe dürfte an einer aggressiveren Krankheitspräsentation gelegen sein. Die Kosten der Radiofrequenzablation liegen bei einem Viertel der partiellen Brustradiatio und bei einem Siebtel der Ganz-Brust-Radiatio (108).

5 Mikrowellenablation

Mikrowellen liegen zwischen Infrarotstrahlung und Radiowellen bei einer Frequenz zwischen 900 und 2450 MHz. Die Mikrowellen setzen die polaren Wassermoleküle bis zu zwei Milliarden Mal pro Sekunde in Schwingung, es entsteht Reibung und Hitze, wodurch der Zelltod durch Koagulationsnekrose eintritt. Die perkutane Mikrowellenablation kann Ultraschall- oder CT-gezielt erfolgen und wird für gewöhnlich unter Lokalanästhesie mit Sedierung oder unter Allgemeinnarkose durchgeführt. Die Mikrowellenantenne wird direkt zentral im Tumor platziert und die elektromagnetischen Mikrowellen bei bis zu 60 Watt und 915 MHz appliziert. Es ist keine Erdung notwendig. Die Zone hoher Energiedichte ist bei der Mikrowellenablation mit 2cm um die Antenne größer als bei der Radiofrequenz, wodurch eine größere Zone aktiv erhitzt wird und die Zerstörung gleichmäßiger erfolgt. Außerdem kommt es bei der Mikrowellenablation nicht zu Verkochen und Verkohlen des Gewebes, was als Isolator wirkt und die Bildgebung einschränkt. Durch das Wegfallen dieser Limitation kann das Gewebe höher erhitzt werden (109).

In experimentellen Studien zeigte sich, dass bei einem Erhitzen von 60 Minuten bei 43°C Tumorzellen sterben. Für jedes Grad Temperaturerhöhung kann die Dauer um den Faktor zwei verringert werden. Die thermale Energie die für eine 120-minütige Behandlung bei 43°C notwendig ist, kann auf circa 3,75 Minuten bei 48°C reduziert werden und wird als thermale Äquivalentdosis ($CEM_{43^{\circ}C}$ = kumulative Äquivalentminuten bezogen auf 43°C) bezeichnet (110).

5.1 Mikrowellenablation beim Mammakarzinom

Für die Mikrowellenablation bei Mammakarzinomen wurden erst fünf Papers veröffentlicht, wobei bei einem nur der Abstract verfügbar ist (111), und zwei weitere die gleiche Studie behandeln (110,112).

Gardner et al. veröffentlichten 2002 die erste Studie zu Mikrowellenablation bei Mammakarzinomen. Sie behandelten zehn Mammakarzinome bis 8 cm mit einem geplanten thermalen Dosisäquivalent von 60 Minuten bei 43°C. Auf die Bildgebung zur Führung der Antenne wurde im Abstract nicht eingegangen. Mittels Ultraschall wurde eine signifikante Volumsreduktion um durchschnittlich 41% in sechs von zehn Tumoren nach fünf bis 18 Tagen beschrieben. Eine signifikante Tumorantwort durch Volumsreduktion oder

Tumorzelltod wurde in acht von zehn Mammakarzinomen mittels Ultraschall und Histologie nachgewiesen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 34,7 Minuten (111).

Vargas et al. veröffentlichten eine Dosis-Eskalations-Studie mit 25 invasiven Mammakarzinomen bis 2,5 cm, die mittels Mikrowellenablation mit einem CEM von 80, 100 und 120 (je fünf Patientinnen) behandelt und nach sechs bis 38 Tagen chirurgisch entfernt und histologisch analysiert wurden. Eine Behandlung musste aufgrund von Schmerzen nach vier Minuten abgebrochen werden. Letale Temperaturen ($>43^{\circ}\text{C}$) konnten bei 23 Patientinnen (92%) erzielt werden, allerdings kam es bei drei Patientinnen durch falsches Platzieren der Temperatursonden zu Fehlern in der Messung. Klinisch und radiologisch konnte keine signifikante Tumorreduktion nachgewiesen werden. Histologisch konnte in 17 Fällen (68%) Nekrose nachgewiesen werden. In zwei Fällen war die Ablation der invasiven Tumorkomponente vollständig, in situ Komponenten waren aber in beiden Fällen vorhanden. In einem Fall war ein einzelner Cluster Residualtumorzellen vorhanden, die Tumornekrose wurde auf 99,9% geschätzt. In den anderen Fällen wurde die Tumornekrose zwischen 25% und 90% geschätzt. 19 Patientinnen mit akkurater Temperaturmessung wurden für die Effizienzanalyse herangezogen. Alle acht Patientinnen mit 160-206 CEM hatten eine signifikante Tumornekrose von 60-100%, durchschnittlich 84%. Von den neun Patientinnen die 108-140 CEM erhielten, zeigten sechs (67%) eine Tumornekrose über 50%, durchschnittlich betrug sie bei diesen neun 40%. Von den zwei Patientinnen mit 83-97 CEM zeigte nur eine Patientin eine Tumornekrose von 50%. 14 von 15 Patientinnen, die Tumortemperaturen über $46,9^{\circ}\text{C}$ erreichten, hatten mehr als 50% Tumornekrose. Es zeigte sich sowohl Temperatur als auch die thermale Dosis als signifikant für die Tumornekrose. 100% Tumorzelldestruktion wird bei einer thermalen Dosis von 210 CEM und Temperatur von $49,7^{\circ}\text{C}$ erwartet. Es kam zu Rötungen, Schmerzen, Ödemen, zwei Verbrennungen ersten Grades und einer dritten Grades (110). Bei 21 Patientinnen wurde eine Sentinel-Lymphknoten-Markierung durchgeführt. In 19 von 21 Fällen (91%) wurde er gefunden. Es scheint sich die Befürchtung, dass durch thermale Ablation die Lymphwege zerstört werden und dadurch Sentinel-Markierungen nicht mehr möglich sind, nicht zu bestätigen (112).

Zhou et al. veröffentlichte 2012 eine Studie mit 41 Patientinnen mit unifokalen Mammakarzinomen bis 3 cm, die Ultraschall-gezielt in Allgemeinnarkose mittels Mikrowellenablation für drei bis zehn Minuten, bis der Tumor im Ultraschall komplett verschwunden war, behandelt und deren Tumore anschließend chirurgisch entfernt und

histologisch analysiert wurden. In der HE-Färbung zeigte sich intakte Zellstruktur und keine Tumordisintegration. Mittels NADH-Diaphoresis wurde komplette thermale Destruktion in 37 von 41 Fällen der Läsionen nachgewiesen. In den restlichen vier Fällen wurde nur teilweise Tumordestruktion erzielt. Bei 38 der invasiven duktalem Karzinomen wurde in 36 komplette Ablation erreicht, in sechs der 38 Fällen war die TumorgroÙe histologisch über 3 cm, alle sechs wurden aber trotzdem vollständig ablatiert. Bei den drei DCIS wurde nur in einem Fall komplette Destruktion nachgewiesen. Es kam zu einer epidermalen Verbrennung und zu zwei leichten thermalen Verletzungen des Musculus pectoralis major. Die durchschnittliche Ablationszeit war 4,5 Minuten (113).

Eine zweite Studie von Zhou et al. folgte. Es wurden 12 inoperable Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom über 5 cm mit sonographisch-gezielter Mikrowellenablation unter Lokalanästhesie und anschließender neoadjuvanter Chemotherapie behandelt. Nach mindestens drei 21-tägigen neoadjuvanter Chemotherapiezyklen wurde, wenn möglich, die Operation durchgeführt. Bei zwei Patientinnen musste die Mikrowellenablation frühzeitig aufgrund der Schmerzen beendet werden. Nach 24 Stunden zeigte sich in der MRT keine Kontrastmittelaufnahme. In drei Fällen zeigte sich eine kleine Blutung. Die Grenze der ablatierten Zone war scharf und rund. In der Histologie wurde mittels 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid in keinen Fällen lebensfähigen Tumorzellen nachgewiesen. In der HE-Färbung war die Grenze zwischen der Ablationszone und normalem Gewebe gut sichtbar. Die histologische Größe korrelierte gut mit der durch MRT errechneten Größe. Die Kosmetik war exzellent. Es kam zu keinen Haut- oder Muskelverbrennungen (114).

6 Laserablation

Laserablation oder interstitielle Laser-Photokoagulation zerstört Tumorzellen mittels Hitze und wird MRT-, stereotaktisch- oder Ultraschall-gezielt angewandt. Eine hohle Nadel wird durch eine Hautinzision in den Tumor eingeführt, die Laser-emittierende Faseroptik vorgeschoben und die hohle Nadel zurückgezogen. Zusätzlich wird parallel dazu eine multisensorielle Sonde zur Temperaturmessung eingeführt. Die zentrale Temperatur sollte 80°C bis 100°C betragen, an der Peripherie sollten 60°C erreicht werden (40). In einer experimentellen Studie wurde gezeigt, dass auch eine Temperatur von 50°C bis 60°C für drei Minuten für eine komplette Tumordestruktion ausreichend ist (115).

Makroskopisch setzt sich die Ablationszone aus konzentrischen Ringen zusammen, zentral entsteht eine Höhle, umgeben von einer blassen Zone mit Liponekrose und peripherer Hämorrhagien (73).

6.1 Laserablation bei Mammakarzinomen bis 3 cm

Bei Mammakarzinomen bis 3 cm wurde in drei Papers stereotaktisch-gezielt (116-118) und in drei sonographisch-gezielt ablatiert (119-121), wobei Dowlatschahi et al. (117,118) und Haraldsdottir et al. (119,120) jeweils zweimal über die gleiche Studie zu unterschiedlichen Zeitpunkten, beziehungsweise Fragestellungen berichteten.

Bloom et al. veröffentlichten 2001 eine Studie mit 40 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom, die mittels stereotaktisch-gezielter Laserablation unter kontinuierlicher Temperaturmessung mit 0,5 cm Sicherheitsrand behandelt wurden. Nach 0 bis 70 Tagen wurden Exzisionsbiopsien und histologische Analysen mittels HE-, Tetrazolium- und Cytokeratin 8/18 durchgeführt. Es zeigten sich fünf Zonen: Zone 1 war die Lasernadelhöhle mit verkohlter Höhlenwand; Zone 2 zeigte koagulierte Nuklei ähnlich wie bei Kauterartefakten; Zone 3 zeigte erkennbare Tumorzellen, mittels HE-Färbung konnten keine Nekrose, erhöhte Apoptose oder inflammatorische Infiltrate nachgewiesen werden. Cytokeratin 8/18 wurde in den Tumorzellen nicht exprimiert, in den Epithelzellen außerhalb der Ablationszone hingegen schon. Zone 4 zeigte nekrotischen Tumor mit sogenannten ghost cells (vergrößerte eosinophile Epithelzellen mit eosinophilem Zytoplasma aber ohne Nucleus) und in Zone 5 war vaskuläre Proliferation und Fettnekrose mit Inflammationszellen

und Makrophagen vorhanden. Je nach Exzisionszeitpunkt waren die Proportionen der jeweiligen Zone unterschiedlich. Zone 3 nimmt mit der Zeit ab, Zone 5 zu (116).

Dowlatschahi et al. behandelten insgesamt 54 Patientinnen mit Mammakarzinomen bis 2 cm mittels stereotaktisch-gezielter Laserablation. Ab der zehnten Patientin wurde ein Kontrastmittel-Farbdoppler-Ultraschall zur Evaluation des Tumorblutflusses vor und nach der Ablation angewandt. Nach eins bis acht Wochen erfolgte die Operation. Komplette Tumorablation wurde in 70% der Fälle erreicht und zeigte fehlenden Blutfluss im Kontrastmittel-Farbdoppler. Genauere Daten zur Doppleruntersuchung werden nicht angegeben. Es kam zu zwei kleinen Hautverbrennungen am Anfang der Studie. Nach Injektion des Lokalanästhetikums war die Bildgebung mangelhaft, wodurch die vollständige Ablation erschwert wurde. Die Behandlungsdauer betrug zwischen 25 und 30 Minuten. Zwei weitere Patientinnen wurden außerhalb des Protokolls behandelt und nicht operiert. Die zwei nichtoperierten Mammakarzinome von 1 cm und 0,7 cm wurden für sechs, beziehungsweise 24 Monate nachkontrolliert. Für drei Monate waren die Läsionen tastbar. In einer Stanzbiopsie nach einem Monat zeigte sich Inflammation mit Fibrose. Nach sechs Monaten entstand eine Zyste, die bis zum 18. Monat reifte, drainiert wurde und azellulären Debris zeigte (117,118).

Haraldsdottir et al. veröffentlichten 2008 eine Studie mit 24 Patientinnen, wobei die Mammakarzinome zuerst auf 3 cm, später auf 1,5 cm beschränkt wurden. Die Patientinnen wurden mittels einer (bei zehn Tumoren unter 1,5 cm) oder vier (bei 14 Tumoren ab 1,5 cm) Fiberoptiken unter Lokalanästhesie für 30 Minuten bei 48°C behandelt. Die Sonden wurden in 19 Fällen Ultraschall-gezielt, in fünf Fällen palpatorisch platziert. Nach vier bis 23 Tagen wurden die Läsionen chirurgisch entfernt und histologisch analysiert. Die Resektion war aufgrund verminderter Palpabilität durch die Laserablation erschwert. Bei den ersten vier Patientinnen wurden vier Fiberoptiken 3 mm außerhalb der Tumorgrenze gesetzt, der Temperaturmesser 5 mm außerhalb. Die Nekrose erreichte durchschnittlich 9%. Bei den nächsten acht Patientinnen wurden die vier Optiken direkt am Tumorrand platziert, hierbei wurde durchschnittlich 10% Tumornekrose erreicht. Bei weiteren zwei Patientinnen wurden die vier Optiken an der Tumorgrenze und der Temperaturmesser im Tumorzentrum platziert. Somit konnte eine durchschnittliche Tumornekrose von 91% erreicht werden. Die restlichen zehn Patientinnen hatten Tumore unter 1,3 cm, die mit einer Fiberoptik behandelt wurden. Die durchschnittliche Tumornekrose betrug 50%. Das Ausmaß der Tumornekrose konnte nicht mittels Ultraschall beurteilt werden. 15 Patientinnen hatten während der Behandlung

Schmerzen, die gut mittels Medikation reduziert werden konnten. Zwei Patientinnen erlitten kleine Hautnekrosen. 21 Patientinnen hatten nach 13 bis 58 Monaten keinen Hinweis auf die Erkrankung, zwei Patientinnen mit positiven Lymphknoten starben nach einem Jahr an Fernmetastasen, eine dritte Patientin mit positiven Lymphknoten erlitt Fernmetastasen und wird mit Chemotherapie behandelt (119). In weiterer Folge wurden die 17 Fälle, die nicht vollständige Laserablation bei vollständiger chirurgischer Exzision zeigten, auf Laser-induzierte Immunantwort untersucht. Es kam zu keiner signifikanten Korrelation zwischen einer Erhöhung der immunkompetenten Zellen und Rezidiven. Im Langzeit-Follow-up von durchschnittlich 116 Monaten zeigte sich als wichtigster negativer Prognosefaktor histologisch positive Lymphknoten (120).

Van Esser et al. behandelten 14 Patientinnen mit palpablen, invasiven Mammakarzinomen bis 2 cm mit Ultraschall-gezielter Laserablation. Die Energiemenge wurde auf die Tumorgöße abgestimmt. Anschließend wurde die Läsion chirurgisch entfernt und histologisch mittels HE- und NADH-Färbung analysiert. In allen Fällen bestätigte die NADH-Färbung die Ergebnisse der HE-Färbung. In sieben Fällen (50%) kam es zur kompletten Ablation des invasiven Tumors. In elf Fällen fand sich eine extensive in situ Komponente, die nur in einem Fall komplett ablatiert wurde. Tumore, die auch histologisch unter 2 cm maßen, wurden signifikant öfter vollständig ablatiert (88%), als Tumore über 2 cm (17%). In einem Fall kam es zu einer oberflächlichen Hautverbrennung, in einem weiteren zu einem lokalisierten Pneumothorax (121).

6.2 Laserablation bei Mammakarzinomen über 3 cm

Harries et al. veröffentlichten 1994 eine Studie mit 44 Patientinnen mit Mammakarzinomen bis 4 cm, die mittels sonographisch- oder sonographisch- und CT-gezielter Laserablation in Lokalanästhesie behandelt und nach ein bis 34 Tagen operiert wurden. Bei vier Patientinnen wurde keinerlei Laserschaden im Gewebe gefunden. Bei vorverkohnten Fiberoptiken war die Nekrose signifikant größer und besser vorhersehbar. Es wurden keine Angaben zu (in)kompletter Tumorablation gemacht. Bei drei Patientinnen musste die Behandlung frühzeitig aufgrund von Schmerzen gestoppt werden. Es kam zu einer kleinen Blutung (122).

Akimov et al. behandelten in einer ersten Serie 28 Patientinnen mit Mammakarzinomen bis 6 cm mittels sonographisch-gezielter Laserablation unter Lokalanästhesie, wobei in den ersten 20 Patientinnen eine Dosisescalation in Untergruppen von fünf Patientinnen erfolgte.

Bei den letzten acht Patientinnen erfolgte die Behandlung individualisiert. Nach ein bis elf Tagen erfolgte die Operation und histologische Analyse. In einer zweiten Serie wurden sieben Patientinnen mit individualisierter, sonographisch-gezielter Laserablation unter Lokalanästhesie ohne Operation behandelt, wobei die Laserablation bei drei Patientinnen in Stadium IV als palliativ, bei vier Patientinnen in Stadium I bis III als Alternative zur Operation angesehen wurde. Das Follow-up erfolgte mittels Ultraschall und CT für fünf bis 64 Monate. Bei drei Patientinnen erfolgte aufgrund des Verdachts eines Rezidivs eine Stanzbiopsie. Bei Patientinnen im Stadium I bis III kam es in einer von vier zu einer Krankheitsprogression. Von den drei Patientinnen im Stadium IV, starben zwei an Fernmetastasen nach sechs, beziehungsweise 13 Monaten, wobei bei letzterer der Primärtumor um 15% geschrumpft war, bei ersterer zeigten sich keine positiven Effekte. Die dritte Patientin zeigte Tumorprogression an der Peripherie des Primärtumors und starb nach sieben Monaten an nicht näher bezeichneter Intoxikation. In der histologischen Analyse der operierten Patientinnen zeigten sich klare Herde von Tumorzerstörung, die bei steigender Energie und Dauer größer waren. Über (in)komplette Tumorablation wurden keine Angaben gemacht. Acht der 28 Patientinnen mit Operation entwickelten nach durchschnittlich 20,5 Monaten Fernmetastasen. Bei 50% aller Patientinnen kam es zu leichten Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit und Angst. Bei einer Patientin kam es zu einer schwerwiegenden Komplikation, der Tumor platzte unter Gasentwicklung. Kleine Hautverbrennung zeigten sich bei vier Patientinnen (123).

2003 veröffentlichten Korourian et al. eine Studie mit 29 Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen bis 4 cm, die unter RODEO- (rotating delivery of excitation off-resonance) MRT, einer besonders präzisen MRT-Technik, mittels Laserablation und anschließender Operation mit histologischer Analyse behandelt wurden. In den behandelten Zonen zeigte sich Koagulationsnekrose. Die PCNA- (proliferating cell nuclear antigen) Expression nahm stetig mit der Entfernung zur Ablationszone zu, was darauf schließen lässt, dass Laserablation nicht nur Tumorzellen zerstört, sondern auch die Proliferationskapazität von nahegelegenen Tumorzellen reduziert. Bei zwei Patientinnen traten Verbrennungen zweiten und dritten Grades auf. Eine Patientin starb an Fernmetastasen, eine weitere entwickelte ein Rezidiv (124).

6.3 Laserablation in Mammakarzinomrezidiven

Ismail et al. behandelten sieben Patientinnen mit, mittels Bestrahlung und/oder Chemotherapie vorbehandelten, Mammakarzinomrezidiven der Brustwand im palliativen Setting mittels Ultraschall-gezielter Laserablation. Nach zwei Wochen zeigte sich im Farbdoppler-Ultraschall Fibrose und reduzierte vaskuläre Perfusion. Nach drei Wochen war die Tumorantwort abgeschlossen, die Tumoren geschrumpft und abgeflacht. Alle Patientinnen verspürten nach der Behandlung Schmerzen. Bei Infiltration der Tumoren in die Haut war die Wahrscheinlichkeit für Hautnekrosen größer. Nach sechs Monaten starben zwei Frauen an Fernmetastasen. Drei Patientinnen mit einer einzelnen Metastase sind nach sechs Monaten frei von Brustwandrezidiven, ihre Lebensqualität hat sich aufgrund der wegfallenden Metastasen und des psychologischen Aspekts verbessert. Bei zwei Patientinnen wurde nach der Behandlung ein Residualtumor bemerkt (125).

Dowlatshahi et al. behandelten eine Patientin mit einem in der jährlichen Mammographie entdeckten Mammakarzinomrezidiv von 5x7 mm. Fünf Jahre früher wurde ihr Mammakarzinom mittels brusterhaltender Operation, axillärer Lymphknotendissektion und Radiatio behandelt. Zum Zeitpunkt der Entdeckung des Rezidivs waren keine Fernmetastasen vorhanden. Die Patientin verweigerte eine Mastektomie und wurde einer stereotaktisch gezielten Laserablation unter Lokalanästhesie ohne Operation unterzogen. In der ersten Woche nach der Behandlung verspürte die Patientin leichtes Unwohlsein und eine Schwellung der Brust, nach einem Monat waren die Symptome weg und der Tumor geschrumpft. Im Farbdoppler-Ultraschall zeigte sich keine Tumorperfusion und die Stanzbiopsien wiesen Fettnekrosen und chronische Inflammation auf. In den nächsten 18 Monaten entstand eine schmerzlose Zyste, die perkutan aspiriert wurde und keine Malignität zeigte. Nach drei Jahren ging es der Patientin noch immer gut, es zeigte sich weder ein lokales Rezidiv noch systemische Progression der Erkrankung (126).

7 Hochfokussierte Ultraschallablation

Hochfokussierte Ultraschallablation ist keine minimal- sondern eine nicht-invasive Ablationsmethode. Es werden höher energetische Ultraschallwellen mit niedrigerer Frequenz (0,8 bis 3,5 MHz) als bei diagnostischem Ultraschall (1 bis 20 MHz) verwendet. Die Wellen passieren die Haut und das Gewebe ohne Schaden, erst am Fokuspunkt entsteht Hitze und das Zielgewebe wird zerstört. Die Fokuszone ist typischerweise zigarrenförmig mit bis zu 3x15 mm Durchmesser. Um größere Volumina zu behandeln, müssen mehrere dieser sogenannten Sonifikationszonen nebeneinander gereiht werden (127). Innerhalb weniger Sekunden wird das Gewebe auf 60 bis 95°C erhitzt und unterliegt einer lokalisierten Proteindenaturierung und Koagulationsnekrose (128). Zusätzlich zur thermalen Energie entsteht mechanischer Stress, der ebenfalls zur Zerstörung führt. Die Hitze führt bei über 56°C für über eine Sekunde zum Zelltod. Durch Wellenbewegung und Hitze entstehen Mikrobläschen, die zu intrazellulärer mechanischer Disruption führen. Die Ablation wird MRT- oder Ultraschall-gezielt durchgeführt. Mittels MRT kann auch die Temperatur gemessen werden, der Ultraschall hat den Vorteil, die Behandlung in Echt-Zeit darzustellen (127).

7.1 Hochfokussierte Ultraschallablation (HFU) bei Mammakarzinomen bis 3 cm

Huber et al. behandelten eine Patientin mit einem Mammakarzinom von 2,2 cm mittels MRT-gezielter HFU unter Lokalanästhesie, wobei das Zielvolumen, zur besseren Beurteilung der Effekte und deren Verteilung, 1-2 mm innerhalb der Tumorgrenze lag. In der kontrastmittelverstärkten MRT zeigte sich eine hypointense, scharf begrenzte Zone mit hyperintenser Grenzzone. Innerhalb der behandelten Zone war keine Kontrastmittelaufnahme mehr vorhanden. Fünf Tage später erfolgte die Operation und histologische Analyse. Die Grenzzone zeigte vitale Tumorzellen mit verbrannten Kapillaren und Einblutungen. In der behandelten Zone waren die Tumorzellen teilweise nekrotisch und zumeist subletal beschädigt. In der Proliferationsanalyse zeigte sich Zelltod in der behandelten Zone, wobei auch in der Grenzzone die Proliferation herabgesetzt war. Die Präzision der MRT-gezielten Ablation basierend auf den Koordinaten in der MRT und histologischen Analyse betrug 1-2 mm (129).

Gianfelice et al. veröffentlichten 2003 eine Studie mit 24 nicht operationsgeeigneten Patientinnen mit unifokalen, nicht metastasierten Mammakarzinomen bis 2,5 cm, die mittels Tamoxifen (durchschnittlich 17,6 Monate lang) und anschließender MR-gezielter HFU behandelt wurden. Follow-up erfolgte mittels nativer und Kontrastmittel-verstärkter MRT nach zehn Tagen, ein, drei und sechs Monaten und Routine-Evaluation bezüglich Metastasierung. Nach sechs Monaten erfolgte eine Stanzbiopsie, bei Positivität erfolgte eine zweite HFU. Bis auf eine Patientin, die eine zweite HFU ablehnte, wurden alle erfolgreich behandelt. In nur zwei Patientinnen wurde ein 10 mm freier Sicherheitsrand erreicht. Nach einer Behandlung waren 14 von 24 Patientinnen (58,3%) tumorfrei. Nach der zweiten Behandlung waren weitere fünf von zehn frei von Residuen, insgesamt 19 von 24 (79%). In der MRT zeigten drei der fünf Residualtumoren (60%) Kontrastmittelaufnahme. 18 von 19 (94,7%) Patientinnen ohne Residualtumor zeigten auch in der MRT keine Kontrastmittelaufnahme. Es kam zu einer Hautverbrennung zweiten Grades. Die Schmerzen waren gering (10 Fälle) bis moderat (14 Fälle). Alle Patientinnen blieben bei einem durchschnittlichen Follow-up von 20,2 Monaten metastasenfrei (130).

Zippel et al. behandelten zehn Patientinnen mit invasiven Mammakarzinomen unter 3 cm ohne Metastasen, mittels MR-gezielter HFU mit 0,5 cm Sicherheitsrand. Nach sieben bis zehn Tagen erfolgte die chirurgische Exzision und histologische Analyse. Bei zwei Patientinnen wurde der Tumor komplett ablatiert, acht Patientinnen hatten Residualtumore unterschiedlicher Größe. Aufgrund der Schmerzen wurden zusätzliche analgetische Medikation und Sedierung benötigt. Es kam zu einer Hautverbrennung zweiten Grades. Die typische Behandlung dauerte circa 120 Minuten (131).

Furusawa et al. behandelten 30 Patientinnen mit unifokalen Mammakarzinomen bis T2 (5 cm) ohne extensive intraduktale Komponente mittels MR-gezielter HFU inklusive 5 mm Sicherheitsrand und geplanter Operation nach fünf bis 23 Tagen. Die Tumorgrößen der 30 Frauen betrug zwischen 5 und 25 mm. Direkt nach der Behandlung wurde eine kontrastmittelverstärkte MRT durchgeführt. Für die Effizienzanalyse wurden 28 der 30 behandelten Patientinnen herangezogen. Bei einer Patientin musste die Behandlung aufgrund von Schmerzen abgebrochen werden, eine zweite wurde laut Plan nur teilweise behandelt. Bei 15 von 28 Patientinnen (54%) konnte eine vollständige Tumorablektion erreicht werden. Die durchschnittliche Nekrose des ablatierten Tumors betrug 96,9%. Drei der 28 Patientinnen wurden unter Protokollverletzung behandelt. Werden diese drei aus der Analyse genommen, ist bei 60% der Patientinnen vollständige Tumornekrose erreicht

worden. Es kam zu einer Hautverbrennung dritten Grades, einem Fall von Klaustrophobie, einer allergischen dermalen Reaktion auf Plastik, zwei Fällen von Schmerzen aufgrund der Behandlung und einem Fall von Schmerzen aufgrund der langen Positionierung auf dem Behandlungstisch. Die Dauer der Behandlung betrug durchschnittlich 2 Stunden und 20 Minuten (132).

7.2 Hochfokussierte Ultraschallablation (HFU) bei Mammakarzinomen über 3 cm

Gianfelice et al. behandelten 17 Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom unter 3,5 cm mittels MR-gezielter HFU, wobei zusätzlich eine MRT vor der Behandlung (7-21 Tage) und danach (3-14 Tage) durchgeführt wurde. Die chirurgische Exzision erfolgte nach drei bis 21 Tagen. Vier der 17 Patientinnen (23,5%) zeigten histopathologisch eine vollständige Tumorablation, neun Patientinnen hatte Residualtumor von unter 10% und vier Patientinnen zwischen 30 und 75%. Die Beurteilung der MRT bezüglich ISI (increase in signal intensity) zeigte eine Sensitivität von 77% bei einer Spezifität von 100%. Es erfolgten keine Angaben zu Komplikationen (133).

Wu et al. behandelten von 48 Patientinnen mit unifokalen, palpablen Mammakarzinomen bis 6 cm, 25 mit modifizierter, radikaler Mastektomie und 23 mit Ultraschall-gezielter HFU unter Allgemeinnarkose (19 Fälle) oder intravenöser Sedierung (4 Fälle) und einem Sicherheitsrand von 1,5-2 cm, gefolgt von modifizierter, radikaler Mastektomie nach ein bis zwei Wochen. Histologische zeigte sich eine homogene Koagulationsnekrose des Tumors und des 1,5-2 cm Sicherheitsrandes. Die Blutgefäße waren im Vergleich mit der Mastektomie-Gruppe stark beschädigt. In den mit HFU behandelten Zonen zeigten sich in der Immunhistochemie keine lebensfähigen Tumorzellen. Angaben zur vollständigen Tumorablation werden nicht gemacht. Es entstanden Ödeme, die sich nach sieben bis zehn Tagen rückbildeten. 14 Patientinnen gaben leichte lokale Schmerzen, Wärme und ein Gefühl von Schwere in der Brust an. In einem Fall kam es zu einer minimalen Hautverbrennung. Die HFU dauerte zwischen 45 Minuten und 2,5 Stunden (134,135).

Eine weitere Studie von Wu et al. wurde 2005 veröffentlicht. Es wurden 22 Patientinnen, die eine Mastektomie verweigerten oder untauglich waren, mit 23 Mammakarzinomen bis 5 cm in TNM Stadien T1-2, N0-1, M0-1 mittels Ultraschall-gezielter HFU mit 1,5-2 cm Sicherheitsrand unter Sedierung oder Allgemeinnarkose behandelt. Acht der elf Patientinnen mit positiven axillären Lymphknoten unterzogen sich einer Dissektion, die restlichen drei

verweigerten diese. Alle Patientinnen erhielten zwei Wochen nach Ablation adjuvante Chemotherapie, auch Radiatio und Hormontherapie wurden eingesetzt. Follow-up erfolgte nach zwei Wochen, drei, sechs und 12 Monaten mittels Stanzbiopsie und Farb-Doppler-Ultraschall. Der Farb-Doppler zeigte bei 19 Patientinnen keinen Blutfluss, bei den restlichen drei Patientinnen reichte die Sensitivität aufgrund zu geringer Blutversorgung des Tumors vor der Ablation nicht aus, um eine adäquate Aussage zu treffen. In den Biopsien zwei Wochen nach Ablation zeigten sich keine lebensfähigen Tumorzellen. Nach initialer Größenreduktion wurde bei zwei Patientinnen ein Wachstum aufgrund von Lokalrezidiven nachgewiesen. Die beiden Rezidive wurden nach 18 bzw. 22 Monaten entdeckt, beide Patientinnen unterzogen sich einer Mastektomie. Eine der beiden starb nach 44 Monaten an Lungenmetastasen, die zweite ist nach 72 Monaten Follow-up am Leben und krankheitsfrei. Nach fünf Jahren Follow-up liegt das rezidivfreie Überleben bei 89%, das krankheitsfreie Überleben bei 95%. Die Kosmetik wurde bei 16 von 17 Patientinnen (94%) mit gut oder exzellent angegeben, bei einer mit akzeptabel. Die Behandlungsdauer betrug zwischen ein und drei Stunden. Es kam abgesehen von leichter Schwellung und leichten Schmerzen zu keinen Komplikationen (136).

2006 veröffentlichten Wu et al. eine Studie mit 23 Frauen mit Mammakarzinomen bis 6 cm in TNM Stadien T1-2, N0-2, M0, die mittels Ultraschall-gezielter HFU mit 1,5-2 cm Sicherheitsabstand behandelt und nach ein bis zwei Wochen operiert wurden. Unter HE-Färbung zeigte sich in 12 Präparaten (52%) normale Zellstruktur ohne Tumordestruktion, in der NADH-Diaphoresis konnten aber keine lebensfähigen Zellen innerhalb der Ablationszone nachgewiesen werden (0%). Die Grenze zwischen behandelten und unbehandelten Regionen war sehr klar darstellbar. CA15-3 und VEGF stellten sich als unverlässliche Marker heraus. Alle Patientinnen hatten direkt nach der Ablation ein lokales Ödem, 14 leichte Schmerzen, Wärme- und Druckgefühl in der Brust, vier davon wurden drei bis fünf Tage mit oraler Schmerzmedikation behandelt. Die Behandlungsdauer reichte von 45 Minuten bis 2,5 Stunden (durchschnittlich 1,3 Stunden) (137).

Furusawa et al. behandelten 21 Patientinnen mit invasiven oder nicht-invasiven duktalem Mammakarzinomen bis 5 cm mittels MR-gezielter HFU. 17 Patientinnen erhielten eine, vier Patientinnen zwei Behandlungen. Follow-up erfolgte alle drei Monate mit MRT und Ultraschall, bei verdächtigen Läsionen wurde stanzbiopsiert. Bestätigte sich der Verdacht, wurde entweder nochmals mittels HFU oder durch eine Operation behandelt. Die durchschnittliche Follow-up-Zeit betrug 14 Monate (3-26), es wurde ein Rezidiv eines rein

muzinösen Karzinoms nachgewiesen. Es kam zu zwei Verbrennung der Haut, eine davon dritten Grades, die aber konservativ verheilte (138).

Kim et al. behandelten sechs Patientinnen mit invasivem duktalem Mammakarzinom bis 4 cm mittels MR-gezielter HFU. Eine dynamische MRT wurde vor und zwei Wochen nach der Behandlung durchgeführt. Bei drei Patientinnen zeigte sich eine dünne Kontrastmittelaufnahme um die Läsion, bei allen dreien wurde die komplette Tumornekrose histologisch nachgewiesen. Bei den anderen drei Patientinnen zeigte sich eine noduläre oder irreguläre Kontrastmittelaufnahme, Residualtumor wurde histologisch bestätigt. Im Abstract finden sich keine Angaben zu Komplikationen (139).

Merckel et al. veröffentlichten 2016 eine Studie mit zehn Patientinnen mit invasiven Mammakarzinom über 1 cm bis T2 (5 cm), die mittels MR-gezielter HFU behandelt wurden. Zur besseren histologischen Analyse erfolgte die Ablation mittels HFU nur partiell. Nach 48 Stunden bis zehn Tagen erfolgte die Operation. Eine Patientin verweigerte diese. In den ersten drei Patientinnen wurde die Behandlung aufgrund erhöhter Temperaturen durch Patientenbewegung nicht vollständig durchgeführt. In sechs von neun Patientinnen wurde Tumornekrose nachgewiesen. In zwei Patientinnen war die Nekrose außerhalb des Tumors, im Fettgewebe lokalisiert, in der dritten wurde die Behandlung nach einer Sonifikation abgebrochen. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen applizierter Energie und Größe der Tumornekrose. Eine mäßige Korrelation wurde zwischen Dauer der Sonifikation sowie applizierter Schallleistung und Größe der Tumornekrose nachgewiesen. Keine Beziehung zeigte sich zwischen Temperaturanstieg oder Gebiet mit Temperaturen über 55°C und Größe der Nekrose. Das Produkt aus Dauer und Temperaturanstieg korrelierte mäßig mit der Größe der Nekrose. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 145 Minuten. Es kam zu keinen Hautverbrennungen, eine Patientin entwickelte drei kleine weiße Knötchen, die sich selbst zurückbildeten. Zwei Patientinnen gaben Schmerzen von 4 und 5 an (Skala nicht angegeben) (140).

Guan et al. behandelten von 50 Patientinnen mit unifokalen, palpablen Mammakarzinomen unter 5 cm, 25 mittels modifizierter radikaler Mastektomie und 25 mittels Ultraschall-gezielter HFU mit einem Sicherheitsrand von 2 cm unter Allgemeinnarkose und modifizierter radikaler Mastektomie nach ein bis zwei Wochen. Weder im Zentrum noch an den Rändern des Tumorgewebes fand sich Residualtumor, vaskuläre Strukturen wurden zerstört. Es kam zu keinen schweren Komplikationen. Bei allen Patientinnen bildete sich das Ödem innerhalb sieben Tagen zurück. Elf Patientinnen litten unter Schmerzen,

Empfindlichkeit oder Unwohlsein und drei unter leichtem Fieber. Nach 12 Monaten Follow-up waren alle 50 Patientinnen rezidivfrei. Die Dauer der HFU betrug zwischen 40 Minuten und 2,2 Stunden (141).

8 Diskussion

8.1 Vergleich der minimalinvasiven Methoden

Die Erfahrungen mit der jeweiligen Methode im Bereich der Brustkrebstherapie sind sehr unterschiedlich. Viele Studien behandeln unter 30 Patientinnen, einige sind Fallberichte. Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist die Aussagekraft insgesamt mit Vorsicht zu genießen. In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse kurz zusammengefasst.

Tabelle 1: Ergebnisse der minimalinvasiven Methoden

Methode	Cryotherapie	Radiofrequenz	Mikrowelle	Laser	HFU
Behandelte	450	649	88	248	213
Ablationsrate	254/323 (79%)	481/561 (86%)	49/54 (90%)	42/68 (62%)	63/110 (57%)
Typische Dauer	30 min	Unter 30 min	5-35 min	30 min	120 min

In einer aktuellen Meta-Analyse von Mauri et al. wurden durchwegs etwas niedrigere vollständige Ablationsraten angegeben, es zeigte sich aber der gleiche Trend wie bei dieser Arbeit. So war die Ablationsrate von 90% bei Mikrowellenablation am höchsten, jedoch wurde auch bei Mauri et al. nur eine Studie gefunden, wo diese angegeben wurde. An zweiter Stelle stand die Radiofrequenzablation mit 82%, gefolgt von Cryotherapie mit 75%, Laser mit 59% und HFU mit 49% (142). Eine mögliche Erklärung für die etwas abweichenden Ergebnisse von dieser Arbeit könnte sein, dass bei Mauri et al. nur Studien ab zehn Patientinnen inkludiert wurden.

8.1.1 Vor- und Nachteile der jeweiligen Methode

Die Cryotherapie hat einerseits den Vorteil, dass der intrinsische analgetische Effekt der Kälte eine quasi schmerzfreie Behandlung in Lokalanästhesie und Bürosetting ermöglicht, was für ältere, eventuell nicht narkosetaugliche Patientinnen relevant ist, andererseits hat man gute Erfahrungen mit der Behandlung von Fibroadenomen, die nicht reseziert wurden und ein exzellentes kosmetisches Ergebnis brachten, was besonders für junge Frauen ein wichtiger Faktor in der Therapieentscheidung sein kann. Bei Cryosonden der ersten Generation kam es noch häufiger zu Verbrennungen der Haut und des Musculus pectoralis

major, doch mit Sonden der zweiten Generation traten, bei vereinfachtem Hautschutz, nur mehr selten Komplikationen auf.

Die Radiofrequenz hat den Vorteil, dass mit dieser Methode die meisten Patientinnen behandelt wurden und die Ablationsrate mit 86% vielversprechend ist. Die erzeugte Hitze bereitet allerdings oft Schmerzen und wenn in Lokalanästhesie behandelt wurde, gab es immer wieder Fälle, in denen die Behandlung deswegen abgebrochen werden musste. Verbrennungen entstehen öfter, auch an den Erdungsplatten am Oberschenkel. Ein Nachteil der schirmchenförmigen Elektroden ist, dass sie sich oft nur schwer entfalten lassen, besonders bei hohem DCIS-Anteil.

Zur Mikrowellentherapie gibt es noch sehr wenige Daten, bisher kam es häufig zu Schmerzen und Verbrennungen.

Die Laserablation weist neben der HFU die geringste vollständige Ablationsrate auf, aufgrund der kleinen Fallzahlen sind die Ergebnisse aber mit Vorsicht zu genießen. Wie bei den anderen Wärme-induzierenden Ablationsmethoden kommt es auch bei der Laserablation immer wieder zu Schmerzen und Verbrennungen.

Die HFU hat den Vorteil, als einzige Methode tatsächlich nicht-invasiv zu sein. Es wird also nicht einmal eine kleine Punktion der Haut benötigt. Der Nachteil ist allerdings die Dauer von ein bis drei Stunden, was eine Behandlung unter Lokalanästhesie oft nicht möglich macht, weil die älteren Patientinnen oft nicht so lange ruhig liegen können und Schmerzen auftreten. Auch hier kommt es immer wieder zu Verbrennungen.

In der Meta-Analyse von Mauri et al. zeigten sich schwere Komplikationen am häufigsten bei HFU (10% der Fälle), gefolgt von Radiofrequenzablation (6%). Am seltensten kam es mit 2% bei der Cryotherapie zu schwerwiegenden Komplikationen. Die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant, insgesamt lag die Rate bei 6%. Leichte Komplikationen traten am häufigsten bei HFU mit 15% auf, gefolgt von 14% bei Mikrowellenablation. Am seltensten traten leichte Komplikationen bei Radiofrequenzablation (7%) und Cryotherapie (8%) auf. Auch diese Unterschiede waren nicht signifikant, insgesamt lag die Rate bei 8% (142).

8.1.2 Ideales Patientinnenkollektiv und Voraussetzungen

Bei der Auswahl der Patientinnen liegen alle minimal invasive Methoden auf einer Linie. So eignen sich minimal invasive Methoden vor allem für invasive duktale Mammakarzinome bis 2 cm, ohne extensive intraduktale Anteile, da hier in den Studien die besten Ergebnisse erreicht wurden. Bei DCIS und lobulären Karzinomen sind sie eher nicht zu empfehlen, da diese in der Bildgebung oft unterschätzt und somit nicht vollständig abgetragen werden können.

Besonders profitieren würden einerseits junge Frauen, aufgrund der besseren Kosmetik, andererseits ältere Frauen mit schlechterem Allgemeinzustand, die eventuell gar nicht mehr narkosetauglich sind. Diese Frauen würde sonst keine Operation, sondern nur Chemo- und endokrine Therapie erhalten und könnten durch die minimal invasiven Methoden doch eine Ablation und somit Senkung der Tumorlast erreichen.

Voraussetzung für den breiten Einsatz minimal invasiver Methoden ist eine adäquate Bildgebung. Es wird keine Resektionsranddiagnostik mehr möglich sein, deshalb braucht man ein anderes diagnostisches Mittel, um einerseits die tatsächliche Ausdehnung vor der Ablation, andererseits die vollständige Ablation nach der Behandlung beurteilen zu können. Die MRT zeigt teilweise vielversprechende Ergebnisse, auch kontrastmittelverstärkte Dopplersonographie kam bereits zum Einsatz, aber noch sind die Ergebnisse sehr heterogen. Die Komplikationen müssten minimiert werden, was durch die einfachen, intern gekühlten Elektroden bei der Radiofrequenz und den Cryosonden der zweiten Generation schon verbessert wurde. Außerdem gibt es unterschiedliche Möglichkeiten, um den Hautschutz zu verbessern, wie die Injektion von Lokalanästhetikum, Kochsalz oder Glukoselösungen, um den Abstand zwischen Tumor und Haut oder Muskel zu vergrößern. Außerdem kann bei Wärme-induzierten Methoden die Haut von außen mit Cool-Packs gekühlt werden.

Bevor minimal invasive Therapien als Therapieoption angeboten werden können, müssen aber große, randomisierte Studien mit passenden Ergebnissen folgen.

8.2 Nicht-minimal invasiv vs. minimal invasiv

Bei der Standardtherapie von frühem Brustkrebs zeigt sich, dass die Mastektomie keinen Vorteil gegenüber brusterhaltender Therapie mit Radiatio hat (28,30,143). Durch brusterhaltende Therapie wird die Invasivität der Behandlung bereits etwas reduziert. Ein Trend in weniger invasive Richtung ist zu erkennen, somit wären minimal invasive Therapien ein interessanter nächster Schritt.

Wenn sich minimal invasive Methoden als Therapiealternative zu den etablierten nicht-minimal invasiven Therapie durchsetzen sollten, dann als Alternative zur Operation. Radiatio und chemoendokrine Therapien müssten weiterhin adjuvant gegeben werden.

Die Minimalinvasivität wirkt sich einerseits positiv auf die Kosmetik aus, da kein Gewebe mehr entnommen wird und somit die Symmetrie erhalten bleibt, andererseits wäre sie bei nicht-narkosetauglichen Patientinnen eine Möglichkeit, den Tumor zu ablatieren. Die Behandlung in Lokalanästhesie in Bürosetting und einer Dauer von ca. 30 Minuten ist nicht nur für die Patientinnen zeitsparend und mit weniger Aufwand verbunden, sondern es ließen sich durch den ambulanten Charakter auch Kosten für das Gesundheitssystem sparen.

Ein großer Vorteil der Operation ist die histologische Resektionsrandanalyse, außerdem ist die Studienlage sehr gut und nicht mit der von minimal invasiven Methoden vergleichbar. Ohne einen vergleichbar gut funktionierenden Ersatz für die Resektionsrandanalyse sind minimal invasive Therapien kaum im breiten Feld als Ersatz für die Operation einsetzbar. Hier wären verbesserte Bildgebung, Biopsien am Tumorrand oder Mammotom-Exzisionen eine Möglichkeit.

Ein Problem bei minimal invasiven Therapien bleibt das DCIS, es lässt sich schlechter ablatieren und bleibt häufig unvollständig entfernt. Wenn also nach Ablation und bioptischer histologischer Kontrolle der Tumorumgebung DCIS nachgewiesen würde, wäre der Einsatz von Radiatio und chemoendokriner Therapie eine interessante Möglichkeit.

9 Conclusio

Minimal invasive Therapien sind eine vielversprechende Methode in der zukünftigen Behandlung von Brustkrebs. Für einen Einsatz im klinischen Alltag, als Alternative zur Operation, müssen aber bildgebende oder bioptische Möglichkeiten gefunden werden, die die histologische Resektionsrandanalyse ersetzen und große randomisierte Studien mit Langzeit-Follow-up und adjuvanten Therapien durchgeführt werden, die annähernd gleich gute Ergebnisse wie die Standardtherapien zu erzielen haben. Erst wenn das der Fall ist, sind die Vorteile der minimal invasiven Therapien, bezüglich Kosmetik, Dauer und Kosten, relevant.

Quellenverzeichnis

- (1) Petru E, Jonat W, Fink D, Köchli O editors. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
- (2) Tarkowski R, Rzaca M. Cryosurgery in the treatment of women with breast cancer-a review. *Gland Surg* 2014 May;3(2):88-93.
- (3) Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R editors. Anatomie und Embryologie. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005, 2006.
- (4) Kaufmann M, Costa SD, Scharl A editors. Die Gynäkologie. 2., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
- (5) Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K-M, Weiss JM editors. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2., völlig neu bearbeitete Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
- (6) Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H editors. Pathologie. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. München: Elsevier; 2012.
- (7) Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med* 1998 Sep;13(9):640-645.
- (8) Kaufman CS, Littrup PJ, Freman-Gibb LA, Francescatti D, Stocks LH, Smith JS, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas: 12-month followup. *J Am Coll Surg* 2004 Jun;198(6):914-923.
- (9) Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, White M, Carolin K, et al. Cryoablation treatment of benign breast lesions with 12-month follow-up. *Am J Surg* 2004 Oct;188(4):340-348.
- (10) Edwards MJ, Broadwater R, Tafra L, Jarowenki D, Mabry C, Beitsch P, et al. Progressive adoption of cryoablative therapy for breast fibroadenoma in community practice. *Am J Surg* 2004 Sep;188(3):221-224.
- (11) Golatta M, Harcos A, Pavlista D, Danes J, Klein R, Simovich P, et al. Ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenoma: a pilot trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015 Jun;291(6):1355-1360.
- (12) Caleffi M, Filho DD, Borghetti K, Graudenz M, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, et al. Cryoablation of benign breast tumors: evolution of technique and technology. *Breast* 2004 Oct;13(5):397-407.
- (13) Hahn M, Pavlista D, Danes J, Klein R, Golatta M, Harcos A, et al. Ultrasound guided cryoablation of fibroadenomas. *Ultraschall Med* 2013 Feb;34(1):64-68.

- (14) Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001 Apr;219(1):176-185.
- (15) Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, White M, Carolin KA, Freeman-Gibb L, et al. Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas. *Am J Surg* 2002 Nov;184(5):394-400.
- (16) Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J* 2005 Sep-Oct;11(5):344-350.
- (17) Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology* 2005 Jan;234(1):63-72.
- (18) Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, Jarowenko D, Oetting L, Potruch T, et al. Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry. *Am J Surg* 2005 Oct;190(4):647-51; discussion 651-2.
- (19) Statistik Austria. Krebserkrankungen - Brust. 22.02.2017; Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/brust/index.html. Accessed 22.07., 2017.
- (20) Friedrich M, Felberbaum R, Tauchert S, Diedrich K editors. *Manual Gynäkologische Onkologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005.
- (21) Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T editors. *Mammakarzinom Interdisziplinär*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
- (22) Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D editors. *Management des Mammakarzinoms*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
- (23) Bokemeyer C, Hallek M, Lüftner D, Weißinger F. *Onkopedia*. 2017; Available at: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html#ID0EALAE>. Accessed Juli, 23, 2017.
- (24) Jakesz R, Frey M editors. *Mammakarzinom Operative Behandlungskonzepte*. Wien: Springer-Verlag; 2007.
- (25) Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. *Brustkrebs: Früherkennungsprogramm*. 2015; Available at: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/krebs/brustkrebs/frueherkennungsprogramm>. Accessed 28.7., 2017.
- (26) Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013 Apr 1;119(7):1402-1411.

- (27) Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014 Mar;149(3):267-274.
- (28) Hartmann-Johnsen OJ, Karesen R, Schlichting E, Nygard JF. Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol* 2015 Nov;22(12):3836-3845.
- (29) Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (
- (30) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2087-2106.
- (31) Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015 Mar;16(3):266-273.
- (32) Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, Denkert C, Gerber B, Heil J, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015 Apr;22(4):1118-1127.
- (33) EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):2127-2135.
- (34) Vaidya JS, Bulsara M, Wenz F, Coombs N, Singer J, Ebbs S, et al. Reduced Mortality With Partial-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 Oct 1;96(2):259-265.
- (35) Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jan;16(1):47-56.
- (36) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 May 14-20;365(9472):1687-1717.
- (37) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Clarke M, Coates AS, Darby SC, Davies C, Gelber RD, et al. Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor

- breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):29-40.
- (38) Egger SJ, Willson ML, Morgan J, Walker HS, Carrick S, Gherzi D, et al. Platinum-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 23;6:CD003374.
- (39) Koleva-Kolarova RG, Oktora MP, Robijn AL, Greuter MJW, Reyners AKL, Buskens E, et al. Increased life expectancy as a result of non-hormonal targeted therapies for HER2 or hormone receptor positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2017 Apr;55:16-25.
- (40) Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg* 2005 Jun;189(6):694-701.
- (41) Korpan NN. A history of cryosurgery: its development and future. *J Am Coll Surg* 2007 Feb;204(2):314-324.
- (42) Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998 Nov;37(3):171-186.
- (43) Littrup PJ, Jallad B, Vorugu V, Littrup G, Currier B, George M, et al. Lethal isotherms of cryoablation in a phantom study: effects of heat load, probe size, and number. *J Vasc Interv Radiol* 2009 Oct;20(10):1343-1351.
- (44) Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009 Feb;58(1):1-11.
- (45) Sabel MS, Nehs MA, Su G, Lowler KP, Ferrara JL, Chang AE. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Mar;90(1):97-104.
- (46) Sabel MS, Arora A, Su G, Chang AE. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor. *Cryobiology* 2006 Dec;53(3):360-366.
- (47) Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010 Apr;17(4):1187-1193.
- (48) Koido S, Kinoshita S, Mogami T, Kan S, Takakura K, Okamoto M, et al. Immunological assessment of cryotherapy in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2014 Sep;34(9):4869-4876.
- (49) McArthur HL, Diab A, Page DB, Yuan J, Solomon SB, Sacchini V, et al. A Pilot Study of Preoperative Single-Dose Ipilimumab and/or Cryoablation in Women with Early-Stage Breast Cancer with Comprehensive Immune Profiling. *Clin Cancer Res* 2016 Dec 1;22(23):5729-5737.
- (50) Tafra L, Smith SJ, Woodward JE, Fernandez KL, Sawyer KT, Grenko RT. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Ann Surg Oncol* 2003 Nov;10(9):1018-1024.

- (51) Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P, Chang H, Stocks LH, Simmons R, et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol* 2004 May;11(5):542-549.
- (52) Kaufman CS, Rewcastle JC. Cryosurgery for breast cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2004 Apr;3(2):165-175.
- (53) Pfliederer SO, Marx C, Camara O, Gajda M, Kaiser WA. Ultrasound-guided, percutaneous cryotherapy of small (≤ 15 mm) breast cancers. *Invest Radiol* 2005 Jul;40(7):472-477.
- (54) Manenti G, Scarano AL, Pistolese CA, Perretta T, Bonanno E, Orlandi A, et al. Subclinical Breast Cancer: Minimally Invasive Approaches. Our Experience with Percutaneous Radiofrequency Ablation vs. Cryotherapy. *Breast Care (Basel)* 2013 Oct;8(5):356-360.
- (55) Simmons RM, Ballman KV, Cox C, Carp N, Sabol J, Hwang RF, et al. A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma: Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol* 2016 Aug;23(8):2438-2445.
- (56) Bergin JT, Sisney GA, Lee FT, Jr, Burnside ES, Salkowski LR. Unresected Breast Cancer: Evolution of Imaging Findings Following Cryoablation. *Radiol Case Rep* 2015 Nov 6;3(1):150.
- (57) Manenti G, Perretta T, Gaspari E, Pistolese CA, Scarano L, Cossu E, et al. Percutaneous local ablation of unifocal subclinical breast cancer: clinical experience and preliminary results of cryotherapy. *Eur Radiol* 2011 Nov;21(11):2344-2353.
- (58) Gajda MR, Mireskandari M, Baltzer PA, Pfliederer SO, Camara O, Runnebaum IB, et al. Breast pathology after cryotherapy. Histological regression of breast cancer after cryotherapy. *Pol J Pathol* 2014 Mar;65(1):20-28.
- (59) Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Kleer CG, Klein KA, Helvie MA. Small (< 2.0 -cm) breast cancers: mammographic and US findings at US-guided cryoablation--initial experience. *Radiology* 2004 Dec;233(3):857-867.
- (60) Tozaki M, Fukuma E, Suzuki T, Hoshi K. Ultrasound-guided cryoablation of invasive ductal carcinoma inside the MR room. *Magn Reson Med Sci* 2010;9(1):31-36.
- (61) Poplack SP, Levine GM, Henry L, Wells WA, Heinemann FS, Hanna CM, et al. A Pilot Study of Ultrasound-Guided Cryoablation of Invasive Ductal Carcinomas up to 15 mm With MRI Follow-Up and Subsequent Surgical Resection. *AJR Am J Roentgenol* 2015 May;204(5):1100-1108.
- (62) Pfliederer SO, Freesmeyer MG, Marx C, Kuhne-Heid R, Schneider A, Kaiser WA. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *Eur Radiol* 2002 Dec;12(12):3009-3014.

- (63) Pusztaszeri M, Vlastos G, Kinkel K, Pelte MF. Histopathological study of breast cancer and normal breast tissue after magnetic resonance-guided cryotherapy ablation. *Cryobiology* 2007 Aug;55(1):44-51.
- (64) Morin J, Traore A, Dionne G, Dumont M, Fouquette B, Dufour M, et al. Magnetic resonance-guided percutaneous cryosurgery of breast carcinoma: technique and early clinical results. *Can J Surg* 2004 Oct;47(5):347-351.
- (65) Littrup PJ, Jallad B, Chandiwala-Mody P, D'Agostini M, Adam BA, Bouwman D. Cryotherapy for breast cancer: a feasibility study without excision. *J Vasc Interv Radiol* 2009 Oct;20(10):1329-1341.
- (66) Cazzato RL, de Lara CT, Buy X, Ferron S, Hurtevent G, Fournier M, et al. Single-Centre Experience with Percutaneous Cryoablation of Breast Cancer in 23 Consecutive Non-surgical Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015 Oct;38(5):1237-1243.
- (67) Rzaca M, Tarkowski R. Paget's disease of the nipple treated successfully with cryosurgery: a series of cases report. *Cryobiology* 2013 Aug;67(1):30-33.
- (68) Pusceddu C, Capobianco G, Meloni F, Valle E, Dessole S, Cherchi PL, et al. CT-guided cryoablation of both breast cancer and lymph node axillary metastasis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(2):224-225.
- (69) Pusceddu C, Sotgia B, Amucano G, Fele RM, Pilleri S, Meloni GB, et al. Breast Cryoablation in Patients with Bone Metastatic Breast Cancer. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2014 8;25(8):1225-1232.
- (70) Li J, Niu L, Mu F, Chen J, Zuo J, Xu K. Comprehensive cryotherapy for recurrent breast cancer with distant metastases after failure of radical surgery. *Breast J* 2014 May-Jun;20(3):327-328.
- (71) Niu L, Mu F, Zhang C, Li Y, Liu W, Jiang F, et al. Cryotherapy protocols for metastatic breast cancer after failure of radical surgery. *Cryobiology* 2013 Aug;67(1):17-22.
- (72) Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ, Jewell WR, Schwartzberg BS, Singletary SE, et al. Image-guided surgery of small breast cancers. *Am J Surg* 2001 Oct;182(4):419-425.
- (73) Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist* 2007 Jan;12(1):1-10.
- (74) Fornage BD, Hunt KK. Image-guided Percutaneous Ablation of Small Breast Cancer: Which Technique is Leading the Pack? *Technol Cancer Res Treat* 2015 Apr;14(2):209-211.
- (75) Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Arch Surg* 1999 Oct;134(10):1064-1068.

- (76) Izzo F, Thomas R, Delrio P, Rinaldo M, Vallone P, DeChiara A, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: a pilot study in 26 patients. *Cancer* 2001 Oct 15;92(8):2036-2044.
- (77) Head JF, Elliott RL. Stereotactic radiofrequency ablation: a minimally invasive technique for nonpalpable breast cancer in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol* 2009 Oct;33(3-4):300-305.
- (78) Mackey A, Feldman S, Vaz A, Durrant L, Seaton C, Klimberg VS. Radiofrequency ablation after breast lumpectomy added to extend intraoperative margins in the treatment of breast cancer (ABLATE): a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2012 Aug;19(8):2618-2619.
- (79) Lamuraglia M, Lassau N, Garbay JR, Mathieu MC, Rouzier R, Jaziri S, et al. Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of radiofrequency in breast cancer recurrences: a prospective phase II study. *Eur J Radiol* 2005 Dec;56(3):376-381.
- (80) Medina-Franco H, Soto-Germes S, Ulloa-Gomez JL, Romero-Trejo C, Uribe N, Ramirez-Alvarado CA, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: a phase II trial. *Ann Surg Oncol* 2008 Jun;15(6):1689-1695.
- (81) Earashi M, Noguchi M, Motoyoshi A, Fujii H. Radiofrequency ablation therapy for small breast cancer followed by immediate surgical resection or delayed mammotome excision. *Breast Cancer* 2007;14(1):39-47.
- (82) Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, Tsuneyama K. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol* 2006 Feb 1;93(2):120-128.
- (83) Burak WE, Jr, Agnese DM, Povoski SP, Yanssens TL, Bloom KJ, Wakely PE, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer* 2003 Oct 1;98(7):1369-1376.
- (84) Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *Breast* 2009 Apr;18(2):130-134.
- (85) Hung WK, Mak KL, Ying M, Chan M. Radiofrequency ablation of breast cancer: a comparative study of two needle designs. *Breast Cancer* 2011 Apr;18(2):124-128.
- (86) Noguchi M, Motoyoshi A, Earashi M, Fujii H. Long-term outcome of breast cancer patients treated with radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol* 2012 Nov;38(11):1036-1042.
- (87) Susini T, Nori J, Olivieri S, Livi L, Bianchi S, Mangialavori G, et al. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol* 2007 Feb;104(2):304-310.

- (88) Khatri VP, McGahan JP, Ramsamooj R, Griffey S, Brock J, Cronan M, et al. A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinomas: use of saline-cooled tip electrode. *Ann Surg Oncol* 2007 May;14(5):1644-1652.
- (89) Oura S, Tamaki T, Hirai I, Yoshimasu T, Ohta F, Nakamura R, et al. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer* 2007;14(1):48-54.
- (90) Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, Cossu E, Pistolese CA, Buonomo OC, et al. Small breast cancers: in vivo percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system. *Radiology* 2009 May;251(2):339-346.
- (91) Wiksell H, Lofgren L, Schassburger KU, Grundstrom H, Janicijevic M, Lagerstedt U, et al. Feasibility study on the treatment of small breast carcinoma using percutaneous US-guided preferential radiofrequency ablation (PRFA). *Breast* 2010 Jun;19(3):219-225.
- (92) Yamamoto N, Fujimoto H, Nakamura R, Arai M, Yoshii A, Kaji S, et al. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: evaluation with MRI and vacuum-assisted core needle biopsy and safety management. *Breast Cancer* 2011 Jan;18(1):3-9.
- (93) Yoshinaga Y, Enomoto Y, Fujimitsu R, Shimakura M, Nabeshima K, Iwasaki A. Image and pathological changes after radiofrequency ablation of invasive breast cancer: a pilot study of nonsurgical therapy of early breast cancer. *World J Surg* 2013 Feb;37(2):356-363.
- (94) Waaijer L, Kreb DL, Fernandez Gallardo MA, Van Rossum PS, Postma EL, Koelemij R, et al. Radiofrequency ablation of small breast tumours: evaluation of a novel bipolar cool-tip application. *Eur J Surg Oncol* 2014 Oct;40(10):1222-1229.
- (95) Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS, et al. Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology* 2004 Apr;231(1):215-224.
- (96) Schassburger KU, Lofgren L, Lagerstedt U, Leifland K, Thorneman K, Sandstedt B, et al. Minimally-invasive treatment of early stage breast cancer: a feasibility study using radiofrequency ablation under local anesthesia. *Breast* 2014 Apr;23(2):152-158.
- (97) Ohtani S, Kochi M, Ito M, Higaki K, Takada S, Matsuura H, et al. Radiofrequency ablation of early breast cancer followed by delayed surgical resection--a promising alternative to breast-conserving surgery. *Breast* 2011 Oct;20(5):431-436.
- (98) Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Kazama T, Fujimoto H, Miyazaki M. Surrounding rim formation and reduction in size after radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Jpn J Radiol* 2009 Jun;27(5):197-204.
- (99) Brkljacic B, Cikara I, Ivanac G, Hrkac Pustahija A, Zic R, Stanec Z. Ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation of breast cancer in inoperable patients: a pilot study. *Ultraschall Med* 2010 Apr;31(2):156-162.

- (100) Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer* 2011 Jan;18(1):10-17.
- (101) Santoro G, Avossa M, Della Corte M. Radiofrequency thermoablation in locally advanced breast cancer. *Breast* 2012 Aug;21(4):601-603.
- (102) van den Bosch M, Daniel B, Rieke V, Butts-Pauly K, Kermit E, Jeffrey S. MRI-guided radiofrequency ablation of breast cancer: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2008 Jan;27(1):204-208.
- (103) Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, Donald JC, Parker C, Fraser S, et al. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg* 2003 May;185(5):429-435.
- (104) Garbay JR, Mathieu MC, Lamuraglia M, Lassau N, Balleyguier C, Rouzier R. Radiofrequency thermal ablation of breast cancer local recurrence: a phase II clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2008 Nov;15(11):3222-3226.
- (105) Palussiere J, Henriques C, Mauriac L, Asad-Syed M, Valentin F, Brouste V, et al. Radiofrequency ablation as a substitute for surgery in elderly patients with nonresected breast cancer: pilot study with long-term outcomes. *Radiology* 2012 Aug;264(2):597-605.
- (106) Vilar VS, Goldman SM, Ricci MD, Pincerato K, Oliveira H, Abud TG, et al. Analysis by MRI of residual tumor after radiofrequency ablation for early stage breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012 Mar;198(3):W285-91.
- (107) Wilson M, Korourian S, Boneti C, Adkins L, Badgwell B, Lee J, et al. Long-term results of excision followed by radiofrequency ablation as the sole means of local therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012 Oct;19(10):3192-3198.
- (108) Klimberg VS, Ochoa D, Henry-Tillman R, Hardee M, Boneti C, Adkins LL, et al. Long-term results of phase II ablation after breast lumpectomy added to extend intraoperative margins (ABLATE 1) trial. *J Am Coll Surg* 2014 Apr;218(4):741-749.
- (109) Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics* 2005 Oct;25 Suppl 1:S69-83.
- (110) Vargas HI, Dooley WC, Gardner RA, Gonzalez KD, Venegas R, Heywang-Kobrunner SH, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for ablation of early-stage breast cancer: results of thermal dose escalation. *Ann Surg Oncol* 2004 Feb;11(2):139-146.
- (111) Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002 May;9(4):326-332.
- (112) Vargas HI, Dooley WC, Gardner RA, Gonzalez KD, Heywang-Kobrunner SH, Fenn AJ. Success of sentinel lymph node mapping after breast cancer ablation with focused microwave phased array thermotherapy. *Am J Surg* 2003 Oct;186(4):330-332.

- (113) Zhou W, Zha X, Liu X, Ding Q, Chen L, Ni Y, et al. US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: a clinical study. *Radiology* 2012 May;263(2):364-373.
- (114) Zhou W, Jiang Y, Chen L, Ling L, Liang M, Pan H, et al. Image and pathological changes after microwave ablation of breast cancer: a pilot study. *Eur J Radiol* 2014 Oct;83(10):1771-1777.
- (115) Heisterkamp J, van Hillegersberg R, IJzermans JN. Critical temperature and heating time for coagulation damage: implications for interstitial laser coagulation (ILC) of tumors. *Lasers Surg Med* 1999;25(3):257-262.
- (116) Bloom KJ, Dowlat K, Assad L. Pathologic changes after interstitial laser therapy of infiltrating breast carcinoma. *Am J Surg* 2001 Oct;182(4):384-388.
- (117) Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE, Bloom KJ, Ali A. Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. *Arch Surg* 2000 Nov;135(11):1345-1352.
- (118) Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ. Laser therapy for small breast cancers. *Am J Surg* 2002 Oct;184(4):359-363.
- (119) Haraldsdottir KH, Ivarsson K, Gotberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008 Jul;34(7):739-745.
- (120) Haraldsdottir KH, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG. Long-term Follow-up After Interstitial Laser Thermotherapy of Breast Cancer. *Anticancer Res* 2015 Nov;35(11):6147-6152.
- (121) van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, van den Bosch MA, Klaessens JH, Mali WP, et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: a feasibility study. *Ann Surg Oncol* 2009 Aug;16(8):2259-2263.
- (122) Harries SA, Amin Z, Smith ME, Lees WR, Cooke J, Cook MG, et al. Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. *Br J Surg* 1994 Nov;81(11):1617-1619.
- (123) Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP, et al. Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg Med* 1998;22(5):257-267.
- (124) Korourian S, Klimberg S, Henry-Tillman R, Lindquist D, Jones M, Eng DC, et al. Assessment of proliferating cell nuclear antigen activity using digital image analysis in breast carcinoma following magnetic resonance-guided interstitial laser photocoagulation. *Breast J* 2003 Sep-Oct;9(5):409-413.
- (125) Ismail MS, Philipp C, Torsten U, Weitzel H, Berlien HP. Laser-Induced Thermotherapy (LITT) for Retreatment of Locally Advanced Recurrences of Breast Cancer. *Lasers Med Sci* 1999 Jun;14(2):136-142.

- (126) Dowlatshahi K, Dieschbourg JJ, Bloom KJ. Laser therapy of breast cancer with 3-year follow-up. *Breast J* 2004 May-Jun;10(3):240-243.
- (127) Brenin DR. Focused ultrasound ablation for the treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011 Oct;18(11):3088-3094.
- (128) Peek MC, Ahmed M, Napoli A, ten Haken B, McWilliams S, Usiskin SI, et al. Systematic review of high-intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. *Br J Surg* 2015 Jul;102(8):873-82; discussion 882.
- (129) Huber PE, Jenne JW, Rastert R, Simiantonakis I, Sinn HP, Strittmatter HJ, et al. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *Cancer Res* 2001 Dec 1;61(23):8441-8447.
- (130) Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2003 Oct;14(10):1275-1282.
- (131) Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review. *Breast Cancer* 2005;12(1):32-38.
- (132) Furusawa H, Namba K, Thomsen S, Akiyama F, Bendet A, Tanaka C, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness. *J Am Coll Surg* 2006 Jul;203(1):54-63.
- (133) Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathologic findings. *Breast Cancer Res Treat* 2003 Nov;82(2):93-101.
- (134) Wu F, Wang ZB, Cao YD, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer* 2003 Dec 15;89(12):2227-2233.
- (135) Wu F, Wang ZB, Cao YD, Zhu XQ, Zhu H, Chen WZ, et al. "Wide local ablation" of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound. *J Surg Oncol* 2007 Aug 1;96(2):130-136.
- (136) Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005 Jul;92(1):51-60.
- (137) Wu F, Wang ZB, Cao YD, Xu ZL, Zhou Q, Zhu H, et al. Heat fixation of cancer cells ablated with high-intensity-focused ultrasound in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2006 Aug;192(2):179-184.
- (138) Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer* 2007;14(1):55-58.

- (139) Kim SH, Jung SE, Kim HL, Hahn ST, Park GS, Park WC. The potential role of dynamic MRI in assessing the effectiveness of high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer. *Int J Hyperthermia* 2010;26(6):594-603.
- (140) Merckel LG, Knuttel FM, Deckers R, van Dalen T, Schubert G, Peters NH, et al. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation. *Eur Radiol* 2016 Nov;26(11):4037-4046.
- (141) Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol* 2016 May 26;14(1):153-016-0908-3.
- (142) Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017 Aug;27(8):3199-3210.
- (143) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002 Oct 17;347(16):1233-1241.