

**Aus der Raphaelsklinik Münster**  
**Klinik für Frauenheilkunde**  
Leitung: Prof. Dr. med. W. R. Dame  
Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Münster

**Diagnostik und Therapie  
von Mammakarzinomen  
vor der Einführung von Brustzentren.**

INAUGURAL- DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen- Wilhelms- Universität Münster

Vorgelegt von:  
Osthues, Carlo  
aus Rheine

2007



**Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. V. Arolt**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Lellé**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. R. Dame**

**Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.2007**

**Aus der Raphaelsklinik Münster**  
**Klinik für Frauenheilkunde**  
Leitung: Prof. Dr. med. W. R. Dame  
Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Münster

**Zusammenfassung**  
Carlo Osthues  
Referent: Prof. Dr. med. R. Lellé  
Koreferent: Prof. Dr. med. W. R. Dame

**Diagnostik und Therapie  
von Mammakarzinomen  
vor der Einführung von Brustzentren.**

Diese Arbeit stellt eine Bestandsaufnahme bezüglich Diagnostik und Therapie von Mammakarzinom- Patientinnen der Raphaelsklinik Münster in den vier Jahren vor der Einführung des DMP-Mammakarzinom und der Schaffung von Brustzentren dar. Die Krankenakten von Brustkrebspatientinnen der Jahrgänge 2000, 2001, 2002 und 2003 wurden retrospektiv ausgewertet. Insgesamt wurden 252 Patientinnen erfasst, nach Elimination von Rezidiven und Zweitkarzinomen wurden 200 Patientinnen in die Erhebung aufgenommen.

Die Zusammensetzung des Krankengutes entspricht hinsichtlich Alter und Histologie der Tumore den Erwartungswerten. Es kamen alle diagnostischen Methoden zum Einsatz; bei 158 Frauen lag eine Mammografie vor. 56 % der Patientinnen wurden brusterhaltend und mit Axilladisektion operiert. Das alleinige Aufsuchen eines Wächter-Lymphknotens galt im genannten Zeitraum noch als experimentell. Die mammografischen Befunde, klassifiziert nach BIRADS, wurden mit der Tumorgrosse in den histologischen Präparaten in Beziehung gesetzt. In 23 von 158 Fällen waren die Aufnahmen in die Gruppen BIRADS I oder II eingestuft worden, obwohl ein Karzinom vorlag; 16 Karzinome wurde der Gruppe BIRADS III zugeordnet.

Bringt man die Ergebnisse mit den jetzt für Brustzentren geltenden Vorschriften in Beziehung, so erkennt man, dass einige der Qualitätskriterien bereits erfüllt waren. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da die Richtlinien der EUSOMA schon immer in der Klinik umgesetzt wurden. Es scheint uns aber wichtig, die besondere Rolle der Hochfrequenz-Sonografie hervorzuheben, die nach unserer Ansicht nicht nur additiv zur Mammografie, sondern als eigenständige Untersuchungs- und Screening-Methode eingesetzt werden sollte.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2007

## Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines .....	1
1.2 Massnahmen zur Früherkennung .....	5
2. Zielsetzung .....	9
3. Material und Methoden.....	11
4. Ergebnisse.....	13
4.1 Patientengut.....	13
4.2 Histologische Befunde, Tumogrösse .....	14
4.3 Nodalstatus .....	17
4.4 Operative Therapie .....	18
4.5 Praeoperative Mammografie und histologischer Befund.....	19
5. Diskussion .....	20
5.1 Retrospektive Datenerhebung .....	20
5.2 Patientgut.....	20
5.3 Praeoperative Diagnostik.....	22
5.4 Früherkennung des Mammakarzinoms.....	23
5.5 Verlässlichkeit der Mammografie .....	24
5.6 Mamma-Sonografie.....	25
5.7 Operative Therapie des Mamma-Karzinoms.....	26
5.8 Über die Notwendigkeit einer Veränderung .....	27
6 Literatur .....	32
7 Anhang .....	38
7.1 BIRADS-Klassifikation.....	38
7.2 TNM-Klassifikation .....	41
7.3 Statistische Parameter .....	44

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Mit einer jährlichen Inzidenz von mehr als 48 000 Neuerkrankungen ist das Mammakarzinom in Deutschland der häufigste maligne Tumor der Frau (Engel 2003); etwa 10 % aller Frauen erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom. In der Statistik der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID) machen die Brustkrebserkrankungen insgesamt 26,8 % aller Krebserkrankungen der Frau aus (GEKID 2006). In den vergangenen Jahrzehnten wurde eine Zunahme der Inzidenz, das heisst der auf 100 000 Einwohner bezogenen Zahl der jährlichen Neuerkrankungen, im Mittel um 1 % jährlich beobachtet (Bastert 1994). Dies lässt sich eindrucksvoll an den Zahlen des saarländischen Krebsregisters (KRS), des ältesten in Deutschland belegen (Tabelle 1.1). In Nordrhein-Westfalen, wo ein Krebsregister (KRNRW) erst Anfang der 90-er Jahre des letzten Jahrhunderts geschaffen wurde, ist ebenso eine Zunahme der Inzidenz ablesbar (Tabelle 1.2).

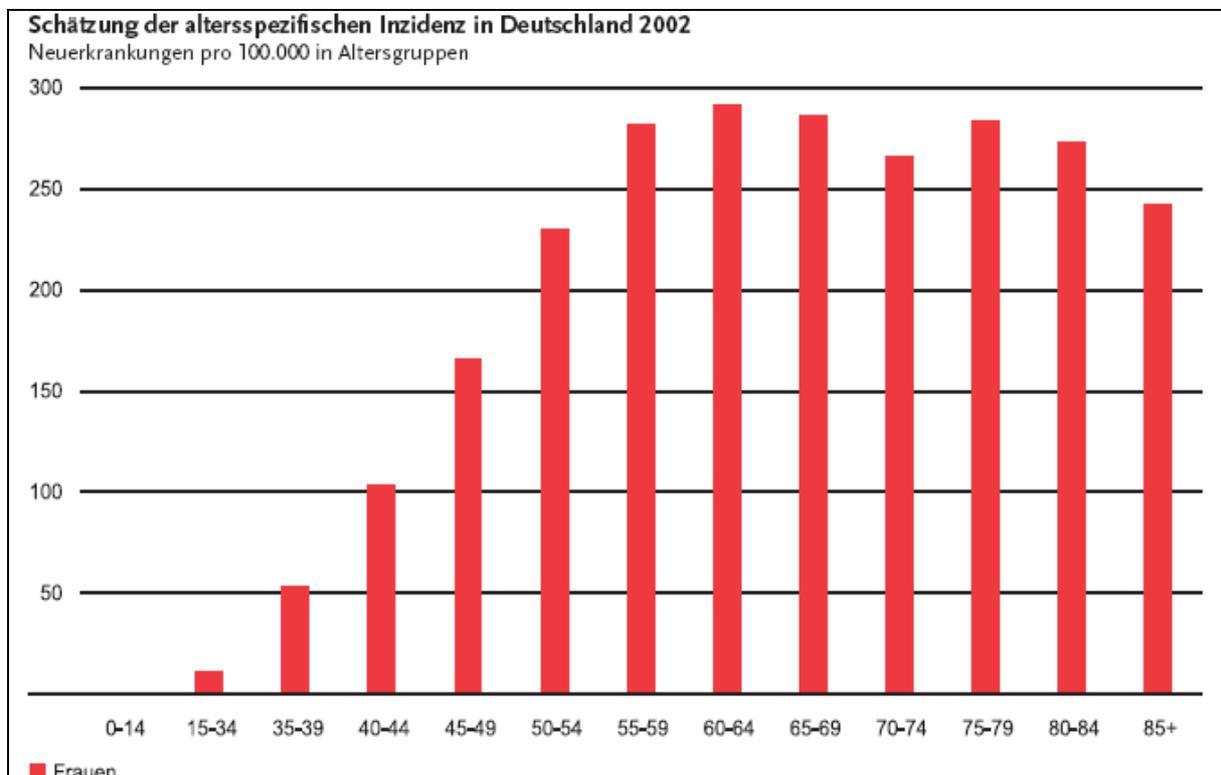
**Tabelle 1.1:** Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms und der dadurch bedingten Sterblichkeit im Saarland in den Jahren 1970 – 2004 (KRS 2007)

Jahr	Inzidenz			Mortalität		
	männlich	weiblich	zusammen	männlich	weiblich	zusammen
1970	0	447	447	1	168	169
1972	0	420	420	0	189	189
1974	0	510	510	1	176	177
1976	0	491	491	1	179	180
1978	0	503	503	0	209	209
1980	0	501	501	0	203	203
1982	0	574	574	0	227	227
1984	0	547	547	0	214	214
1986	0	554	554	0	243	243
1988	0	602	602	0	241	241
1990	0	651	651	0	251	251
1992	0	675	675	0	256	256
1994	0	720	720	0	256	256
1996	0	762	762	0	291	291
1998	0	757	757	0	285	285
2000	0	808	808	0	294	294
2002	0	853	853	0	290	290
2004	0	792	792	0	261	261

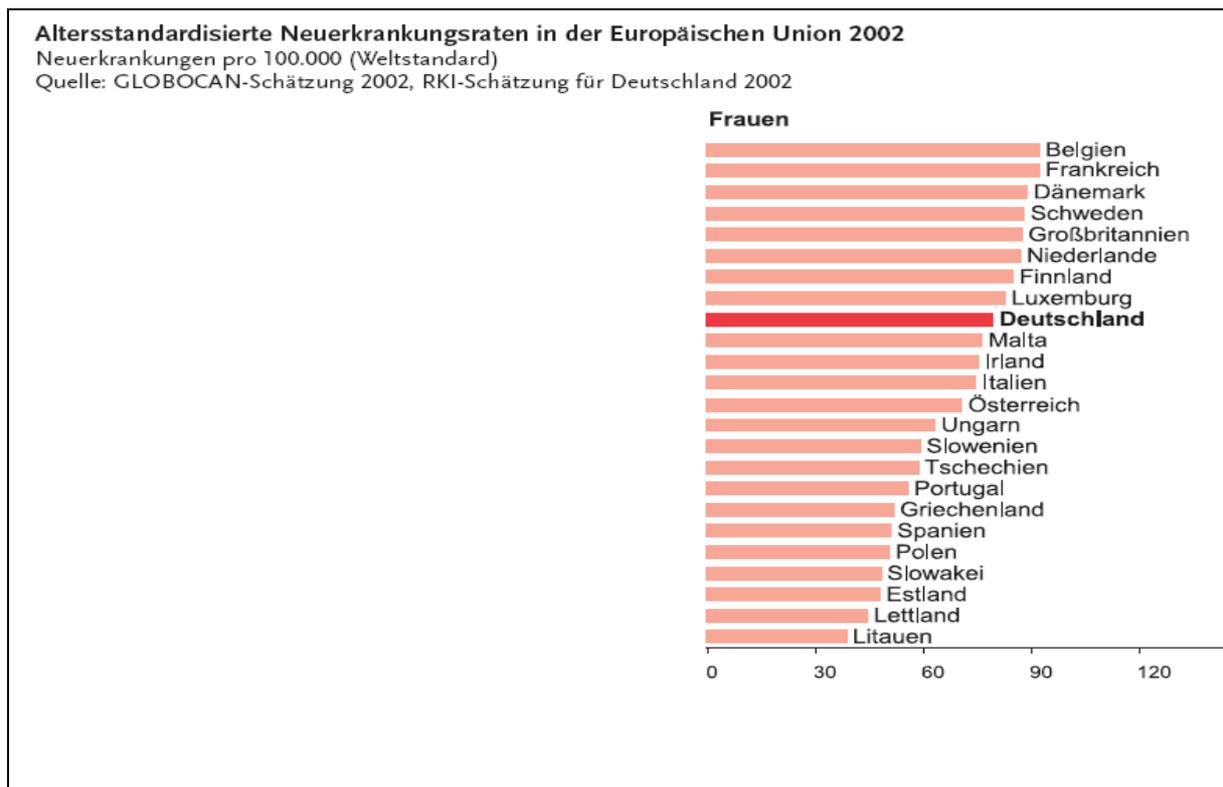
**Tabelle 1.2:** Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms und der dadurch bedingten Sterblichkeit in Nordrhein-Westfalen in den Jahren 1994 – 2003 (KRNRW 2007)

Jahr	Inzidenz			Mortalität		
	männlich	weiblich	zusammen	männlich	weiblich	zusammen
1994	17	1.464	1.481	6	547	553
1995	16	1.556	1.572	6	551	557
1996	10	1.419	1.429	6	604	610
1997	10	1.490	1.500	2	606	608
1998	11	1.564	1.575	10	569	579
1999	19	1.627	1.646	5	597	602
2000	21	1.774	1.795	12	558	570
2001	10	1.734	1.744	14	595	609
2002	18	1.979	1.997	19	590	609
2003	20	1.732	1.752	12	547	559

Der überwiegende Teil, nämlich 80 % der Erkrankungen treten jenseits des 45. Lebensjahres auf (Feige 1997). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 62 Jahren, doch erkranken auch jährlich 23000 Frauen unter 60 Jahren (GEKID, 2006). Die Schätzungen der GEKID sind in Abbildung 1.1 wiedergegeben.



**Abbildung 1.1:** Altersspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland (aus GEKID, 2006)



**Abbildung 1.2:** Inzidenz des Mammakarzinoms im europäischen Vergleich (aus GEKID, 2006)

Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland einen mittleren Platz ein, was die jährliche Zahl der Neuerkrankungen an Mammakarzinom angeht. Ethnische, soziale und genetische Faktoren werden für die in den Mitgliedsstaaten unterschiedliche Inzidenz verantwortlich gemacht. So ist bekannt, dass schwarze Frauen seltener an Mammakarzinom erkranken als kaukasische (Bastert 1994) und es werden Einflüsse des Fettkonsums (Hunter 1993, Potischman 1998), der endokrinen Estrogenproduktion und der exogenen Estrogenezufuhr (Kelsey 1993, Kvale 1992), des Rauchens oder Alkoholkonsums (Rosenberg 1993) diskutiert. Darüber hinaus wurde auch ein Zusammenhang zwischen der Belastung durch Umweltgifte (z B Pestizide, polychlorierte Biphenyle, Chlor-organische Verbindungen) mit der Häufigkeit des Mammakarzinoms vermutet bzw. nachgewiesen (Hanf 2006).

Auch Alter, Parität, Stillen, Menarchealter und Menopausenstatus zählen zu den Faktoren, die das individuelle Risiko bestimmen. Während üblicherweise gilt, dass frühe und häufige Schwangerschaften einen Schutz gegen Brustkrebs darstellen, ist bei Trägerinnen der BRCA 1 Mutation das Gegenteil der Fall. Bei diesen Frauen wird das Erkrankungsrisiko durch frühe Schwangerschaften erhöht und es steigt mit jeder Schwangerschaft bis zum dritten Kind (Paepke 2003).

Das Mammakarzinom breitet sich intraduktal, hämatogen oder lymphogen aus, für die Festlegung der Ausbreitung wird die im Anhang dargestellte TNM-Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) benutzt (Sobin 2002). Die Ausbreitung erfolgt bevorzugt in Gehirn, Lunge, Leber und Knochen. Der Tod kann eintreten durch generalisiertes Organversagen, durch thromboembolische Komplikationen bei paraneoplastischem Syndrom, oder bei Immobilisierung aufgrund von Knochenmetastasen auch durch Embolie. Ferner können Komplikationen bei der Chemotherapie direkte (Toxizität) oder indirekte (Aplasie) Todesursachen darstellen. Die altersstandardisierte Mortalität beträgt in der BRD 22,12 (Levi1999), sie liegt in den neuen Bundesländern etwas niedriger als in den alten.

**Tabelle 1.3:** Sterblichkeit durch Mammakarzinom nach Jahren  
Quelle: Statistisches Bundesamt (2007)

Jahr	Geschlecht		Insgesamt
	Männlich	Weiblich	
1980	137	14780	14917
1981	108	15311	15419
1982	115	15413	15528
1983	107	15886	15993
1984	104	15775	15879
1985	97	16301	16398
1986	107	16861	16968
1987	107	17076	17183
1988	110	17283	17393
1989	97	17443	17540
1990	135	17544	17679
1991	120	18199	18319
1992	126	18343	18469
1993	137	18597	18734
1994	142	18356	18498
1995	133	18674	18807
1996	143	18876	19019
1997	112	18378	18490
1998	211	17692	17903
1999	182	17616	17798
2000	221	17814	18035
2001	233	17504	17737
2002	230	17780	18010
2003	264	17173	17437
2004	176	17592	17768

Tabelle 1.3 gibt die durch Brustkrebs bedingte Mortalität in Deutschland wieder. Es wird deutlich, dass vom Jahre 1980 an die Sterblichkeit bis etwa zum Jahr 2000

kontinuierlich stieg und seither stagniert oder eine geringfügig abnehmende Tendenz zeigt. Auch in den Tabellen 1.1 Saarland und 1.2 Nordrhein-Westfalen ist eine ähnliche Tendenz ablesbar.

Die Prognose des Mammakarzinoms quoad vitam ist bei kleinen Karzinomen, die noch nicht metastasiert sind, deutlich besser als bei grossen, bei einer Diagnose im praeklinischen Stadium sind Heilungen möglich (Leis 1989). So werden die Überlebensraten für ein Stadium 0 mit 99%, Stadium I und einer Tumogrösse unter 1 cm mit 90 – 95 %, Stadium I mit einer Tumogrösse über 1 cm mit 72 – 75 % und schliesslich für ein Stadium II mit 40 – 45 % angegeben. Clark und McGuire (1988) fanden ebenso einen stringenten Zusammenhang zwischen der Tumogrösse und der 5-Jahres-Überlebensrate bei nodalnegativen Patientinnen. Für eine Tumogrösse unter ½ cm war die 5-Jahres-Überlebensrate 99,2 %, bei einer Tumogrösse über 5 cm lag sie nur noch bei 82,2 %.

Auch der Lymphknotenstatus spielt prognostisch eine grosse Rolle. Die Zahl der rezidivfrei überlebenden Patientinnen wird mit steigender Anzahl befallener Lymphknoten immer geringer. So überleben Mammakarzinom-Patientinnen ohne Lymphknotenbefall zu etwa 80 % die ersten fünf Jahre rezidivfrei; bei 4 – 10 befallenen Lymphknoten sind es nur noch 50%, bei über 20 Lymphknoten etwa noch 20 % (Müller 2006).

## 1.2 Massnahmen zur Früherkennung

Die aufgeführten Zahlen belegen den hohen Wert einer frühzeitigen Diagnostik. Wenn es gelänge, ein Mammakarzinom schon zu diagnostizieren, bevor der Tumor die Grösse eines halben Zentimeters erreicht hat, müsste die karzinombedingte Mortalität deutlich gesenkt werden können. Da ein so kleiner Tumor nur in Ausnahmefällen der Palpation, sei es durch Selbstuntersuchung oder durch ärztliche Untersuchungen, zugänglich ist, müssen apparative Methoden zu einem Screening herangezogen werden.

Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden erschien die Mammografie als besonders geeignet, da sie auch in der Lage ist, frühe Anzeichen eines Karzinomes wie Mikrokalk zu entdecken. Die zusätzlich durchgeführte Sonografie erlaubt es, zwischen zystischen und soliden Prozessen zu unterscheiden, daneben gibt sie Hinweise auf die Dignität eines Prozesses (dorsale Schallverstärkung, Begrenzung). Die Magnetresonanztomografie, anhand derer die

Dignität eines Befundes besser als durch Mammografie oder Sonografie beurteilt werden kann, kommt wegen der hohen Kosten als Screening-Instrument nicht in frage.

Erste Studien zum Nutzen eines generellen Mammografie-Screenings stammen aus den 70-er Jahren des letzten Jahrhunderts. Ihre Ergebnisse sind inkonsistent und zum Teil widersprüchlich, da unterschiedliche mammografische Methoden eingesetzt wurden und die Befundung unterschiedlich war. So wurde 1988 einerseits die generelle Einführung eines Screening befürwortet (Humphrey 1988), andererseits ein Screening ohne stringente Qualitätskontrolle abgelehnt (Witcombe 1988).

Eine 1996 publizierte Metaanalyse von vier schwedischen Untersuchungen weist ein auf 0,8 reduziertes relatives Mortalitätsrisiko für Mammakarzinom-Patientinnen nach Screening aus (Nyström 1996). Dies entspricht einer Reduktion der durch Mammakarzinom bedingten Mortalität um 20 % (Mühlhauser 1999). Auch die anno 2000 publizierte Cochrane Studie (Gotsche 2000), ebenfalls eine Metaanalyse verschiedener Studien, kam zu dem Ergebnis, dass durch konsequentes Screening die Mortalität um 25 % gesenkt werden kann. Die Ergebnisse wurden durch eine jüngere Untersuchung in Kopenhagen eindrucksvoll bestätigt (Olsen 2005).

Angesichts dieser Zahlen sahen sich Politiker und Verbände in Deutschland gezwungen, der hier eher steigenden Mortalität ein wirkungsvolles Programm zur Bekämpfung des Brustkrebses entgegenzusetzen. Dies geschah mit der Einführung des Disease Management Programms (DMP) „Brustkrebs“, das in den einzelnen Bundesländern zu verschiedenen Zeitpunkten um das Jahr 2003 anlief. Zum einen sollte durch die Einführung von solchen „Chronikerprogrammen“, von denen es auch das DMP Diabetes, DMP koronare Herzkrankheit und das DMP Asthma/COPD gibt, das immer knapper werdende Geld im öffentlichen Gesundheitswesen in die erwünschte Richtung gelenkt werden. Zum anderen sollte die Versorgung der Patienten nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen vereinheitlicht und durch Qualitätskontrolle verbessert werden, was konkret durch das Landesministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen und der Landesgesundheitskonferenz Nordrhein-Westfalen in folgender Zielsetzung formuliert wird (Gesundheit.NRW):

- Verstärkte Kooperation der einzelnen Leistungserbringer

- Orientierung an einer wissenschaftlich abgesicherten „evidenzbasierten“ Medizin
- Verzahnung zwischen dem DMP-Vertragsarzt und anderen Ärzten im niedergelassenen Bereich mit dem stationären Sektor
- Datenerfassung durch den DMP-Vertragsarzt und Übermittlung an die „Gemeinsame Einrichtung zur Datenkompilation“ und damit
- Schaffung eines bundeseinheitlichen Registers für Brustkrebserkrankungen und deren Verlauf
- Durchführung einer ärztlichen Qualitätssicherung
- Evaluation der Daten in der Hinsicht, ob durch die genannten Massnahmen eine Verbesserung der Versorgung erreicht werden kann

Die Teilnahme an dem Programm ist für die Patientinnen freiwillig, jedoch werden Anreize geschaffen wie z B der Wegfall der Praxisgebühr oder grosszügige Vergabe von Kurmassnahmen und Hilfsmitteln. Dies wird dadurch möglich, dass den Kassen für DMP-Patienten eine grössere Summe als für gewöhnliche Patienten zur Verfügung gestellt wird.

Im gleichen Zeitraum wurden von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Gesellschaft für Senologie (DGS) die fachlichen und personellen Anforderungen für die Zertifizierung von Brustzentren veröffentlicht (DKG/DGS 2003, 2006), die sich an den Vorgaben der European Society of Mastology (EUSOMA) orientieren. Die wichtigsten Forderungen sind:

- Schaffung von interdisziplinären Fallkonferenzen
- Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten, Selbsthilfegruppen
- Personalvorgaben für Onkochirurgie, Chemotherapie, Radiologie, Pathologie, Nuklearmedizin, psychoonkologische Betreuung
- Vorgaben für die technische Ausstattung
- Festlegung von Mindestfallzahlen für diagnostische Eingriffe, onkologische Eingriffe und brusterhaltende Operationsverfahren, Chemotherapien

Als eine weitere Waffe im Kampf gegen den Brustkrebs wurde ein generelles Mammografie-Screening für Frauen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr angestrebt. Dabei werden die Erfahrungen aus den Screening-Pilotprojekten in Wiesbaden, Bremen und dem Weser-Ems-Kreis implementiert. Die Diagnostik erfolgt an eigens dafür geschaffenen, besonders qualifizierten Mammografie-Zentren, die

einer strengen Qualitäts-Kontrolle unterliegen. Jede Röntgenaufnahme wird von zwei besonders geschulten Ärzten befundet, jeder Arzt muss mindestens 5000 Aufnahmen im Jahr beurteilen. Stimmen die beiden Begutachter in ihrer Beurteilung nicht überein, wird ein übergeordnetes Referenzzentrum eingeschaltet.

Mit diesen Massnahmen soll sichergestellt werden, dass Frauen in Deutschland einer dem EU-Standard gemässen Diagnostik und Therapie zugeführt werden. Langfristig soll eine Reduktion der durch Brustkrebs bedingten Mortalität erreicht werden.

## 2 Zielsetzung

Die Anforderungen an ein Brustzentrum beinhalten, wie oben ausgeführt, Details der Zusammenarbeit zwischen einzelnen Fachrichtungen, der Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen, der personellen Struktur der Klinik und der medizinisch-diagnostischen, operativen, radiotherapeutischen und psychologischen Betreuung bei Mammakarzinom-Patientinnen. Auch die Aus- und Weiterbildung der beteiligten Ärzte und des medizinischen Hilfspersonals sind geregelt. Ein in dreijährigen Abständen zu wiederholendes Audit vor der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Senologie stellt die Einhaltung der Kriterien im Sinne einer Zertifizierung sicher.

Die Zertifizierung erfordert auch die Umsetzung der „Stufe-3-Leitlinie“ der Deutschen Krebsgesellschaft (Schulz 2003). Hier sind im Detail geregelt:

- Massnahmen zur Aufklärung und damit Erfassung der Frauen für ein Risiko-Screening
- Angaben zur gezielten Anamnese mit Erfassung aller Risikofaktoren
- Individuelle Risikoberatung und Festlegen einer Strategie
- Anleitung zur Selbstuntersuchung
- Ärztliche Untersuchung durch Palpation und Inspektion ab dem 30. Lebensjahr
- Mammografie in zwei Ebenen in zweijährigen Abständen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Standardisierte (Doppel-) Befundung und BIRADS-Klassifikation
- Erweiterte Diagnostik durch Sonografie und Magnet-Resonanz-Tomografie
- Interventionelle minimal-invasive Diagnostik durch Stanz-Biopsie, Vakuumbiopsie oder offene Probenentnahme mit oder ohne sonografische oder radiografische Markierung
- Qualitätsanforderungen an die histopathologische Befundung
- Dokumentation und Qualitätsanforderungen für das Outcome.

Bei einer solchen Flut von neu formulierten Vorschriften, Leitlinien, Anforderungen und Strukturänderungen ist es notwendig innezuhalten und sich auf das bisher Erreichte und Getane zu besinnen. Kritiklos die Änderungen und Neuerungen

anzunehmen, wäre gleichbedeutend mit dem Eingeständnis, die bisher ausgeübte Medizin wäre ebenso kritiklos angewendet worden.

Die vorliegende Arbeit präsentiert daher eine Analyse des Patientengutes der Raphaelsklinik Münster aus den vor der Auslobung des Brustzentrums Münsterland vergangenen vier Jahrgängen. Die Struktur des Patientengutes, die histologischen Befunde, die praeoperative Diagnostik wie auch die zur Anwendung gekommenen Operationsverfahren werden untersucht und in Beziehung zu den Leitlinien gesetzt. Auf diese Weise soll eine Möglichkeit zur späteren Bewertung der Effizienz der Arbeit des Brustzentrums geschaffen werden.

### 3 Material und Methoden

Die Daten von vor der Inaugurierung von Brustzentren und der Auslobung des DMP Brustkrebs, konnten an der Raphaelsklinik Münster an von 214 Patientinnen wegen eines primären Mammakarzinoms operierten Patienten aus den Jahren 2000 bis 2003 analysiert werden. Die Einweisung der Patientinnen erfolgte durch den betreuenden Frauenarzt aufgrund eines klinisch oder mammografisch suspekten Befundes.

Praeoperative Mammografie-Aufnahmen wurden durch niedergelassene Ärzte in externen radiologischen Einheiten erstellt. Die Befundung der Mammografien erfolgte zum damaligen Zeitpunkt noch nicht durch alle radiologischen Praxen einheitlich nach der von der American C Radiology vorgeschlagenen BIRADS-Klassifikation (ACR 1989).

Lagen Mammografiebefunde ohne Einstufung in die BIRADS-Klassifikation vor, so wurden diese von einem unabhängigen Radiologen ohne Kenntnis des histologischen Ergebnisses durch den externen Gutachter Dr. Cordesmeyer aus Rheine entsprechend retrospektiv eingestuft.

Eine OP-Indikation wurde fachärztlich nach klinischem Befund, Ultraschallbefund und Mammografie gestellt. Das übliche Vorgehen war bei klinisch suspektem Befund ein einzeitiges Vorgehen mit Probeexcision von einem Bogen- oder Mamillenrandschnitt aus und Schnellschnitt-Untersuchung. Nur in den Fällen, in denen sich ein klinisch unverdächtiger Befund histologisch als maligne herausstellte, wurde zweizeitig operiert.

Neben der hinreichenden Therapie des Tumorleidens war die Erhaltung der Brust, oder zumindest einer Restbrust bereits vor dem Erlass der Richtlinien für Brustzentren oberstes Operationsziel. So kamen, in Abhängigkeit von der Tumorgröße und dem klinischen Zustand der Patientin, alle Operationsverfahren von der Tylektomie über die Quadranten- oder Segmentresektion, die subkutane Mastektomie mit Implantateinlage oder die beidseitige Reduktionsmastektomie bis hin zur Ablatio mammae zur Anwendung. Ultraradikale historische Operationsverfahren wie die Operation nach Rotter-Halstedt wurden nicht eingesetzt. Obligat war eine Axilladisektion; die Entfernung lediglich eines Wächter-Lymphknotens wurde im genannten Zeitraum noch als experimentell eingestuft, diese Patienten

wurden excludiert. Die Nachbehandlung entsprach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Alle Präparate wurden am pathologischen Institut der Universität Münster (Direktor Prof Dr med Böcker) befundet. Dies gilt sowohl für praeoperative Stanzzyylinder, Schnellschnitt-Präparate als auch Präparate aus Nachresektionen oder Ablationen. Für die wenigen Fälle, in denen die Primärdiagnostik ausserhalb erfolgte, lagen ausreichende histologische Befundungsunterlagen vor. So konnte die Tumorgrosse abschließend beurteilt werden.

Die Daten wurden retrospektiv anhand des unten angegebenen Erhebungsbogens erfasst und in einer Microsoft-Excel-Datei kompiliert. Die Berechnung von Mittelwerten und deren Standardabweichung erfolgte nach den bekannten mathematischen Formeln. Zur Überprüfung der Signifikanz einiger Aussagen wurde der  $X^2$ -Test eingesetzt.

**Tab. 3.1** Formular zur Datenerhebung

Name	Geburtsdatum	Alter
Einweisender Arzt	Aufnahme am	
Mammografie	Durch (Radiologe)	BIRADS
Sonografie	Weitere Diagnostik	Klinische Beurteilung
OP am	Schnellschnitt	Operationsverfahren
T	N	M
Histologie:		

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientengut

Insgesamt konnten die Daten von 252 Patientinnen ausgewertet werden, die im Beobachtungszeitraum wegen eines suspekten Befundes der Mamma in die Raphaels-Klinik Münster eingewiesen worden waren. Von diesen hatten sich 40 Frauen wegen der Metastasierung eines bekannten Karzinoms oder eines axillären Rezidivs vorgestellt. Eine neoadjuvante Chemotherapie mit späterer Operation außerhalb des Beobachtungszeitraums erfolgte in 4 Fällen. Bei 8 Patientinnen stellte sich der zunächst suspekte Befund histologisch als benigne dar; diese Patientinnen wurden wegen der geringen Anzahl in der Auswertung nicht weiter berücksichtigt (Tabelle 4.1), so dass eine Gesamtzahl von 200 Patientinnen in die Untersuchung aufgenommen wurde.

**Tabelle 4.1:** Übersicht über alle erfassten Patientinnen

	<b>Anzahl</b>	<b>Relativer Anteil</b>
Metastasierung	28	11 %
Axilläres Rezidiv	12	4,8 %
Benigner Befund	8	3,1 %
Neoadjuvante Chemotherapie	4	1,6 %
In der Arbeit berücksichtigt	200	79,4 %
<b>Gesamt</b>	<b>252</b>	<b>100 %</b>

Das mittlere Alter der Patientinnen in der Untersuchung betrug  $62 \pm 14$  Jahre. Der Altersmedianwert lag bei 61 Jahren; die älteste Patientin war 90, die jüngste 30 Jahre alt. Die Altersverteilung der Patientinnen ist in Tabelle 4.2 aufgeschlüsselt. Der überwiegende Anteil der Frauen, nämlich 74 % war bei Diagnosestellung über 50 Jahre alt (Tabelle 4.2).

Bei 158 Patientinnen wurde der Verdacht auf ein Mammakarzinom durch die Mammografie gestellt. Weitere 18 Patientinnen wiesen einen klinisch sicheren Befund auf, sei es ein exulzierender Tumor ( $n = 6$ ), ein inflammatorisches Karzinom ( $n = 1$ ) oder ein hochgradig verdächtiger Tastbefund ( $n = 11$ ). In 12 Fällen wurde eine praeoperative Stanzbiopsie angefertigt. Eine Beurteilung durch Magnetresonanztomografie wegen bekannter strahlendichter Brust erfolgte bei fünf

Patientinnen. Bei drei Patientinnen schließlich erfolgte die praeoperative Diagnostik durch offene PE (n = 2) oder Stanzbiopsie (n = 1) außerhalb der Raphaels-Klinik in einem Ambulatorium (Tabelle 4.3).

**Tabelle 4.2:** Altersverteilung der erfassten Patientinnen

<b>Jahrgang</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil</b>	<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil</b>
1910 – 1919	16	8,0 %	81 – 90	20	10,0 %
1920 – 1939	34	17,0 %	71 – 80	36	18,0 %
1930 – 1938	46	23,0 %	61 – 70	49	24,5 %
1940 – 1949	47	23,5 %	51 – 60	43	21,5 %
1950 – 1959	34	17,0 %	41 – 50	35	17,5 %
1960 – 1969	22	11,0 %	31 – 40	16	8,0 %
≥ 1970	1	0,5 %	≤ 30	1	0,5 %
<b>Gesamt</b>	<b>200</b>	<b>100 %</b>		<b>200</b>	<b>100 %</b>

Alle Patientinnen wurden obligat einer sonografischen Diagnostik unterzogen, die in 18 Fällen in Verbindung mit dem klinischen Befund als zur Operationsindikation ausreichend angesehen wurde (Tabelle 4.3).

**Tabelle 4.3:** Übersicht über die vorliegenden Daten (Mehrfachnennungen möglich)

	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil</b>
exulzierender Tu oder inflammatorisches Ca	7	3,5 %
Klinisch sicherer Tastbefund	11	5,5 %
Stanzbiopsie	12	6,0 %
Diagnostik außerhalb	3	1,5 %
Sonografische Diagnostik	18	9,0 %
Magnet-Resonanz-Tomografie	5	2,5 %
Mammografie vorhanden	158	79,0 %

## 4.2 Histologische Befunde, Tumorgrosse

Die Ergebnisse der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate sind in den Tabellen 4.3 und 4.4 wiedergegeben. Hier finden sich insgesamt 122 Patientinnen mit einem ductal invasiven Karzinom, zum Teil multifokal auftretend, zum Teil in Gesellschaft anderer Karzinomformen. Dies entspricht einem Anteil des ductal-invasiven Karzinoms von 61 %. Der zweitgrösste Anteil, nämlich 21,5 %, ist durch die

lobulären invasiven Karzinome repräsentiert (n = 43), von denen insgesamt 4 als multifokal eingestuft wurden und 2 zusammen mit einem multifokalen duktal-invasiven Karzinom auftraten. Lobuläre in situ Karzinome waren in unserem Krankengut nur in Begleitung eines invasiven Karzinoms diagnostiziert worden. Dagegen war es in 10 Fällen gelungen, ein ductales In-situ-Karzinom zu diagnostizieren. Die Zahl der Patientinnen mit einem invasiven Tumorleiden reduziert sich daher auf 190.

**Tabelle 4.4:** Übersicht über die verschiedenen Tumortypen nach Histologie

<b>Histologie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Duktal- Invasives Ca	100	50,0%
Duktal- Invasives Ca + DCIS	13	6,50%
Duktal- Invasives Ca + LCIS	1	0,50%
Lobulär- Invasives Ca	36	18%
Lobulär- Invasives Ca + DCIS	0	0%
Lobulär- Invasives Ca + LCIS	1	0,50%
Duktal + Lobulär- Invasives Ca	3	1,50%
Duktal + Lobulär- Invasives Ca + DCIS	1	0,50%
Multifokal Duktal- Invasives Ca	9	4,50%
Multifokal Duktal- Invasives Ca + DCIS	2	1%
Multifokal Lobulär- Invasives Ca	4	2%
Multifokal Duktal + Lobuläres Ca	1	0,50%
Multifokal Duktal + Lobuläres Ca + DCIS	1	0,50%
Tubulär- Invasives Ca	4	2%
Kribiformes Ca	3	1,50%
Medulläres Ca	5	2,50%
Muzinöses Ca	2	1%
Muzinöses+ Duktal- Invasives Ca	1	0,50%
Muzinöses Ca + DCIS	1	0,50%
Inflammatorisches Ca	1	0,50%
Gallertiges Ca	1	0,50%
Nur DCIS	10	5%
<b>Gesamt</b>	<b>200</b>	<b>100,00%</b>

In den Tabellen 4.5a und b ist der Zusammenhang zwischen Tumorgrosse und Geburtsjahrgang (Tabelle 4.5a) bzw. dem Alter der Patientinnen (Tabelle 4.5b) dargestellt. Grosse Tumore der Kategorien T3 und T4 wurden häufiger bei alten

Frauen beobachtet. So treten sie bei den zwischen 1910 und 1919 geborenen Frauen in 22 % (4/18) und bei den zwischen 1920 und 1929 geborenen Frauen in 12 % (4/33) bezogen auf die Altersgruppe auf. In den nächsten beiden Dekaden fanden sich Tumore dieser Größe in 11 % (n = 5) bzw. 13 % (n = 6). Jedoch waren auch noch in Jahrgangsgruppe von 1950 – 1959 T4-Tumore mit einer Häufigkeit von 6 % zu beobachten, wenn auch hier keine Tumore der Kategorie T3 gefunden wurden. Hierbei handelte es sich in einem Fall um ein fulminant verlaufendes inflammatorisches Karzinom.

**Tabelle 4.5a:** Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Jahrgang der Patientin

Jahrgang	Gesamt	T1	T2	T3	T4	DCIS	Tx
1910- 1919	18	8	6	0	4	0	0
1920- 1929	33	12	15	2	2	2	0
1930- 1939	47	20	21	4	1	1	0
1940- 1949	49	21	17	5	1	5	0
1950- 1959	31	19	9	0	2	1	0
1960- 1969	21	10	10	0	0	1	0
1970- 1979	1	1	0	0	0	0	0
<b>Gesamt</b>	200	91	78	11	10	10	0

**Tabelle 4.5b:** Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Alter der Patientin

Alter	Gesamt	T1	T2	T3	T4	DCIS	Tx
≤30	1	1	0	0	0	0	0
31 – 40	16	8	7	0	0	1	0
41 – 50	35	21	11	0	2	1	0
51 – 60	43	19	17	4	1	3	0
61 – 70	49	19	21	4	1	4	0
71 – 80	36	14	16	3	1	2	0
81 – 90	20	9	6	0	5	0	0
<b>Gesamt</b>	200	91	78	11	10	10	0

Bei den nach 1959 geborenen Frauen wurden in 100 % der Fälle in situ Karzinome oder Tumore der Größen T1 und T2 entdeckt. In der Dekade der zwischen 1950 und 1959 geborenen Frauen war diese Gruppe mit 94 % (29/31) vertreten. In den

nächsten drei Dekaden waren jeweils noch 88 % (43/49; 42/47 und 29/33) der Tumore in den genannten Stadien diagnostiziert worden. In der ältesten Gruppe schließlich waren die relativ kleinen Tumore nur noch in 78 % (14/18) entdeckt worden.

### 4.3 Nodalstatus

Aus Tabelle 4.6 geht hervor, dass 68 von insgesamt 190 Karzinomen bereits in die Lymphknoten metastasiert hatten, während 121 Frauen einen negativen Nodalstatus aufwiesen. Hier sind nur die Daten von Frauen mit einem invasiven Karzinom gelistet. Patientinnen mit ductalen in situ Karzinomen sind nicht berücksichtigt, da diese definitionsgemäß auf den Ort ihrer Entstehung beschränkt sind. Bei insgesamt 9 Patientinnen blieb der Nodalstatus unklar, sei es, dass wegen des fortgeschrittenen Alters und der damit verbundenen Co-Morbidität auf eine Axilladisektion verzichtet wurde (n = 7), oder die Patientinnen sich mit einem Rezidiv (n = 1) oder einem Zweitkarzinom (n = 1) vorgestellt hatten.

**Tabelle 4.6:** Zusammenhang zwischen Tumorgrösse und Nodalstatus

<b>Tu-Grösse</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>Nx</b>	<b>Gesamt</b>
<b>T1</b>	72	12	1	0	6	91
<b>T2</b>	43	27	4	1	3	78
<b>T3</b>	4	4	2	1	0	11
<b>T4</b>	2	4	2	2	0	10
<b>Gesamt</b>	121	47	9	4	9	190

Auffallend ist, dass in der Gruppe der T1-Tumore nur 18 % Lymphknotenmetastasen (13/71) gefunden wurden, während dies bei größeren Tumoren weitaus häufiger der Fall war. Hier liegen die entsprechenden Zahlen bei T2: 72 % (31/43), T3: 64 % (7/11) und T4: 80% (8/10). Diese Unterschiede sind hochsignifikant ( $P < 0,001$ ;  $\chi^2$ -Test).

Die Tabellen 4.7a und b stellen den Zusammenhang zwischen Nodalstatus und Geburtsjahrgang (Tabelle 4.7a) und Alter (Tabelle 4.7b) dar. Hier kann kein genereller Trend in der Häufigkeit des Auftretens von Lymphknotenmetastasen abgelesen werden, denn in den jungen Jahrgängen (1951 – 1970) waren 30 % (15 von 51) Frauen betroffen, in den ältesten Jahrgängen (1910 – 1930) waren es 35 % (17 von 49). Unklar bleibt dabei in den alten Jahrgängen der Nodalstatus der Nx-

Patientinnen, bei denen aus Rücksicht auf ihr Alter und ihre Multimorbidität auf eine Axilladisektion verzichtet wurde.

**Tabelle 4.7a:** Nodalstatus in Abhängigkeit vom Geburtsjahrgang der Patientinnen

<b>Jahrgang</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>Nx</b>	<b>Gesamt</b>
1910 – 1919	8	5	0	0	3	16
1920 – 1929	15	7	4	0	5	33
1930 – 1939	35	7	2	1	0	46
1940 – 1949	25	15	2	1	0	48
1950 – 1959	21	9	1	1	1	34
1960 – 1969	16	4	0	1	0	22
≥ 1970	1	0	0	0	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>121</b>	<b>47</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>190</b>

**Tabelle 4.7b:** Nodalstatus in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen

<b>Alter</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>Nx</b>	<b>Gesamt</b>
≤ 30	1	0	0	0	0	1
31 – 40	11	4	0	0	0	15
41 – 50	23	7	1	2	0	33
51 - 60	24	16	1	1	0	42
61 - 70	34	8	2	1	0	45
71 – 80	20	5	5	0	4	34
81 – 90	8	7	0	0	5	20
<b>Gesamt</b>	<b>121</b>	<b>47</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>190</b>

#### 4.4 Operative Therapie

Die Art der operativen Therapie bei den Patientinnen ist in Tabelle 4.9 zusammengefasst. Eine Brust erhaltende Therapie (BET) war bei 112 der 200 Patientinnen (56 %) möglich. Hierbei wurden Tylektomien, Quadrantenresektionen, subcutane Mastektomien mit und ohne Implantateinlage zusammengefasst. Auch die Hemimastektomie. Die Reduktionsmastektomien und Eigenaufbauten (TRAM-flap) müssen zur Kategorie Brust erhaltender Operationen gerechnet werden. Die Zahl der ablativen Operationen beinhaltet nur einfache Mastektomien unter Mitnahme der Mamille. Ultraradikale Operationsverfahren wurden nicht angewandt.

**Tabelle 4.9:** Übersicht über die angewandten Operationsverfahren

Art der OP	Anzahl	Anteil
Ablatio ohne primären Aufbau	88	44 %
BET	108	54 %
Hemimastektomie	1	0,5 %
Latissimus dorsi Lappen	2	1 %
Reduktionsplastiken	1	0,5 %
<b>Gesamt</b>	<b>200</b>	<b>100 %</b>

#### 4.5 Praeoperative Mammografie und histologischer Befund

Tabelle 4.10 gibt die Tumorgrosse in Relation zu der praeoperativ erfolgten Beurteilung durch die Mammografie wieder. Die Aufnahmen von insgesamt 23 Patientinnen (11,5%) wurden den Kategorien I und II nach BIRADS zugeordnet. In die Kategorie III fielen immerhin 16 Patientinnen (8%), während die Gruppen IV und V 32 bzw. 87 Patientinnen (16%, respektive 43,5%) enthalten.

In der Gruppe der T1-Tumore waren 17 von 77 Mammografien (22 %) als nicht suspekt eingestuft worden, 10 von 77 als kontrollbedürftig (13 %). Bei den T2-Tumoren lagen die entsprechenden Zahlen für „nicht suspekt“ bei 3/59 (5 %) und für „kontrollbedürftig“ bei 4/59 (7 %). Bei den großen Tumoren der Gruppe T3 und T4 wurde nur in einem Fall eine falsch negative Voraussage gemacht, dies entspricht 1/12 oder 8 %.

**Tabelle 4.10:** BIRADS-Klassifikation und histologische Tumorgrosse

BIRADS-Kategorie	I	II	III	IV	V	Gesamt
T1	2	15	10	17	33	77
T2	1	2	4	8	44	59
T3	0	0	0	1	4	5
T4	0	1	0	2	4	7
DCIS	0	2	2	4	2	10
<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>16</b>	<b>32</b>	<b>87</b>	<b>158</b>

## 5 Diskussion

Wie einleitend dargestellt, brachten die letzten Jahre eine Flut von Bestimmungen und Vorschriften, Anforderungen und Qualitätskriterien, die, zumindest vom Aspekt des Organisatorischen und des Verwaltungsaufwandes, erhebliche Mehrarbeit für Ärzte und Personal bedeuten. Nähme man diese Veränderungen einfach hin, so wäre dies gleichbedeutend mit dem Eingeständnis, bisher eine nur unkritische Medizin betrieben zu haben, die keine oder zumindest fast keine wissenschaftliche Evidenz zur Grundlage hatte.

### 5.1 Retrospektive Datenerhebung

Die an dieser Stelle erforderliche Rückbesinnung führt, da die Patienten- und Behandlungsdaten bisher nicht standardisiert nach einheitlichen Kriterien kompiliert wurden, notwendigerweise zu einer retrospektiven Datenerhebung, welche gewissen Fehlerquellen unterworfen ist. Hierunter sind zu nennen:

- Unvollständige Datenerhebung
- Nachträgliche Fehlinterpretation von Befunden
- Zuordnung von Daten nach einer vorgefassten Meinung

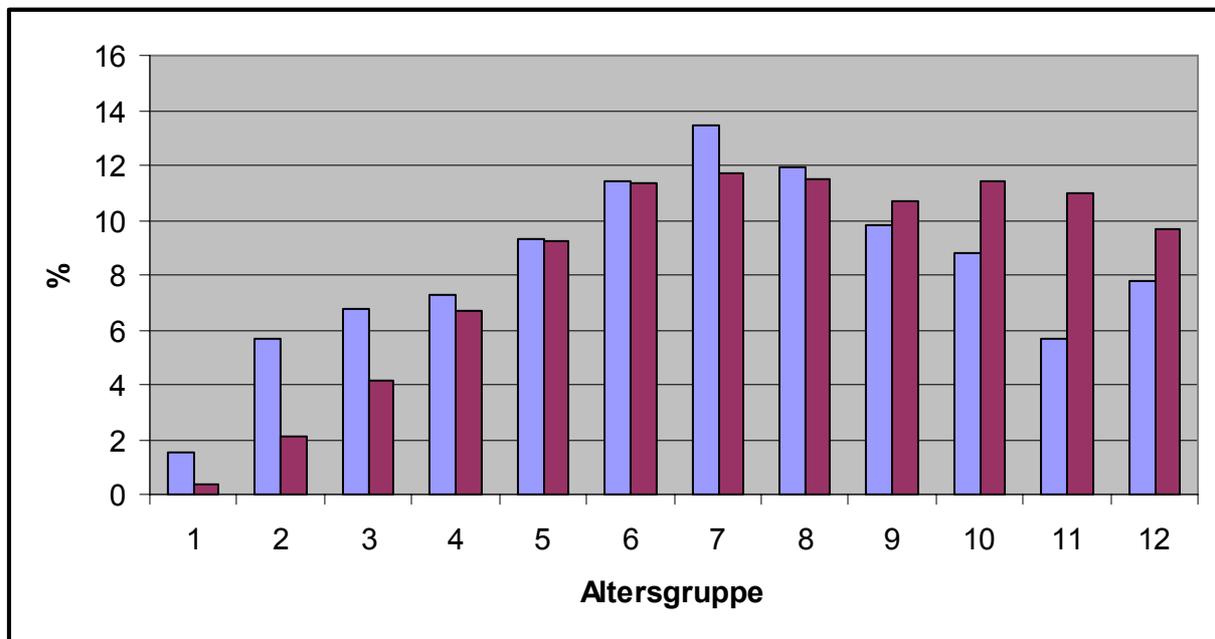
Um solchen Fehlern zu entgehen, ist es erforderlich, die erhobenen Daten auf ihre Validität hin zu überprüfen, bevor eine Interpretation der Inhalte erfolgt.

### 5.2 Patientgut

Als erstes soll daher untersucht werden, ob das erfasste Patientengut einem „normalen“ Patientengut entspricht, oder ob sich aus – wie immer gearteten - Eigenheiten der Klinik heraus Verschiebungen ergeben haben, die die Zusammensetzung des Patientengutes wesentlich von der Norm abweichen lassen. Solche Eigenheiten betreffen die Lage der Klinik, die zuweisenden Ärzte, die Bevölkerung des Einzugsgebiets genauso wie die Spezialitäten der Klinik und der behandelnden Ärzte.

Da eine Erkrankung schwer als „normal“ angesehen werden kann, ist der Begriff der „Norm“, bezogen auf ein Patientenkollektiv nur durch den Vergleich mit grossen Kollektiven definierbar. Damit entspricht der Begriff des „Normalen“ dem Begriff des „Häufigen“, des „üblicherweise Vorkommenden“.

Teilt man die der Tabelle 4.7b zugrunde liegenden Daten in 5-Jahresintervalle ein, so lässt sich ein Vergleich der Altersgruppen mit der in Abbildung 1.1 dargestellten Gesamtinzidenz des Mammakarzinoms in Deutschland bewerkstelligen (Abbildung 5.1).



**Abbildung 5.1:** Altersstruktur der Patientinnen dieser Untersuchung (blau) im Vergleich zur Schätzung der Inzidenz des Mammakarzinoms aus Abbildung 1.1 (rot). **1:** 15 – 34 Jahre; **2:** 35 – 39 Jahre; **3:** 40 – 45 Jahre; **4:** 46 – 49 Jahre; **5:** 50 – 54 Jahre; **6:** 55 – 59 Jahre; **7:** 60 – 64 Jahre; **8:** 65 – 69 Jahre; **9:** 70 – 74 Jahre; **10:** 75 – 79 Jahre; **11:** 80 – 84 Jahre; **12:**  $\geq$  85 Jahre

Hierbei ergibt sich folgendes Bild: Der Altersgipfel zwischen 46 und 74 Jahren wird in dieser Untersuchung praktisch identisch wiedergegeben; Abweichungen ergeben sich bei höherem Alter ( $\geq 75$  Jahre), das in dieser Erhebung unterrepräsentiert ist, wie auch in den jüngeren Altersstufen ( $\leq 45$  Jahre), deren prozentualer Anteil hier grösser ist. Diese Unterschiede mögen darauf beruhen, dass in der Abbildung die Gesamtinzidenz der Erkrankung in der Bevölkerung mit den behandelten Fällen einer Klinik verglichen wird. Es mag durchaus sein, dass in den höheren Altersstufen einige Karzinome zwar diagnostiziert werden, aber aufgrund der Multimorbidität oder des Alters der Patientinnen nicht mehr zur Behandlung eingewiesen werden, während umgekehrt bei jugendlicheren Patientinnen alle therapeutischen Register gezogen werden, um ein möglichst langes und rezidivfreies Überleben zu garantieren.

Die Häufigkeit der histologischen Tumortypen lässt ebenso eine grobe Abschätzung zu, wie nahe das untersuchte Patientengut der als Häufigkeit definierten Normalität kommt. In Tabelle 4.4 sind die einzelnen Tumortypen aufgelistet. Insgesamt ergibt sich für das lobulär-invasive Karzinom eine Gesamthäufigkeit von 23 %, für das ductal-invasive Karzinom von 74 %. Hier findet sich eine leichte Verschiebung zugunsten des lobulär-invasiven Karzinoms, dessen Häufigkeit in den Lehrbüchern mit 10 – 20 % aller Karzinome angegeben wird, während das Ductal-invasive 80 % aller Karzinome ausmacht. Allerdings sind die Grenzen durch das gleichzeitige Auftreten verschiedener Tumortypen verwischt.

Man kann aber aus den beiden Vergleichen folgern, dass die Zusammensetzung des retrospektiv erfassten Patientengutes durchaus als „durchschnittlich“ angesehen werden kann. Spezielle Eigenheiten müssen also in der folgenden Diskussion nicht berücksichtigt werden.

### 5.3 Praeoperative Diagnostik

Zur Diagnostik einer malignen Neubildung in der Brust stehen dem Untersucher verschiedene Mittel zur Verfügung (Sittek 2003).

- Anamnese
- Palpation
- Hochfrequenz-Sonografie
- Mammografie, Vergrößerungsmammografie
- Pneumocystografie
- Galaktografie
- Magnet-Resonanz-Tomografie
- Positronen-Emissionstomografie
- Sekret-Cytologie
- Feinnadelpunktion
- Stanzbiopsie
- Vakuumbiopsie
- Probenexcision

Es fällt auf, dass die klinische Erfahrung des Untersuchers nur in den Punkten Anamnese und Palpation zum Ausdruck kommt. Der überwiegende Teil der diagnostischen Methoden ist instrumenteller oder invasiver Natur, was darauf abzielt, Frühformen des Mammakarzinoms, die innerhalb der Brust, quasi im Verborgenen

wachsen, zu entdecken. Letzten Endes gilt, dass jeder tastbare Knoten exstirpiert werden muss, doch vergehen vom Beginn der neoplastischen Erkrankung bis zum Stadium der Erfassung durch Palpation wahrscheinlich zehn Jahre oder mehr (Schindler 1989). Auch wenn mammografisch nur der Verdacht auf ein Fibroadenom ausgesprochen wurde, ist eine Probeexcision erforderlich, da die Aussage in etwa 2,9 % falsch negativ ist (Beutel 2005).

Wie Tabelle 4.3 zeigt, wurde bei 18 der hier beschriebenen Patientinnen eine Operationsindikation allein durch den „klinisch sicheren“ Tastbefund oder durch die klinische Diagnose des exulzerierenden oder inflammatorischen Tu gestellt, in allen anderen Fällen kamen apparative und invasive diagnostische Verfahren zum Einsatz. Auch in den klinisch sicheren Fällen wurde jedoch grundsätzlich ein histologisches Ergebnis („Schnellschnitt“) bis zum endgültigen operativen Eingreifen abgewartet.

#### 5.4 Früherkennung des Mammakarzinoms

Alle oben aufgeführten Untersuchungsmethoden ausser der Mammographie sind spezifischen Fragestellungen zugeordnet. Zum Beispiel wird die Galaktografie bei sezernierender Mamma eingesetzt, die Pneumozystografie bei zystischen Prozessen usw. Die Erkennung von Frühformen eines Mammakarzinoms ist ausschliesslich der Mammographie vorbehalten. So werden etwa ductale in situ Karzinome fast immer durch eine Screening-Mammographie entdeckt (Kerlikowske 1996a). Häufig beruht die Frühdiagnose auf dem Auffinden von suspekt gruppiertem Mikrokalk, der sonografisch oder mit anderen Verfahren nicht darstellbar ist (Rieber 2006).

Nach Einführung der Mammografie in den ausgehenden 60-er Jahren wurde verschiedentlich die Meinung laut, man habe in der Mammografie, ähnlich wie im cytologischen Abstrich der Cervix, ein Mittel gefunden, das Mammakarzinom auszurotten oder zumindest zurückzudrängen; praktisch gleichzeitig jedoch wurde vor der damit verbundenen (damals noch hohen) Strahlenbelastung gewarnt. So verwundert es nicht, dass ab den 70er Jahren Studien publiziert wurden, die zu unterschiedlichen Ansichten gelangten.

Auch was eine Kosten-Nutzen-Analyse angeht, ist es nicht verwunderlich, dass die Mammografie als das typische Screening-Instrument angesehen und seit 2003 auch zum routinemässig durchgeführten Screening bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren eingesetzt wird. Durch ein konsequentes, qualitätskontrolliertes Screening wird eine Senkung der Mortalität um 25 – 30 % erwartet. Dies geht aus den eingangs

erwähnten (Nyström 1996, Olsen 2005) und weiteren Untersuchungen (Sickles 1990, Tabár 2003) hervor, in denen eine Senkung der durch das Mammakarzinom bedingten Mortalität durch generelles Screening nachgewiesen wurde. Ein Screening ist aber nur sinnvoll und effektiv, wenn sich möglichst viele Frauen (>70 %) daran beteiligen (Mühlhauser 2004).

## 5.5 Verlässlichkeit der Mammografie

Als Maß für die Verlässlichkeit einer Untersuchungsmethode werden üblicherweise die Häufigkeit von falsch positiven oder falsch negativen Ergebnissen, Sensibilität, Spezifität und der positive oder negative praediktive Wert angegeben (siehe Anhang). Sensitivität und Spezifität hängen von verschiedenen Faktoren ab, woraus sich auch die unterschiedlichen Abgaben in der Literatur erklären. So wird die Sensitivität im Allgemeinen zwischen 80 und 90 % angegeben (Bird 1986), sie erreicht bei kompletter Fettgewebsinvolution 100 % (Rieber 2006).

Beide Größen werden auch durch die „diagnostische Aggressivität“ des Untersuchers bestimmt: Ein aggressiver Untersucher wird viele Befunde als verdächtig einstufen. Damit hat er eine geringe Rate an falsch negativen Befunden, die Rate falsch positiver Diagnosen nimmt aber zu. So warnte Hall (1988) davor, ein Routinescreening führe vor allem zu einer Erhöhung der Biopsierate von Läsionen, die ausschliesslich in der Mammografie erkannt werden.

Baker gab 1982 an, etwa 5 – 15 % aller Mammakarzinome würden mammografisch nicht erkannt, die falsch negative Rate sei insgesamt hoch (Baker 1982). In einer weiteren Untersuchung lag die Rate falsch negativer Ergebnisse bei etwa 24%, was damit gleichbedeutend ist, dass etwa ein Viertel der Malignome in der Mammographie übersehen wurde (Bird 1992). Auch die falsch positive Rate wird als hoch angegeben (Sickles 1984). Es scheint, als hinge die Zuverlässigkeit der Diagnostik auch vom Alter der Patientin ab. So werden bei Frauen unter 50 Jahren etwa ¼ aller Karzinome übersehen, bei Frauen über 50 ist es nur ein Zehntel (von Minckwitz 2004).

Zonderland gibt die Sensitivität zwischen 83 und 91 %, die Spezifität zwischen 97 und 98 % an (Zonderland 1999). In einer Übersichtsarbeit (Mühlhauser 2004) werden die Sensitivität mit 90 %, die Spezifität mit 93,5 % angegeben, damit liegt der negative prädiktive Wert bei 99,9 %. Diesen Zahlen entspricht, dass die

Wahrscheinlichkeit eines Mammakarzinoms bei Befunden, die als BIRADS I und II eingestuft werden 0 % ist; bei BIRADS III 3 % (Sittek 2003).

Wie Tabelle 4.10 zeigt, wurde diese Qualität der Befundung in unserem Patientengut nicht erreicht; immerhin wurden 23 von 158 Befunden als negativ (BIRADS I oder II) (11,5%) eingestuft, darunter auch ein T4-Karzinom. Aufgrund der Tatsache, dass in unserer Untersuchung nur Karzinom-Patientinnen erfaßt wurden, lässt sich von den gängigen Größen nur die Spezifität berechnen. Diese liegt, sofern man die Gruppe BIRADS III zu den verdächtigen Befunden rechnet bei 85 % und liegt damit am unteren Ende der Angaben aus der Literatur.

## 5.6 Mamma-Sonografie

Grosse Hoffnungen wurden daher auf die Mamma-Sonografie gesetzt und es entstand vor allem unter den Patientinnen der Eindruck, hier sei die Möglichkeit zu einer Form der Mammadiagnostik gegeben, die Strahlungs- und damit Risikofrei sei. Tatsächlich lag aber die Detektionsrate von nicht palpablen Prozessen durch eine Sonographie mit einer Frequenz von 7,5 unter 20 % (Basset 1987). Von 26 kleinen Mammakarzinomen, die mammografisch aufgrund von Mikrokalk entdeckt worden waren, konnten nur eines sonografisch nachvollzogen werden (Potterton 1994); die falsch negative Rate wurde insgesamt mit 20 % angegeben (Dempsey 1988).

Die bisher wichtigste Indikation einer additiv zur Mammographie durchgeführten Sonographie der Brust liegt in der Differenzierung eines soliden von einem zystischen Prozeß (Hilton 1986). Kriterien wie dorsale Schallverstärkung, Begrenzung, Binnenechos lassen auch eine vorläufige Einschätzung der Dignität eines Prozesses zu (Friedrich 1999, Blohmer 2003).

In den letzten Jahren kamen Hochfrequenzsonden, die mit 10 MHz und mehr arbeiten, zum Einsatz. Dadurch ist es nun möglich geworden, auch sehr kleine Befunde mit hoher Präzision aufzufinden (Rieber 2006). Mit den neuen Sonden kann die Architektur des Drüsenkörpers deutlich abgebildet werden (Hille 2007a) und es wird möglich auch in situ Prozesse ohne Mikrokalk zu entdecken (Hille 2007b). Die Hochfrequenz-Sonografie stellt damit eine Methode dar, die unbedingt ergänzend zur Mammografie eingesetzt werden sollte.

## 5.7 Operative Therapie des Mamma-Karzinoms

Bis in die 80-er Jahre des letzten Jahrhunderts hinein galt die auf Halstedt (Leis 1989) zurückgehende Ansicht, ein Mammakarzinom entstehe lokal und breite sich loko-regionär über die Lymphknoten auf die übrigen Organe aus. Die logische Konsequenz dieser Ansicht war, das Karzinom durch (ultra-)radikale Operationen im Gesunden zu exzidieren und auch möglichst alle der befallenen Lymphknoten operativ zu entfernen.

Die neuerdings geäußerte Auffassung, beim Mammakarzinom handle es sich primär um eine Systemerkrankung (Fisher 1981), lässt dagegen eine lokal begrenzte operative Therapie zu, erfordert aber eine zusätzliche systemische Behandlung, also eine Chemotherapie und/oder eine ablativ-hormonelle Therapie. Tatsächlich konnten Studien aus den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts zeigen, dass die rezidiv-freien Überlebensraten unter kombinierter operativ-systemischer Therapie den radikalen Operationsverfahren ebenbürtig oder sogar überlegen waren (Margolese 1989). Auch werden Folgeerkrankungen wie Elephantiasis oder schmerzhafte Bewegungseinschränkung der oberen Extremität bei eingeschränkt radikalen Operationsverfahren, insbesondere auch der Vermeidung einer Axilladisektion durch Aufsuchen des Wächter-Lymphknoten seltener bzw. vermieden.

Wie aus Tabelle 4.9 hervorgeht wurde bei nur 44 % unserer Patientinnen eine Ablatio mammae durchgeführt. Rechnet man die Fälle mit Hemimastektomie, Schwenklappen oder Reduktionsmastektomie zu den Brust erhaltenden Operationen, so konnte in 56 % aller Fälle eine Restbrust erhalten bleiben. Hiermit wurde eines der Kriterien für die Zertifizierung als Brustzentrum ( $BET \geq 55\%$ ) erfüllt.

Eine Brust erhaltende Therapie ist möglich bei (Kreienberg 2006):

- Lokal begrenzten, nicht invasiven Karzinomen (DCIS, LCIS)
- Invasiven Karzinomen mit günstiger Relation Tumor/Brustvolumen
- Invasiven Karzinomen mit intraduktaler Begleitkomponente, sofern die Resektionsränder im Gesunden liegen

Inflammatorisches Karzinome, grosse intraduktale Begleitkarzinome, multizentrisch auftretende Karzinome oder auch die Ablehnung einer Nachbestrahlung machen dagegen eine Mastektomie erforderlich. Daher erscheint zunächst das oben genannte EUSOMA-Kriterium unverständlich, da der verantwortliche Therapeut seine

Therapie nach dem Tumor zu richten hat. Wie aber unsere Zahlen zeigen, wird dieses Kriterium bei einem „normal“ zusammen gesetzten Patientengut offenbar ohne weiteres erfüllt und erscheint damit als Richtgrösse sinnvoll.

## 5.8 Über die Notwendigkeit einer Veränderung

Man darf nicht davon ausgehen, dass die Behandlung eines Mamma-Karzinoms erst durch die Einführung von Richtlinien und Kriterien in Deutschland bekannt geworden wäre. Auch schon vorher hatte der verantwortliche und verantwortungsbewusste Arzt eine Weiterbildungspflicht und musste, und sei es nur aus Konkurrenzgründen, sich über neue Therapieformen und –möglichkeiten auf dem Laufenden halten. Das wird durch unsere Daten zumindest teilweise belegt; in einem nicht-ausgewählten Patientengut wurden 56 % Brust erhaltende Operationen durchgeführt ohne dass bereits eine derartige Empfehlung existiert hätte.

Damit stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit der neuen Kriterien und Vorschriften. Muss in der gängigen Diagnostik und Therapie etwas geändert werden? Wenn ja, was muss geändert werden und muss es nur geändert werden, um die neuen Vorschriften zu erfüllen?

Es steht fest, dass die Häufigkeit des Brustkrebses in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat. Dies geht aus den Statistiken einzelner Bundesländer wie dem Saarland hervor, die genügend lange Daten sammeln, um diesen Trend zu belegen. In Nordrhein-Westfalen entstand ein zentrales Krebsregister erst sehr viel später und erst seit 2006 besteht hierzulande eine Meldepflicht für maligne Erkrankungen. Die Zahlen aus Tabelle 1.2 werden daher deutlich relativiert und auch die Bundesstatistik wird in ihrer Aussage eingeschränkt, da diese Zahlen durch Extrapolation der Daten aus einzelnen lokalen Krebsregistern auf das Bundesgebiet erhalten wurden.

Leider existieren bisher keine Zahlen darüber, in welchem Tumorstadium die Krebserkrankungen diagnostiziert wurden. Vor der Einführung bildgebender Verfahren in die Diagnostik dürfte ein Mammakarzinom nur aufgrund des klinischen Befundes erkannt worden sein (ab einer Tumorgrosse von  $> 1$  cm). Gab es auch Patientinnen deren Mammakarzinom gar nicht erkannt wurde, weil sie vor der Diagnose aus anderen Gründen verstarben? Ist die Zunahme der Inzidenz des Mammakarzinoms etwa eine Folge häufigerer und verfeinerter Diagnostik?

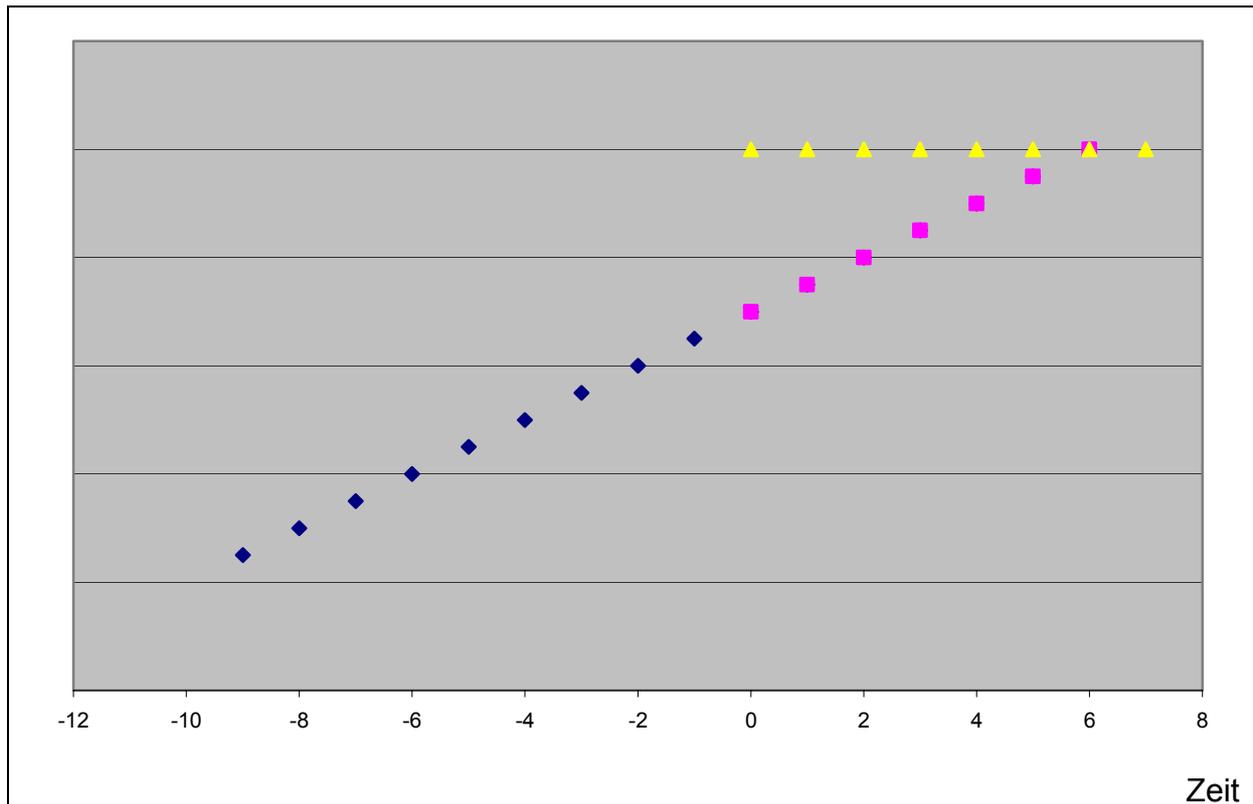
Wenn wir aber die Statistik der Krankheitsinzidenz infrage stellen, wie verhält es sich mit der Mortalitätsstatistik? Nach einer Auskunft des Statistischen Bundesamtes in

Wiesbaden wird unter der Rubrik „Todesursachen“ die im vertraulichen Teil der Todesbescheinigung unter Punkt 15 angegebene „unmittelbare Todesursache“ genannt. Das unter Punkt 18 erfragte Grundleiden erscheint nicht.

Der den Tod bescheinigende Arzt wird in Kenntnis des Grundleidens geneigt sein, hier das bekannte Karzinom anzugeben, obwohl möglicherweise bei einer älteren Frau das altersbedingte generalisierte Organversagen die eigentliche Todesursache war. Dies wird umso wahrscheinlicher geschehen, je mehr in der Bevölkerung, der Fach- und Laienpresse über die Zunahme der Häufigkeit des Mammakarzinoms gesprochen wird. Eine eigentlich korrekte mögliche Todesursache wäre im obigen Fall z.B. „Embolie nach Immobilisierung wegen Spontanfrakturen durch Knochenmetastasen bei bekanntem Mammakarzinom“. Dieser Todesfall würde aber in der Statistik unter der Rubrik Embolie rangieren.

Es kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, die Datenerfassung in den Statistiken infrage zu stellen. Da aber der Mediziner eine klare Rationale für Handeln haben sollte, müssen wir uns dieser Probleme bewusst sein. Gehen wir aber davon aus, dass die Inzidenz des Mammakarzinoms, wie in letzter Zeit immer wieder ventiliert, zunimmt. Wir wissen überdies, dass die Brust ein hochgradig emotional besetztes Organ ist und der Organverlust zu schweren psychischen Störungen führen kann. Was erreichen wir nun durch eine frühe Diagnostik?

Betrachtet man Sterbetafeln der verschiedensten Erhebungen, so ist die Aussage klar und einfach. In der Gruppe von Patientinnen, deren Tumor in einem Stadium I diagnostiziert wurde überlebt ein höherer Prozentsatz die ersten fünf Jahre rezidivfrei als bei einem Stadium IV. Es wäre nun aber wenigstens denkbar, dass ein Tumorleiden, das früh diagnostiziert wurde, Jahre später in den gleichen Verlauf mündet wie ein spät diagnostiziertes Leiden (Abbildung 5.2). In diesem Fall hätte man lediglich die Zeit, die die Patientin mit ihrer Diagnose leben muss und damit möglicherweise auch ihre Leidenszeit, verlängert. Eine solche Auffassung erscheint defätistisch und ist einem Mediziner kaum angemessen, doch wird die Frage nach deren Wahrheitsgehalt letztendlich kaum zu beantworten sein, da sich longitudinale Beobachtungen im Falle einer bekannten Erkrankung verbieten.



**Abbildung 5.2:** Wird eine Erkrankung zum Zeitpunkt 0 diagnostiziert und endet sie bei Erreichen der gelben Markierung mit dem Tode, so wäre es möglich, dass eine 10 Jahre früher diagnostizierte Erkrankung nach rezidivfreiem Intervall in denselben Verlauf mündet

Gehen wir also davon aus, dass die Aussage der Sterbetafeln richtig ist und dass wir durch eine frühe und adäquate Therapie eine Heilung oder zumindest ein langes, rezidiv- und beschwerdefreies Lebensintervall erreichen können. In diesem Fall erscheint ein Screening sinnvoll und notwendig, dient es ja der Frühdiagnostik. Die wertvollste Frühdiagnose würde zu einem Zeitpunkt gestellt, da die Erkrankung noch nicht alle Kriterien der Bösartigkeit erfüllt, also noch ein in situ Karzinom darstellt.

Nun existiert leider keine Untersuchungsmethode, die bei einer Sensitivität von 100 % gleichzeitig eine Spezifität von 100 % aufweist. Das bedeutet, dass immer wieder auch bei gesunden Frauen eine Erkrankung diagnostiziert wird, die sich – glücklicherweise – histologisch nicht bestätigt. Die Verunsicherung und die Angst dieser Frauen aber werden in der Laienpresse ausführlich diskutiert und als Folge davon werden der Wert eines Screening-Programmes oder der Mammografie häufig infrage gestellt.

Unter den Neuerungen, die die Einführung des DMP Brustkrebs mit sich bringt, ist die zentrale Datenerfassung hervorzuheben, die es mit sich bringen wird, dass

zukünftigen Generationen verlässliche Daten zur Verfügung stehen werden. Diese Datenkompilierung stellt die einzige Möglichkeit dar, verschiedene Therapieformen in grossem Stil zu erfassen und miteinander zu vergleichen.

Die Diagnostik wird verbessert durch Optimierung der mammografischen Technik, Doppelbefundung und Qualitätskontrolle. Stanz- und Vakuumbiopsien machen eine schnelle und zuverlässige praeoperative Diagnostik möglich und bilden eine sichere Basis für eine praeoperative Chemotherapie. Das Aufsuchen eines Wächter-Lymphknotens, das mittlerweile seinen experimentellen Charakter verloren hat und in die tägliche Routine Eingang gefunden hat, dient der Minimierung des Eingriffes und der Vermeidung von Folgeerkrankungen. Leider hat der routinemässige diagnostische Einsatz der Hochfrequenzsonografie nicht Eingang in das DMP gefunden.

Zusammenfassend kann man etwa folgendes feststellen:

Die Einführung eines generellen Mammografie-Screenings erscheint sinnvoll, denn bisher wurde der Einsatz der Mammografie von den Krankenkassen nur bei begründetem Malignom-Verdacht gestattet. Ob die Altersgrenzen sinnvoll gewählt sind, erscheint fraglich, da bei einer unteren Grenze von 50 Jahren die prämenopausalen Karzinome nicht erfasst werden.

Sicher nicht sinnvoll ist die ablehnende Haltung anderen Methoden wie Ultraschall und MRT gegenüber. Der strahlendichte, mastopathische Drüsenkörper ist der Mammografie als diagnostischem Instrument nicht zugänglich, birgt aber ein hohes Risiko der Malignität, das nur durch Hochfrequenz-Sonografie oder MRT erfasst werden kann. Ein MRT bei einer Krankenkasse, resp. beim Medizinischen Dienst der Krankenkassen durchzusetzen, ist durch deren Bestimmungen und Vorschriften fast unmöglich geworden; die im Dienst der Krankenkassen entscheidenden Ärzte sind kaum mit der Problematik des Mammakarzinoms vertraut.

Die Einführung eines DMP Mammakarzinom schreibt die EUSOMA-Kriterien fest, welche immerhin von hoch qualifizierten Fachärzten erstellt wurden. Dazu gehört die endlich erfolgte zentrale Erfassung von Krankheitsdaten, deren Auswertung uns die Kontrolle über den Erfolg unseres Handelns liefert.

Die Richtlinien der grossen Gesellschaften waren schon immer Maßstab für das ärztliche Tun und insbesondere die Behandlung von malignen Erkrankungen. Nun ist die Medizin im Wandel und eine Fachgesellschaft wird sich neuen, besseren

Erkenntnissen schnell öffnen. Die bürokratische Festschreibung von Richtlinien aber wird sich nach aller Wahrscheinlichkeit als zu träge erweisen, dem medizinischen Fortschritt zu folgen.

Was aber nutzt das schönste Krankheits-Management-Programm, wenn das dafür vorgesehene Geld nicht an die Leistungserbringer weitergegeben wird? So war in der Laienpresse (Westfälische Nachrichten vom 9.7.2007) zu lesen: Die 51 Brustzentren in NRW leiden unter extremer Unterfinanzierung. Grund sind höhere Kosten für die medizinisch aufwendige Behandlung von Brustkrebs-Patientinnen in den speziell ausgestatteten Einrichtungen. Land und Krankenkassen weigern sich bisher, diese Mehrkosten zu übernehmen.

## 6 Literatur

Altland H (2006): Das nicht erkannte Mammakarzinom  
Frauenarzt 47, 555

American College of Radiology (ACR) (1998): Illustrated breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Reston (VA)

Baker L H (1982): Breast cancer detection project: Five-years summary report  
Cancer J Clin 32: 194 - 225

Basset L W, C Kimme-Smith, L K Sutherland (1987): Automated and hand-held breast US: Effect on patient management  
Radiology 165, 103 - 107

Bastert G, Costa S und H Schmidt (1994): Prämaligne und maligne Mammatumoren.  
In: Dudenhausen J und HPG Schneider (Hrsg): Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
De Gruyter, Berlin

Beutel B, K Gnauert, U Schindelin, R Schwab, R Hils, A Traut und A du Bois (2005):  
Validität der mammografisch und sonografisch gesicherten Verdachtsdiagnose  
Fibroadenom.  
Zentr BI Gyn 127

Bird R E, T W Wallace, B C Yankaskas (1992): Analysis of cancers missed at  
screening mammography  
Radiology 184, 613 - 617

Bird R E, R Mc Lelleand (1986): How to initiate and operate a low cost screening  
mammography center  
Radiology 161, 43 - 57

Blohmer J U und H Guski (2003): Sonografische Kriterien zur Differentialdiagnose  
von Mammatumoren. In: Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe, C Sohn, S  
Tercanli und W Holzgreve (Hrsg).  
Thieme, Stuttgart

Clark G M, W L McGuire (1988): Steroid receptors and other prognostic factors in  
primary breast cancer  
Semin Oncol 15(Suppl 1), 20 – 23

- Demissie K, O F Mills, G G Rhoads (1998): Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case-control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography  
Clin Epidemiol 51, 81 - 91
- Dempsey P J (1988): The importance of resolution in the clinical application of breast sonography  
Ultrasound Med Biol 14, Suppl, 43
- Engel, J, D Hölzel, J Kerr, G Schubert-Fritschle (2003): Epidemiologie. In: Manual Mammakarzinome. Tumorzentrum München, Zuckschwerdt, München,
- Feige A (1997): Frauenheilkunde  
Urban und Schwarzenberg, München
- Fisher B (1981): A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer  
Breast Cancer Res 1, 17 - 21
- Friedrich M (1999): Lehratlas der Mammosonographie  
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert-Koch-Institut, 2006: Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete Auflage.  
Saarbrücken
- Hall F M, J M Storella, D Z Solverstone, G Wyshak (1988): Nonpalpable breast lesions: Recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography  
Radiology 167, 353 - 358
- Hanf V, W Körner (2006): Mammakarzinom und Umweltfaktoren. In: Management des Mammakarzinoms. R Kreienberg, W Jonat, T Volm, V Möbus, D Alt (Hrsg)  
Springer, Heidelberg
- Hendry P J, C Entwistle (1996): Effect of issuing an invitation for breast cancer screening to women aged 65 to 69  
J Med Screen 3, 88 - 89

- Hille H, M Vetter, B Hackelöer (2007a): Über die Eignung von hochauflösendem Ultraschall zur Entdeckung eines DCIS  
Ultraschall Med 28, 307 – 312
- Hille H, B Hackelöer (2007b): Wird der Brustultraschall durch neue Strategien ins Abseits gestellt?  
Frauenarzt 48, 649 - 653
- Hilton S V W, G R Leopold, L K Olson (1986): Real-time breast sonography: application in 300 consecutive patients.  
Am J Roentgenol 147, 479 - 482
- Humphrey L L, D J Ballard (1988): Screening mammography  
West J Med 149, 95 - 97
- Hunter D J und W C Willet (1993): Diet, body size, and breast cancer  
Epidemiol Rev 15: 110 - 132
- Kelsey J, L D Gammon und E M John (1993): Reproductive factors and breast cancer  
Epidemiol Rev 15: 36 - 47
- Kerlikowske K, D Grady, S M Rubin, C Sandrock, V Ernster (1995): Efficacy of screening mammography  
J Am Med Ass 273, 149 - 154
- Kerlikowske K, D Grady, J Barclay, E A Sickles, V Ernster (1996a): Likelihood ratios for modern screening mammography  
J Am Med Ass 276, 39 – 43
- Kerlikowske K, D Grady, J Barclay, E A Sickles, V Ernster (1996b): Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography  
J Am Med Ass 276, 33 – 438
- Kreienberg R, T Beck, C Jäger, G Sauer, T Volm (2006): Brusterhaltende Therapie (BET) des Mammakarzinoms. In: Management des Mammakarzinoms. R Kreienberg, W Jonat, T Volm, V Möbus, D Alt (Hrsg)  
Springer, Heidelberg
- Kvale G (1992): Reproductive factors in breast cancer epidemiology  
Acta Oncol 31: 187 – 194

Leis H P (1989): Prognose des Mammakarzinoms. In: Brustkrebs – Organerhaltung und Rekonstruktion. H Bohmert (Hrsg)

Thieme, Stuttgart

Levi, F, F Lucchini, E Negri, P Boyle, C La Vecchia (1999): Cancer mortality in Europe, 1990 – 1994

Eur J Cancer 35 (10) 1477 – 1516

Margolese G (1989): Chirurgie und adjuvante Therapie. In: Brustkrebs – Organerhaltung und Rekonstruktion. H Bohmert (Hrsg)

Thieme, Stuttgart^

Mühlhauser I und B Höldke (2002): Informationen zum Mammografiescreening – vom Trugschluss zur Ent-Täuschung.

Der Radiologe 4(42), 299 - 304

Mühlhauser I und B Höldke (2004): Mammografie Screening – Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz-Grundlage zur Kommunikation mit der Frau

[http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/mammographie-screening/muehlhauser\\_at10-99.htm](http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/mammographie-screening/muehlhauser_at10-99.htm)

Müller V, F Jänicke (2006): Prognostische und prädiktive Faktoren bei Patientinnen mit Mammakarzinom. In: Management des Mammakarzinoms. R Kreienberg,

W Jonat, T Volm, V Möbus, D Alt (Hrsg)

Springer, Heidelberg

Nyström L, L G Larsson, S Wall, L E Rutqvist, I Andersson, N Bjurstam, G

Fagerberg, J Frisell, L Tahár (1996): An overview of the Swedish randomized mammography trials: Total mortality pattern and the representivity of the study cohorts

J Med Screen 3, 85 - 87

Nordrhein-Westfälisches Krebsregister (2007):

Olsen A H, S H Njor, I Ve, W Schwartz, M Jensen, U B Tange, F Rank, H Mouridsen und E Lynge (2005): Breast cancer mortality in Copenhagen after introduction of mammography screening: cohort study

Brit Med J 330, 220

- Organizing Committee Falun Meeting (1996): Breast-cancer screening with mammography in women aged 40 – 49 years  
Int J Cancer 68, 693 - 699
- Paepke St, J C de Waal, B Georges, S Heywang-Köbrunner, M Kiechle und M Untch (2003): Mamma-Karzinom-Prävention. In: Manual Mammkarzinome. H Sauer (Hrsg) Zuckschwerdt, München
- Potischman N, H A Weiss, C A Swanson, R J Coates, M D Gammon, K E Malone, D Brogan, J L Stanford, R N Hoover und L A Brinton (1998): Diet during adolescence and risk of breast cancer among young women  
J Natl Cancer Inst 90: 226 - 233
- Potterton A J, D J Peakman and K J R Young (1994): Ultrasound demonstration of small breast cancers detected by mammographic screening  
Clin Radiol 49, 808 - 813
- Rieber A, H-J Brambs, C Diederichs und R Kreineberg (2006): Bildgebende Verfahren: Früherkennung und Diagnostik. In: Management des Mammakarzinoms. R Kreienberg, W Jonat, T Volm, V Möbus, D Alt (Hrsg) Springer, Heidelberg
- Rosenberg L, L S Metzger und J R Palmer (1993): Alcohol consumption and risk of breast cancer: A review of the epidemiologic evidence  
Epidemiol Rev 15: 133 – 144
- Saarländisches Krebsregister (2007):
- Schindler A E und E Schindler (1989): Gynäkologie und Geburtshilfe  
Hippokrates, Stuttgart
- Schulz K D und U S Albert (2003): Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs Früherkennung in Deutschland  
Zuckschwerdt, München, Wien
- Sickles E A, R A Filly, P W Callen (1984): Benign breast lesions: Ultrasound detection and diagnosis  
Radiology 151, 467 - 470
- Sickles E A, S H Ominsky, R A Solitto, H B Galvin, D L Monticciollo (1990): Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: Methodology and

results of 27.114 examinations

Radiology 175, 323 - 327

Sittek et al 2003: Screening und Diagnostik. In: Manual Mammakarzinome. H Sauer (Hrsg).

Zuckschwerdt, München,

Smart C R, R E Hendrick, J H Rutledge, R A Smith (1995): Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years

Cancer 75, 1619 - 1625

Sobin L and Ch Wittekind (2002): TNM-Classification of malignant tumors

Wiley, Hoboken

Statistisches Bundesamt (2007):

Tabár L, M Yen, B Vitak, H A T Chen, R A Smith, S W Duffy (2003): Mammography service screening and mortality in breast cancer patients. 20-year follow-up before and after introduction of screening

Lancet 361, 1405 - 1410

<http://www.gesundheit.nrw/content/e16/e3526/e3527/e3527>

Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Senologie (2003)

<http://www.senologie.org>

Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Gesellschaft für Senologie (2006)

<http://www.brustzentren.org>

Von Minckwitz G (2004): Prävention des Mammacarcinoms

Uni-Med, Bremen

Witcombe J B (1988): A license for breast cancer screening?

Brit Med J 296, 909 - 911

Zonderland H M, E G Coerkamp, J Hermans, M J van de Vijer, A E van Voorthuisen (1999): Diagnosis of breast cancer: Contribution of US as an adjunct to mammography

Radiology 213, 413 - 422

## 7 Anhang

### 7.1 BIRADS-Klassifikation

Beurteilungskategorien nach BI-RADS®-Atlas:

a) Beurteilung unvollständig

BI-RADS®-Atlas-Kategorie 0

Vergleichende Bildgebung (Voraufnahmen) oder weitere Bildgebung zur Gesamtbeurteilung erforderlich

(z.B. weitere mammographische Spezialaufnahmen, Sonographie, Magnetresonanztomographie).

Karzinomwahrscheinlichkeit: unklar

b) Beurteilung vollständig

BI-RADS®-Atlas-Kategorie 1

Negatives Mammogramm.

Es liegt kein beschreibenswerter Befund im Mammogramm vor.

Karzinomwahrscheinlichkeit: 0%

BI-RADS®-Atlas-Kategorie 2

Gutartiger Befund.

Auch hier ist die Mammographie unauffällig, allerdings findet sich ein typisch gutartiger Befund, der beschreibenswert erscheint (z.B. verkalkte Fibroadenome, sekretorische Verkalkungen, lipomatöse Läsionen, intramammäre Lymphknoten, Implantate etc.).

Karzinomwahrscheinlichkeit: 0%

BI-RADS®-Atlas-Kategorie 3

Wahrscheinlich gutartiger Befund – Verlaufskontrolle mit kurzem Intervall ratsam. Bei einem Befund dieser Kategorie sollte eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit bestehen, dass er gutartig ist. Es ist nicht zu erwarten, dass es bei der Verlaufskontrolle zu Veränderungen kommt. Trotzdem sollte man sich der Stabilität des Befundes versichern. Verlaufskontrolle erfolgt üblicherweise in 6 Monaten.

Karzinomwahrscheinlichkeit: bis 2%

#### BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4

Suspekter Befund (möglicherweise bösartiger Befund) – Biopsie sollte durchgeführt werden. Läsionen dieser Kategorie weisen nicht die typischen Charakteristika eines Karzinoms auf, es besteht jedoch eine definitive Wahrscheinlichkeit, dass es sich hierbei um eine bösartige Veränderung handelt.

Karzinomwahrscheinlichkeit:  $\geq 2\%$  bis 95%

#### Optionale Unterteilung der BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4

##### BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4A

Intervention zur histologischen Sicherung des Befundes ist notwendig. Die Läsion hat eine relativ geringe Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein. Die histologisch durch minimalinvasive Verfahren als benigne gesicherte Läsion entspricht der Erwartung des Untersuchers. In diesem Fall sollte nach Biopsie eine Kontrolle in 6 Monaten durchgeführt werden. In die BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4A fallen beispielsweise palpable, mammographisch partiell scharf berandete Läsionen, die in der Sonographie ein Fibroadenom vermuten lassen, palpable komplizierte Zysten oder Abszesse.

##### BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4B

Intervention zur histologischen Sicherung des Befundes ist notwendig. Die Läsion hat eine mittlere Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein. Bei Läsionen der BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4B ist eine sehr enge Korrelation zwischen der histologischen Diagnose und der Bildgebung notwendig. Bei einer partiell scharf, partiell aber auch unscharf begrenzten Läsion ist die histologische Diagnose eines Fibroadenoms oder auch einer Ölzyste (Liponekrose) akzeptabel. Die histologische Diagnose eines Papilloms erfordert jedoch bei Läsionen der BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4B die weitere histologische Abklärung durch eine offene Biopsie.

##### BI-RADS®-Atlas-Kategorie 4C

Intervention zur histologischen Sicherung des Befundes ist notwendig.

Die Läsion hat eine höhere Wahrscheinlichkeit, bösartig zu sein. Die Zeichen der Malignität sind aber nicht so klassisch, wie bei Läsionen der BI-RADS®-Atlas-Kategorie 5. Diese Läsionen erfordern bei benigner Histologie eine besondere Beachtung des Pathologen und erfordern ggf. weitere histologische Spezialuntersuchungen, da basierend auf der Bildgebung ein malignes histologisches Ergebnis erwartet wird.

#### BI-RADS®-Atlas-Kategorie 5

Hochgradiger Verdacht auf Bösartigkeit – Angemessene Behandlungsmaßnahmen (präoperative histologische Sicherung des Befundes, Planung der operativen und medikamentösen Therapie) sollten eingeleitet werden. Bei Läsionen dieser Kategorie handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um Brustkrebs.

Karzinomwahrscheinlichkeit: > 95%

#### BI-RADS®-Atlas-Kategorie 6

Diese Kategorie darf nur Läsionen beinhalten, die im Rahmen der präoperativen minimal-invasiven Diagnostik bereits histologisch als maligne diagnostiziert wurden aber aus unterschiedlichen Gründen (Einholung einer Zweitmeinung, Verlaufsbeurteilung bei neoadjuvanter Chemotherapie) noch nicht der endgültigen operativen Therapie zugeführt wurden.

## **7.2 TNM-Klassifikation**

### **pT – Primärtumor**

pT X Primärtumor kann nicht beurteilt werden

pT 0 kein Anhalt für Primärtumor

pTis Carcinoma in situ

pTis (DCIS) duktales Carcinoma in situ

pTis (LCIS) lobuläres Carcinoma in situ

pTis (Paget) Paget-Erkrankung der Brustwarze ohne nachweisbaren Tumor

Anmerkung: Die Paget-Erkrankung kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert.

pT 1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1mic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger in größter Ausdehnung

pT 1a mehr als 0,1 cm, aber nicht mehr als 0,5 cm in größter Ausdehnung

pT 1b mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung

pT 1c mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung

pT 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

pT 4 Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut

Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die interkostalen Muskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pectoralis-Muskulatur.

pT 4a mit Ausdehnung auf die Brustwand

pT 4b mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust

pT 4c Kriterien 4a und 4b gemeinsam

pT 4d entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

## **pN – Regionäre Lymphknoten**

pNX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)

pN0 keine regionalen Lymphknotenmetastasen

pN1mi Mikrometastase (größer als 0,2 mm, aber nicht größer als 2 mm in max.Ausdehnung).

pN1 Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und/oder ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.

pN1a Metastase(n) in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung.

pN1b Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.

pN1c Metastasen in 1–3 ipsilateralen axillären Lymphknoten und ipsilaterale Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinellymphknoten-Dissektion entdeckt wurden, aber nicht klinisch erkennbar waren.

pN 2 Metastase(n) in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten oder in klinisch erkennbarenc ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.

pN2a Metastasen in 4–9 ipsilateralen axillären Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max.Ausdehnung.

pN2b Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna ohne axilläre Lymphknotenmetastasen.

pN3 Metastasen in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten; oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten; oder in klinisch erkennbaren Lymphknoten entlang der A. mammaria interna mit mindestens einer axillären Lymphknoten-metastase; oder mehr als 3 axilläre Lymphknotenmetastasen mit klinisch nicht erkennbarer(en), mikroskopisch nachweisbarer(en) Metastase(n) in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.

pN3a Metastase(n) in mindestens 10 ipsilateralen axillären Lymphknoten (zumindest eine größer als 2 mm in max.Ausdehnung) oder in ipsilateralen infraklavikulären Lymph-knoten.

pN3b Metastase(n) in klinisch erkennbarem(en) Lymphknoten entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen von mindestens einer axillären Lymphknotenmetastase; oder Metastasen in mehr als 3 axillären Lymphknoten und in Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch Sentinellymphknoten-Dissektion, aber nicht klinisch erkennbar.

pN3c Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten.

Anmerkungen:

a Fälle, bei denen nur isolierte Tumorzellen in regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden, werden als pN0 (i+) klassifiziert. Isolierte Tumorzellen sind definiert als einzelne Tumorzellen oder kleine Ansammlungen von Zellen, die in ihrer größten Ausdehnung 0,2 mm nicht überschreiten und gewöhnlich mittels Immunhistochemie oder molekularen Methoden entdeckt werden. Manchmal können sie mittels H&E-Färbung verifiziert werden. Isolierte Tumorzellen zeigen typischerweise keine Hinweise auf eine metastatische Aktivität, d.h. Proliferation oder Stromareaktion.

b Nicht klinisch erkennbar = nicht entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie).

c klinisch erkennbar = entdeckt im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mit bildgebenden Untersuchungsverfahren (ausgenommen Lymphszintigraphie) oder makroskopisch vom Pathologen erkannt.

### **pM – Fernmetastasen**

pM X Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden

pM 0 keine Fernmetastasen

pM 1 Fernmetastasen

### 7.3 Statistische Parameter

Bezeichnen  $K$  das Vorliegen und  $k$  das Nicht-Vorliegen einer Erkrankung und stehen  $T$  für ein positives, und  $t$  für ein negatives Testergebnis, so sind folgende vier Kombinationen denkbar:

	$K$	$k$	
$T$	$KT =$ richtig positiv	$kT =$ falsch positiv	$\Sigma T$
$t$	$Kt =$ falsch negativ	$kt =$ richtig negativ	$\Sigma t$
	$\Sigma K$	$\Sigma k$	$\Sigma T+t = \Sigma K+k$

Ein richtig positives Testergebnis ist dann gegeben, wenn bei positivem Test die Erkrankung tatsächlich vorliegt, ein richtig negatives Ergebnis liegt bei negativem Testergebnis vor, wenn der Patient tatsächlich gesund ist. Umgekehrt wird ein positives Testergebnis bei gesundem Patienten als falsch positiv und ein negatives Ergebnis bei erkranktem Patienten als falsch negativ bezeichnet.

Die Sensitivität einer Methode ist gegeben durch den Quotienten aus der Zahl richtig positiver Ergebnisse und der Zahl erkrankter Patienten, ausgedrückt in Prozent:

$$S = 100 \times KT / K$$

sie ist damit ein Mass für die Fähigkeit der Methode, eine Erkrankung richtig zu erkennen.

Die Spezifität kann aus dem Quotienten der Zahl richtig negativer Ergebnisse und der Zahl gesunder Probanden, ebenfalls ausgedrückt in Prozent, berechnet werden:

$$Sp = 100 \times kt / k$$

und ist damit ein Mass für die Fähigkeit einer Methode, eine Erkrankung spezifisch als solche zu erkennen.

Der positive praediktive Wert berechnet sich nach:

$$ppW = KT / T$$

er lässt eine Aussage darüber zu, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Erkrankung tatsächlich vorliegt, wenn das Testergebnis positiv ist. Der negative praediktive Wert berechnet sich schliesslich nach:

$$npW = kt / t.$$

und gibt damit an, mit welcher Sicherheit eine Erkrankung tatsächlich ausgeschlossen ist, falls ein negatives Testergebnis vorliegt.

Der praediktive Wert eines Testergebnisses hängt von der Häufigkeit der Erkrankung (Prävalenz) in einem untersuchten Patientenkollektiv ab, wie sich an folgendem Beispiel zeigen lässt. Legt man einer Methode eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 98 % zugrunde, so ergibt sich bei einer Prävalenz von 1 % folgende Situation:

	K	k	
T	1	2	3
T	0	97	97
	1	99	100

In unserem Beispiel ist ein Patient erkrankt und wird richtig als erkrankt erkannt (Spezifität 100%), aber zwei der gesunden Probanden haben fälschlicherweise ein positives Testergebnis. Der positive prädiktive Wert liegt also hier bei 0,33. Anders verhält es sich, wenn eine Prävalenz von 10 % zugrunde gelegt wird:

	K	k	
T	10	2	12
t	0	88	88
	10	90	100

Hier haben 12 Probanden ein positives Testergebnis, von denen 10 tatsächlich erkrankt sind. Damit liegt der positive prädiktive Wert bei 0,84; die Methode wäre also als Screening-Methode von hohem Wert.

## **Danksagung:**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. W. R. Dame für die Überlassung des Themas. Er hat mich in vielen unermüdlichen Diskussionen im Rahmen der Weiterbildung zum Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in die medizinische, soziale und psychologische Bedeutung des Mammakarzinoms eingeweiht und mir die Möglichkeiten zur Behandlung aufgezeigt.

Meinem Vater, Herrn Dr. med. Karl Osthues für das Lesen des Manuskripts und seine kritischen Anmerkungen und Anregungen.

Meiner Familie für die Unterstützung in allen Lebenslagen, insbesondere während meines Studiums.

