

Aus dem Institut für Pathologie
Direktor: Prof. Dr. Roland Moll
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg

**Einfluss des Mammographie-Screenings
in der Prävalenzphase auf Tumorstaging und
Operationsverfahren bei Brustkrebspatientinnen**



Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt
von

Luisa Müller geb. Doll aus Erbach
Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
17.12.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. R. Moll

1. Korreferent: Herr PD Dr. M. Kalder

Für meine Eltern

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Die Epidemiologie des Mammakarzinoms.....	1
1.2	Die Ätiologie des Mammakarzinoms	3
1.3	Das Mammographie-Screening	4
1.4	Klinik und Diagnostik des Mammakarzinoms	9
1.5	Histologische Klassifikation des Mammakarzinoms.....	10
1.6	Die Stadieneinteilung der Mammakarzinome	13
1.7	Prognosefaktoren	16
1.7.1	Tumorgröße und axillärer Lymphknotenstatus	16
1.7.2	Histologisches Grading	17
1.7.3	Resektionsstatus	19
1.8	Therapieoptionen beim Mammakarzinom.....	20
2	Fragestellung	22
3	Methoden	24
3.1	Datenerhebung	24
3.1.1	Patientenkollektiv	24
3.2	Histologischer Befund	25
3.2.1	Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Bearbeitung des Mammagewebes	25
3.2.2	Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Bearbeitung des Lymphknotengewebes	26
3.3	Untersuchte Variablen	26
3.3.1	Ermittelte Daten.....	26
3.3.2	Analysierte Daten	28
3.4	Statistische Auswertung.....	28
3.5	Methodische Kritikpunkte dieser Arbeit.....	29
4	Ergebnisse	31
4.1	Charakteristika des Gesamtkollektivs.....	31
4.2	Analyse der Einflussgrößen	37
4.2.1	Invasivität	37
4.2.2	Multifokalität der invasiven Karzinome.....	38
4.2.3	Grading.....	39
4.2.4	pT-Stadium der invasiven Karzinome.....	40
4.2.5	Lymphknotenstatus.....	42

4.2.6	Resektionsstatus	46
4.2.7	Operationsverfahren	47
5	Diskussion	52
5.1	Operationsverfahren.....	53
5.2	Tumorgröße	54
5.3	Lymphknotenstatus und dessen Assoziation mit Tumorgröße und Grading... 56	
5.4	Rezidive und Operationsverfahren unter Betrachtung des Resektionsstatus... 60	
5.5	Mammographie-Screening: Überdiagnose oder prognostischer Nutzen	62
5.6	Mammographie-Screening: Bedeutung des DCIS.....	66
5.7	Aktueller Stand des deutschen Mammographie-Screenings.....	69
5.8	Schlussfolgerungen	70
6	Zusammenfassung.....	72
7	Summary	74
8	Literaturverzeichnis.....	76
9	Anhang	86
9.1	Tabellenverzeichnis	86
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	87
9.3	Abkürzungsverzeichnis.....	88
9.4	Verzeichnis der akademischen Lehrer	90
9.5	Danksagung	91

1 Einleitung

1.1 Die Epidemiologie des Mammakarzinoms

Etwa jede achte Frau in Deutschland wird im Laufe ihres Lebens an einem bösartigen Tumor der Brustdrüse erkranken. Jährlich kommen etwa 70000 Neuerkrankungen hinzu (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag 2006 bei 64 Jahren und damit deutlich niedriger als bei den meisten anderen Krebserkrankungen (Robert-Koch-Institut 2010). Brustkrebs kann jedoch in jedem Lebensalter auftreten, wobei junge Frauen (unter 30 Jahren) sehr selten daran erkranken (Deutsche Gesellschaft für Senologie 2010). Die Wahrscheinlichkeit, ein Mammakarzinom zu entwickeln, steigt jedoch ab dem 40. Lebensjahr deutlich an (Harris et al. 1992). Seit 1990 gab es einen erheblichen Anstieg der Zahl von Krebspatienten generell, der u. a. auf demographische Veränderungen (gestiegener Anteil älterer Menschen), verbesserte Therapien sowie die Zunahme der Erkrankungsrate bei Tumoren in bestimmten Lokalisationen zurückzuführen ist (Statistisches Bundesamt Deutschland 2011). Bezogen auf Brustkrebs sind vor allem durch das Mammographie-Screening detektierte Tumoren und eine erhöhte Aufmerksamkeit dieser Erkrankung gegenüber die Hauptgründe für den Anstieg der Inzidenz (Putti et al. 2005). Bis 2004 stieg die Zahl aufgetretener Neuerkrankungen um mehr als 65 % (Robert-Koch-Institut 2010; Schulz-Wendtland et al. 2007). Insbesondere nach Einführung des Mammographie-Screenings ab 2005 kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Neuerkrankungsrate. Seit 2009 ist jedoch wieder ein leichter Rückgang zu verzeichnen (Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2013).

Das Mammakarzinom ist in Deutschland mit einem Anteil von etwa 28 % mit Abstand die häufigste Krebserkrankung der Frau (Robert-Koch-Institut 2010). Brustkrebs ist in Deutschland für 18 % aller Krebstodesfälle bei Frauen verantwortlich. Damit steht das Mammakarzinom auch als krebsbedingte Todesursache an erster Stelle, noch vor Darm- und Lungenkrebs (Deutsche Gesellschaft für Senologie 2010). Im Jahr 2009 starben

nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 17066 Frauen an Brustkrebs (Statistisches Bundesamt Deutschland 2011). Weitere Gründe für die steigende Inzidenz des Brustkrebses der Frau sind u. a. umwelt- und zivilisationsbedingte Einflüsse, veränderte Lebensgewohnheiten, eine verlängerte Menstruationsphase durch frühere Menarche und spätere Menopause sowie die demographische Entwicklung (Hsieh et al. 1990). Ebenso haben neue und weiterentwickelte diagnostische Verfahren mit einer fortwährend verbesserten Empfindlichkeit dazu beigetragen, bereits kleine Läsionen nachzuweisen und damit das Mammakarzinom früher zu erkennen (Heywang-Köbrunner et al. 2011). Ein beachtlicher Anteil an der steigenden Inzidenz ist auf die Durchführung der Screening-Programme zurückzuführen (Nelson et al. 2012). Die Mortalität in den letzten 30 Jahren zeigt sich bei ansteigender Erkrankungsrate hingegen als gleichbleibend, seit den 1990er Jahren sogar mit abfallender Tendenz. Nach Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) starben im Jahr 1998 insgesamt 17692 Frauen an Brustkrebs, 2009 waren es 17066 Sterbefälle (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2012). Für Frauen mit Brustkrebs in Deutschland beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate etwa 83-87 % (Robert-Koch-Institut 2010).

Die Verbesserung der Überlebensraten und die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit haben zu einem Anstieg der Prävalenz des Mammakarzinoms geführt. Für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren ergab sich die größte Zunahme der Prävalenz um mehr als 50 %, vor allem bedingt durch den deutlichen Anstieg der Inzidenzraten in dieser Altersgruppe. Gerade für dieses Kollektiv, das gleichzeitig auch die Zielgruppe des Mammographie-Screening-Programms ist, wird sich die Zunahme in den nächsten Jahren aller Voraussicht nach weiter fortsetzen (Robert-Koch-Institut 2010). Dies verdeutlicht den Stellenwert der Früherkennung und des damit verbundenen populationsbezogenen Screening-Programms, das die Möglichkeit bietet, die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die negativen Effekte der Therapie durch eine weniger invasive Behandlung früh erkannter Läsionen zu reduzieren (Schulz-Wendtland et al. 2007). Die Grundlage hierfür bilden die Daten vollzähliger bevölkerungsbezogener Krebsregister, mit deren Hilfe die Effektivität von Präventions- und Früherkennungsprogrammen objektiv bewertet werden kann. Letztlich geht es um die Frage, ob das Mammographie-Screening zur Entdeckung von prognostisch günstigeren Tumorstadien und zu verbesserten Überlebensaussichten führt. Dies soll

durch die Verbindung der Registerdaten mit dem Früherkennungsprogramm gezeigt werden (Robert-Koch-Institut 2010).

1.2 Die Ätiologie des Mammakarzinoms

Die Ursache des Mammakarzinoms ist multifaktorieller Genese. Viele Einzelfaktoren gehen bei der Bemühung um Klärung der Ursachen für die Entstehung des Mammakarzinoms mit in die Betrachtung ein. Hierbei spielen sowohl endogene Faktoren (z.B. familiäre Disposition) als auch exogene Einflüsse eine Rolle (Kelsey et al. 1981; Cummings et al. 2009). Diese Risikofaktoren erhöhen die Erkrankungswahrscheinlichkeit zum Teil beträchtlich. Vor allem hormonelle Einflüsse wie Nulliparität, späte Erstparität, kurze Stillperiode, frühe Menarche und späte Menopause werden als Risikofaktoren angesehen mit Erhöhungen des Risikos auf das 1,5- bis 3-fache (Kreienberg 2012). Die Ergebnisse der MARIE-Studie, einer bevölkerungsbezogenen Studie zur Entstehung von Brustkrebs nach den Wechseljahren, zeigten eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos durch die Einnahme von Hormonpräparaten in den Wechseljahren. Besonders bei der kontinuierlichen Kombinationstherapie, „bei der über den gesamten Zyklus kontinuierlich sowohl Östrogene als auch Gestagene eingenommen werden, lässt sich eine stärkere Risikoerhöhung feststellen, die bei mehr als 5 Jahren Einnahme nahezu doppelt so hoch ist wie bei Frauen, die keine Hormone einnehmen“ (Deutsches Krebsforschungszentrum 2009).

Weitere Faktoren sind vorangegangene benigne Brusterkrankungen ohne Atypien und atypische duktale Hyperplasien sowie eine frühere Erkrankung an bösartigen Tumoren des Dickdarms, der Gebärmutter oder der Eierstöcke. Auch therapeutische Bestrahlungen des Brustraumes erhöhen das Risiko, ein Mammakarzinom zu entwickeln (Degnim et al. 2007). Bei Frauen, die bereits an Brustkrebs erkrankt sind oder waren, ist das Risiko für die zweite Brust erhöht (Fisher et al. 1999). Desweiteren kann der so genannte „Life-Style“ das Auftreten der Erkrankung begünstigen. Hierzu gehören u. a. umweltabhängige Lebens- und Ernährungsbedingungen, z.B. fettreiche Ernährung und Adipositas sowie regelmäßiger Alkoholkonsum (Kelsey et al. 1981). Die familiäre Disposition stellt einen wichtigen endogenen Risikofaktor dar. Bei etwa 20-

25 % aller Frauen mit einem Mammakarzinom treten Brustkrebsfälle gehäuft in der Familie auf. Dies kann auf genetische Ursachen hinweisen (Kreienberg 2012). Diese Angaben entstammen der aktuell gültigen interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahre 2012.

Obwohl eine positive Familienanamnese das Risiko erhöht, an Brustkrebs zu erkranken, findet man bei der großen Mehrheit der Brustkrebsfälle keine familiäre Genveränderung und somit keine hereditäre Ursache (Lichtenstein et al. 2000). Nur 5-10 % aller Mammakarzinome sind genetisch bedingt. Hierbei sind u. a. drei Tumorsuppressorgene bekannt [BRCA-1 (Breast Cancer Gene 1), BRCA-2 (Breast Cancer Gene 2) und BRCA-3 (Breast Cancer Gene 3)], deren Mutation für die Trägerin lebenslang ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs (Risiko 50-90 %) sowie eines Ovarialkarzinoms (30-60 %) bedeuten (Lichtenstein et al. 2000). Wahrscheinlicher und deutlich häufiger (über 90 %) ist die spontane Entstehung unter dem Einfluss initiierender ätiologischer Faktoren (Lichtenstein et al. 2000). Abschließend stellt das Alter der Frauen einen wichtigen Risikofaktor dar. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 64 Jahren und damit 6 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt (Robert-Koch-Institut 2010).

1.3 Das Mammographie-Screening

Essentiell für die Effizienz der Behandlung des Mammakarzinoms ist die individuell gestaltete Therapie, die meist eine Kombination aus mehreren Therapieoptionen darstellt. So kann in vielen Fällen ein kurativer Ausgang erreicht werden. Dies hängt jedoch nicht nur von der optimierten Therapie ab, sondern vor allem von der Ausgangssituation der Patientin, bezogen auf die in 1.7 genannten Prognosefaktoren. Die Therapie erfolgt stadienadaptiert und ist (mit Ausnahme der hereditär bedingten Karzinome) umso erfolgversprechender, je früher die Diagnose gestellt wird (Berry et al. 2005). Aus diesem Grund wurde in Deutschland ein qualitätsgesichertes Programm zur Früherkennung von Brustkrebs entwickelt und eingeführt – das Mammographie-Screening. Gemäß der Definition der WHO versteht man unter Screening (englisch: sieben, durchleuchten) „eine regelmäßige, bevölkerungsbezogene Reihenuntersuchung einer definierten symptomfreien Bevölkerungsgruppe auf das Vorhandensein der

betreffenden Krankheit oder bestimmter Vorstufen“ (Schulz-Wendtland et al. 2007). Derzeit ist die Röntgenmammographie in der Diagnostik die Methode der Wahl. „Diese dient zur Erkennung sowohl präinvasiver Vorstufen – welche sich in über 80 % mit Mikrokalzifikationen (Einzelpartikelgröße $< 100 \mu\text{m}$) zeigen – als auch kleiner präklinischer Mammakarzinome“ (Schulz-Wendtland et al. 2007).

Ein Screening ist nur dann sinnvoll, wenn eine Krankheit häufig ist und deren Früherkennung zu einer nachweisbaren Senkung der Mortalität der betreffenden Krankheit führt. Ebenso muss der Nutzen des Screenings in der betreffenden Bevölkerung deutlich größer sein als potenzielle, durch die Teilnahme hervorgerufene Schäden (Becker 2002). Um diese Gratwanderung zwischen der Mortalitäts- bzw. Morbiditäts-Senkung und der Vermeidung möglicher Schäden gewährleisten zu können, sind die initiierten Brustkrebs-Screening-Programme komplex und multidisziplinär organisiert. Die Epidemiologie bildet das zugrunde liegende Fundament und vereint den gesamten Prozess des Screening-Programms, von den organisatorischen und administrativen Aspekten bis hin zu Evaluationen und Abschätzungen der möglichen Auswirkungen (Broeders et al. 2006).

In anderen europäischen Nachbarländern (z.B. Großbritannien, Schweden, Finnland, Niederlande, Norwegen) wurden sehr viel früher sogenannte „Service-Screening-Programme“ initiiert, nachdem die Daten großer randomisierter Studien den Mortalitätsreduktionseffekt nachgewiesen hatten (Otten et al. 1996; Heywang-Köbrunner et al. 2011). So publizierte bereits die 1963 begonnene HIP-Studie (Health Insurance Plan of Greater New York) als erste randomisierte Screening-Studie nach 10 Jahren eine Senkung der Brustkrebsmortalität um 29 % bei 50- bis 64-jährigen Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe (Schreer 2001). Die Göteborgstudie begann 1982 und konnte nach 12 Beobachtungsjahren eine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion von 44 % bei gescreenten Frauen im Alter von 40-49 Jahren zeigen (Schreer 2001). In einer von Gøtzsche veröffentlichten Nachprüfung dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Frauen im Studienarm um 0,09 Jahre signifikant jünger waren als die Frauen im Kontrollarm ($p = 0,02$). Dies lässt laut Gøtzsche und Olsen eine inadäquate Randomisierung vermuten (Gøtzsche und Olsen 2000). Allerdings ist die Altersdifferenz derart gering (~ 1 Monat), dass eine klinische Relevanz äußerst fragwürdig ist. Die aktuellste Publikation der schwedischen Two-

County-Studie, mehr als 20 Jahre nach Studienbeginn, bestätigte die bereits nach 12 Jahren ermittelte statistisch signifikante Mortalitätsreduktion von 32 % (Tabar et al. 2000). Diese Studie wurde jedoch im Cochrane Review, einer sehr gründlich aufgearbeiteten Übersichtsarbeit aller bestehenden, randomisierten Studien, stark kritisiert (Gøtzsche und Nielsen 2006). Laut Gøtzsche und Nielsen betrug die Abnahme der Mortalität lediglich 7 % in den qualitativ besten und 25 % in den inadäquat randomisierten und demnach qualitativ schlechteren Studien (Gøtzsche und Nielsen 2006).

Eine Übersichtsarbeit von Nyström und Mitarbeitern aus dem Jahre 1993 über die fünf schwedischen Studien zeigte, dass die Brustkrebs-Sterblichkeit durch das Screening gesenkt werden konnte. In der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren war dies mit 29 % am deutlichsten. Hingegen ließ sich in der Altersgruppe von 40 bis 49 Jahren keine signifikante Mortalitätsreduktion feststellen (Nyström et al. 1993). Eine aktuellere Analyse von Nyström und Kollegen aus dem Jahr 2002 über die Langzeitwirkung des Mammographie-Screenings bestätigte die in der ersten Übersichtsarbeit ermittelte Mortalitätsreduktion (Nyström et al. 2002). In absoluten Zahlen ausgedrückt ist der Vorteil des Screenings jedoch sehr gering, da diese Abnahme der Sterblichkeit nach 10 Jahren Screening bedeutete, dass 1 von 1000 Frauen gerettet werden konnte. Der Grund für diese geringe absolute Zahl ist, dass in einem Zeitraum von 10 Jahren lediglich 4 von 1000 Frauen an Brustkrebs erkrankten und daran starben. Die Sterblichkeit konnte also nur um 0,1 % (1 von 1000) reduziert werden (Gøtzsche und Nielsen 2006; Kürzel 2004). Eine andere gründliche Aufarbeitung der Daten wurde im Auftrag der U.S. Preventive Services Task Force vorgenommen. Diese Wissenschaftler analysierten sieben der randomisiert-kontrollierten Studien über das Mammographie-Screening (HIP = Health Insurance Plan of Greater New York, CNBSS = Canadian National Breast Screening Study, Edinburgh, Göteborg, Stockholm, Malmö, Swedish Two-County Trial) und ermittelten eine number needed to screen von 838 (= Anzahl der zu untersuchenden Frauen, um einer Frau das Leben zu retten) nach 14 Beobachtungsjahren bei Frauen über 50 Jahre (Humphrey et al. 2002). Dies verdeutlicht die enormen Diskrepanzen und Diskussionen zwischen den Gegnern und Befürwortern des Mammographie-Screenings. Letztlich ist die Mortalitätsenkung als Erfolgsparameter nur bedingt verwertbar, da hierbei zahlreiche andere Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Die tatsächliche Auswirkung der Screening-

Programme auf die Mortalität benötigt einen jahrzehntelangen Beobachtungszeitraum (Broeders et al. 2006). Dies hängt zum einen damit zusammen, dass derartige Programme aufgrund ihrer Komplexität erst nach einigen Jahren voll umgesetzt werden können. Es dauert Jahre, bis die Studienpopulation die erste Screening-Runde absolviert hat und weitere Jahre, bis ein möglicher Effekt diesbezüglich erkennbar wird. Zum anderen erschwert die lückenhafte Informationsverarbeitung über die Screening-Vergangenheit und die wechselnde Teilnahme der Frauen eine fehlerlose Betrachtung auf der individuellen Ebene (Broeders et al. 2006). Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Beurteilung der Mortalitätsreduktion ist die sich immer weiter entwickelnde Therapie des Mammakarzinoms. Mit sinkender Invasivität und steter Verbesserung der Therapieabläufe nimmt nicht nur die Komplikationsrate drastisch ab – auch die Mortalität wird entscheidend davon beeinflusst (Broeders et al. 2006; Bock et al. 2011). Dies macht es umso diffiziler, die Mortalitätsenkung auf das Screening-Programm zurückzuführen, profitieren doch die Teilnehmerinnen ebenfalls von den Leitlinien-orientierten Therapien.

Durch die 2003 gegründete Kooperationsgemeinschaft Mammographie wurden die bundesweiten Mammographie-Screening-Einheiten koordiniert. Anschließend erfolgte der Aufbau der erforderlichen Strukturen für das Screening. Seit etwa Ende 2008 ist diese Phase abgeschlossen, sodass nun insgesamt 94 Zentren in allen Regionen Deutschlands zur Verfügung stehen. Zum Aufbau gehörte auch die besondere Ausbildung von Radiologen und des technischen Personals sowie die Einrichtung von regionalen Referenzzentren für Koordination und Qualitätssicherung (Kooperationsgemeinschaft Mammographie). Ebenfalls entwickelt wurden die Vorgaben und Abläufe für die Zertifizierung der Zentren und die regelmäßige Neuüberprüfung (Rezertifizierung). Das Mammographie-Screening-Programm in Deutschland erfüllt die strengen Qualitätskriterien der „Europäischen Leitlinien“: Die Mammographie wird von Fachkräften an streng kontrollierten, modernen Geräten durchgeführt. Jede Mammographie-Aufnahme wird von mindestens zwei erfahrenen Medizinern begutachtet, die Mammographien von mindestens 5000 Frauen pro Jahr beurteilen. Auffällige Befunde werden innerhalb des Früherkennungs-Programms von speziell fortgebildeten Ärztinnen und Ärzten abgeklärt (Schulz-Wendtland et al. 2007; Kooperationsgemeinschaft Mammographie). Neben chirurgisch und radiologisch tätigen Ärzten zählen ebenfalls Pathologen zu den Mitgliedern der Screening-Einheiten.

Diese sind im Rahmen der Qualitätssicherung verpflichtet, regelmäßig an den multidisziplinären Fallkonferenzen und Fortbildungsveranstaltungen teilzunehmen (Kooperationsgemeinschaft Mammographie). Verglichen mit den Programmen der europäischen Nachbarländer zeigen sich jedoch einige Unterschiede. So differiert beispielsweise die festgelegte Altersgrenze für das Mammographie-Screening. Die WHO sowie die American Cancer Society und das National Cancer Institute setzen die untere Grenze bei 40 Jahren. Dies entspricht dem Modell in Schweden, wo Frauen zwischen 40 und 54 Jahren 1 ½-jährlich und Frauen zwischen 55 und 74 Jahren alle 2 Jahre mammographiert werden (Heywang-Köbrunner et al. 2011). Die erste Mammographie erfolgt mittels 2-Ebenen-Mammographie (kraniokaudal und mediolateral schräg), die nächsten Runden in 1-Ebenen-Mammographie. Die U.S. Preventive Task Force und die Canadian Task Force on the Periodic Health Examination befürworten hingegen eine untere Grenze von 50 Jahren. Gleichermaßen werden in England Frauen ab dem Alter von 50 bis 64 Jahren in 3-jährigen Abständen mittels 1-Ebenen-Mammographie untersucht. In den Niederlanden erfolgt die Mammographie bei Frauen zwischen 50 und 70 Jahren in 2-jährigem Abstand. Die Erstuntersuchung erfolgt mittels 2-Ebenen-Mammographie, die Folgeuntersuchungen durch 1-Ebenen-Mammographie (Heywang-Köbrunner et al. 2011). Das Screening-Programm in Deutschland richtet sich an Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die alle 2 Jahre mittels 2-Ebenen-Mammographie untersucht werden.

Als Grundlage dieser Arbeit dienen die Daten des Referenzzentrum Südwest unter der Leitung von Dr. Karin Bock, dem Marburg als Standort angehört (Kooperationsgemeinschaft Mammographie). Die Datenerhebung umfasst einen Zeitraum von ca. 2 Jahren (entsprechend einem Screening-Durchlauf) und bezieht sich auf die Anfangsphase des Mammographie-Screening-Programms des Referenzzentrums Südwest. Demnach bilden die erhobenen Daten die Prävalenz des Mammakarzinoms in dieser Zeitspanne ab und beziehen sich folglich auf die Prävalenzphase. In den Folgeuntersuchungen, die nicht Gegenstand der vorliegenden Studie sind, wird im Gegensatz dazu die Inzidenzphase abgebildet.

Intervallkarzinome wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst.

1.4 Klinik und Diagnostik des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom verursacht im Anfangsstadium in der Regel keine Beschwerden. Etwa die Hälfte der Läsionen sind im oberen, äußeren Quadranten lokalisiert (ca. 55 %), am seltensten finden sie sich im unteren, inneren Quadranten. Meistens stellt sich das Karzinom als schmerzloser, derber Knoten dar. Selten wird über Schmerzen, Schwellungen des Armes (Lymphknotenmetastasen), Sekretion der Mamille u. ä. berichtet (Samiee et al. 2012). Dies sind Symptome, die in eher fortgeschrittenem Stadium auftreten können. Die Metastasierung kann abhängig von den Tumoreigenschaften jedoch bereits recht früh erfolgen. Einen häufigen Metastasierungsweg stellen die Lymphbahnen in die regionären Lymphknoten (Axilla) dar. Bei Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen kann bereits auch eine hämatogene Streuung stattgefunden haben. Die bevorzugten Organe der hämatogenen Metastasierung sind Skelettsystem, Pleura, Lungen, Leber und Gehirn. Bei Erstdiagnose ist in ca. 10 % der Fälle bereits von einer generalisierten Streuung und damit von einem inkurablen Stadium der Erkrankung auszugehen (Samiee et al. 2012).

Zur Diagnostik gehört die sorgfältige Inspektion und systematische Palpation der Brust. Bei einem auffälligen Befund folgt die weitere Diagnostik durch bildgebende Verfahren, wie die Mammographie in 2 Ebenen (hierbei sind Tumoren ab einer Größe von 5 mm zu 95 % erkennbar; v.a. zur Entdeckung von Mikrokalk geeignet), Sonographie (als wichtigste Zusatzuntersuchung vor allem zur Differenzierung von zystischen und soliden Befunden) sowie in speziellen Fragestellungen Kontrastmittel-MRT. Bei bestätigtem auffälligen Befund erfolgt die präoperative histologische Abklärung durch minimal invasive Methoden, wie die Stanzbiopsie (unter Ultraschallsicht), die stereotaktisch geführte Vakuumbiopsie (MIBB = minimal invasive breast biopsy) oder die stereotaktisch geführte Exzisionsbiopsie (ABBI = advanced breast biopsy instrumentation) (Silverstein et al. 2009). Vor der Primärtherapie sollte ein Staging zum Ausschluss von Fernmetastasen durchgeführt werden. Hierzu erfolgen aufgrund des oben erwähnten Metastasierungsverhaltens eine gynäkologische Untersuchung, ein Röntgen-Thorax, eine Leberultraschalluntersuchung und ein Knochenszintigramm (Silverstein et al. 2009).

1.5 Histologische Klassifikation des Mammakarzinoms

Die beiden häufigsten Formen von Brustkrebs sind das duktale und das lobuläre Karzinom. Besondere Relevanz für diese Arbeit haben hauptsächlich das duktale In-situ-Karzinom als Vorläuferläsion des invasiven duktales Mammakarzinoms und das invasive Mammakarzinom selbst. Die Einteilung erfolgt gemäß der WHO-Klassifikation der Mammakarzinome von 2003, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung den aktuellsten Stand darstellte (WHO 2003). Die letzte Aktualisierung der WHO-Klassifikation erfolgte 2012, diese findet jedoch im Rahmen dieser Arbeit noch keine Berücksichtigung. Etwa 80-90 % der Mammakarzinome gehen vom Epithel der Ductus oder der terminalen Ductuli aus. Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) wird nach der WHO-Klassifikation als eine intraduktale Läsion definiert, die durch eine erhöhte epitheliale Proliferation, zelluläre Atypien und eine Tendenz zur Progression zu einem invasiven Karzinom gekennzeichnet ist (WHO 2003). Besonders die zentralen Anteile des DCIS verkalken häufig, da Kalziumablagerungen häufig in Regionen von schnellem Wachstum und Nekrosen auftreten. Dieser sogenannte Mikrokalk ist das entscheidende Indiz für das Vorliegen eines DCIS (Morrow et al. 2002b). Das DCIS weist kein Metastasierungspotential auf. Eine DCIS-positive Biopsie erhöht jedoch das Risiko, ein invasiv-duktales Karzinom zu entwickeln, um das 8-10fache (Ward et al. 1992; Allred 2010).

Die Therapieoptionen bewegen sich zwischen der kompletten Mastektomie (die bis vor einigen Jahren die Standardtherapie darstellte) über die brusterhaltende Therapie bis hin zur einfachen Exzision der Läsion. Als therapeutische Entscheidungshilfe bei Patientinnen mit DCIS kann der 1996 von Silverstein und Mitarbeitern eingeführte Van-Nuys-Prognose-Index (VNPI) dienen.

Er enthält 4 Prognosefaktoren:

- Tumorgröße
- Randbreite
- Patientenalter
- Pathologische Klassifizierung (Grading, Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Komedonekrosen)

Die einzelnen Prognosefaktoren werden in jeweils drei Schweregrade eingeteilt: von 1 für Läsionen mit der besten Prognose bis 3 für Läsionen mit der schlechtesten Prognose (Tabelle 1). Das Grading und die Komedonekrosen werden als pathologische Klassifizierung zusammengefasst, sodass nach Addition der Schweregrade ein Van-Nuys-Prognose-Index von 4 (günstigste Prognose) bis 12 (schlechteste Prognose) möglich ist (Silverstein 2003).

Scorewert	1	2	3
Größe (mm)	≤ 15	16-40	≥ 41
Abstand vom Resektionsrand (mm)	≥ 10	1-9	< 1
Pathomorphologische Klassifikation	Non-high grade ohne Nekrosen	Non-high grade mit Nekrosen	High grade mit/ohne Nekrosen
Alter (Jahre)	> 60	40-60	< 40
VPNI = Scorewert (Größe + Resektionsrand + pathologische Klassifikation + Alter)			
VPNI (Summenscore)	Rezidivrisiko	Therapieempfehlung	
4-6	Niedrig	Exzision	
7-9	Intermediär	Exzision und Bestrahlung	
10-12	Hoch	Mastektomie	

Tabelle 1: Ermittlung des Van-Nuys-Prognose-Index, aus *The University of Southern California/Van-Nuys-Prognostic-Index (USC/VNPI)* (Silverstein 2003)

Inzwischen ist der Van-Nuys-Prognose-Index allerdings - insbesondere bezüglich seiner therapeutischen Komplikationen - als nicht mehr aktuell anzusehen und ist dementsprechend auch nicht Bestandteil der gültigen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom (Kreienberg 2012). Therapeutisch entscheidend ist die Entfernung des DCIS mit ausreichendem Sicherheitsabstand.

In Tabelle 2 sind die histologischen Typen der invasiven Mammakarzinome aufgeführt (im Vergleich auch die Klassifizierung der aktuell gültigen WHO-Klassifikation 2012). Im Folgenden werden jedoch nur die beiden häufigsten histologischen Typen näher erläutert.

2003

- Invasives duktales Karzinom
- Invasives lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Invasives kribriiformes Karzinom
- Medulläres Karzinom
- Muzinöses Karzinom und andere muzinreiche Tumoren
- Neuroendokrine Tumoren
- Invasives papilläres Karzinom
- Invasives mikropapilläres Karzinom
- Apokrines Karzinom
- Metaplastische Karzinome
- Lipidreiches Karzinom
- Sekretorisches Karzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom
- Glykogenreiches Klarzellkarzinom
- Azinuszell-Karzinom
- Sebazeöses Karzinom
- Inflammatorisches Karzinom

2012

- Invasives Karzinom of „no special type (NST)“
- Invasives lobuläres Karzinom
- Tubuläres Karzinom
- Kribriiformes Karzinom
- Muzinöses Karzinom
- Karzinom mit medullären Eigenschaften
- Karzinom mit apokriner Differenzierung
- Karzinom mit Siegelzellring-Differenzierung
- Invasive mikropapilläre Karzinome
- Metaplastische Karzinome
- Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften
- Sekretorisches Karzinom
- Invasives papilläres Karzinom
- Azinuszell-Karzinom
- Mucoepidermoides Karzinom
- Polymorphes Karzinom
- Onkozytäres Karzinom
- Lipidreiches Karzinom
- Glykogenreiches Klarzellkarzinom
- Sebazeöses Karzinom
- Speicheldrüsen-/ Adnex typische Tumoren

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome, aus *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, S.10 (WHO 2003)* und *WHO Classification of Tumours of the Breast, S. 8 (WHO 2012)*

Mit einem Anteil von bis zu 80 % ist das invasive duktales Karzinom (neuere Bezeichnung: invasives Karzinom of "no special type (NST)") die häufigste Form der invasiven Mammakarzinome. Laut Empfehlung der S3-Leitlinie sollte bei allen abklärungsbedürftigen Befunden, die sich im Rahmen der nichtinvasiven Diagnostik ergeben, eine histologische Sicherung mit immunhistochemischer Befundung durchgeführt werden, da dies entscheidenden Einfluss auf die Therapie hat (Kreienberg 2012).

Aufgrund verschiedener Ausprägungen stellt sich das Mammakarzinom als heterogenes Tumorbild dar. Mikroskopisch zeigt es sich durch wechselnd große Tumorzellen mit teils drüsenbildenden, teils soliden Abschnitten. Manchmal lassen sich zentrale Sklerosen und Nekrosen erkennen. Es entsteht in etwa 1/3 aller Fälle multizentrisch und ist in bis zu 80 % mit einer DCIS-Komponente assoziiert (WHO 2012). Als zweithäufigster Typ tritt das invasive lobuläre Karzinom in etwa 5-15 % aller invasiven Mammakarzinome auf und ist in mindestens 90 % mit einer lobulären In-situ-Neoplasie assoziiert. Das mikroskopische Erscheinungsbild zeichnet sich typischerweise vor allem durch die Kleinzelligkeit und das dissoziierte, infiltrierende Wachstum aus. Das typische Wachstumsmuster der Tumorzellen entspricht entweder dem sogenannten „Gänsemarschmuster“ (in einer Reihe hintereinander) oder dem „Schießscheibenmuster“ (in Kreisen um die Ausführungsgänge angeordnet) (WHO 2012).

1.6 Die Stadieneinteilung der Mammakarzinome

Die Stadieneinteilung der Mammakarzinome erfolgt nach dem TNM-System, entsprechend den Richtlinien der UICC (Union Internationale contre le Cancer, heute International Union against Cancer). Dieses sogenannte Staging ermittelt die Ausdehnung des Tumors (T), das Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Durch Zuordnung von Indexzahlen werden die einzelnen Ausbreitungsstadien genauer beschrieben. Die Größe des Tumors wird eingeteilt in pT0 (kein Anhalt für einen Primärtumor) bis maximal pT4 (Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut). Die Einteilung des Nodalstatus richtet sich nach der Anzahl der befallenen

Lymphknoten sowie der Lokalisation. Die Klassifizierung variiert von pN0 (keine regionären Lymphknotenmetastasen) bis pN3 (Metastasen in ≥ 10 axillären LK, in infraklavikulären LK oder klinisch auffällige LK entlang der A. mammaria interna). Bezüglich der Fernmetastasierung wird lediglich unterschieden zwischen dem Vorhandensein (M1) und dem Nicht-Vorhandensein (M0) von Fernmetastasen (Tabelle 3). Die ermittelte TNM-Formel erlaubt eine Aussage über die Prognose und ist von entscheidender Bedeutung für die weitere Therapie (UICC 2002). Für die vorliegende Studie wurde die zum Zeitpunkt der Befundung aktuelle TNM-Klassifikation verwendet (2002). Inzwischen existiert eine neue TNM-Klassifikation, Stand 2010, mit zum Teil geänderten Definitionen.

Stadium	Beschreibung
pT – Primärtumor	
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	In-situ-Karzinom; M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
pT1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser <ul style="list-style-type: none"> • pT1mic Mikroinvasion von 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser • pT1a größer 0,1 cm bis max. 0,5 cm im größten Durchmesser • pT1b größer 0,5 cm bis max. 1 cm im größten Durchmesser • pT1c größer 1 cm bis max. 2 cm im größten Durchmesser
pT2	Tumor größer als 2 cm bis max. 5 cm im größten Durchmesser
pT3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
pT4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut <ul style="list-style-type: none"> • pT4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) • pT4b Ödem (einschließlich "peau d'orange"), Ulzerationen oder Satellitenmetastasen der Haut • pT4c Kriterien pT4a und pT4b gemeinsam • pT4d inflammatorisches Karzinom
pN - regionäre Lymphknoten	
pNX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN1	<p>Metastasen in 1-3 axillären LK u/o in LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Befall, durch SN-Biopsie nachgewiesen, aber klinisch unauffällig</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN1mic Mikrometastase > 0,2 mm bis max. 2 mm im größten Durchmesser • pN1a Metastasen in 1-3 axillären LK • pN1b LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, durch SN-Biopsie nachgewiesen, jedoch klinisch unauffällig • pN1c Metastasen in 1-3 axillären LK und in LK entlang der A. mammaria interna mit mikroskopischen Metastasen, durch SN-Biopsie nachgewiesen, jedoch klinisch unauffällig
pN2	<p>Metastasen in 4-9 axillären LK oder klinisch auffälligen LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-Metastasen</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN2a Metastasen in 4-9 axillären LK (mind. einer > 2 mm) • pN2b Metastasen in klinisch auffälligen LK entlang der A. mammaria interna ohne axilläre LK-Metastasen
pN3	<p>Metastasen in ≥ 10 axillären LK; oder in infraklavikulären LK; oder in klinisch auffälligen LK entlang der A. mammaria interna mit ≥ 1 axillären LK-Metastasen; oder > 3 axilläre LK-Metastasen mit klinisch unauffälligen, mikroskopisch nachgewiesenen LK-Metastasen entlang der A. mammaria interna; oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären LK</p> <ul style="list-style-type: none"> • pN3a Metastasen in ≥ 10 axillären LK (mind. einer > 2 mm im größten Durchmesser) oder in infraklavikulären LK • pN3b Metastasen in klinisch auffälligem LK entlang der A. mammaria interna bei Vorliegen mind. einer axillären LK-Metastase oder Metastasen in >3 axillären LK und in LK entlang der A. mammaria interna, nachgewiesen durch SN-Dissektion, jedoch klinisch unauffällig • pN3c Metastase(n) in supraklavikulären LK
M – Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms, aus TNM Classification of Malignant Tumors (UICC 2002)

1.7 Prognosefaktoren

Für jeden Patienten ist die Prognose von entscheidender Bedeutung für den Umgang mit der Diagnose einer lebensbedrohlichen Erkrankung. Handelt es sich um seltene (oft wenig erforschte) Erkrankungen oder wurden wichtige Angaben, wie Komorbidität, Risikofaktoren, Alter etc. nicht adäquat berücksichtigt, so lässt sich keine verlässliche Prognose erheben. In vielen Fällen gelingt jedoch mit Hilfe prognostischer Faktoren und statistischer Angaben eine realistische Einschätzung des Krankheitsverlaufes. Als prognostische Faktoren versteht man Parameter, die die Prognose eines Patienten günstig oder ungünstig beeinflussen. Sie liefern eine Aussage über den klinischen Verlauf, sofern bei der Evaluierung ein exaktes und umfangreiches präoperatives Staging wie auch eine sehr genaue histopathologische Begutachtung der Resektionspräparate erfolgte (Fitzgibbons et al. 2000).

Zu den klassischen Prognosefaktoren, die heute als Grundlage zur Therapieplanung dienen, gehören:

- Tumorgröße
- Axillärer Lymphknotenstatus
- Histologisches Grading
- Histologischer Tumortyp (Fitzgibbons et al. 2000)
- Marker der proliferativen Aktivität, inklusive Mitoseindex
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (vor allem prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine hormonelle Therapie)
- HER2/neu-Amplifikation oder -Überexpression (vor allem prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Trastuzumab = Herceptin) (Harris et al. 2007)
- Resektionsstatus (Cefaro et al. 2006)

1.7.1 Tumorgröße und axillärer Lymphknotenstatus

Die Tumorgröße und -lokalisation sind als entscheidende Faktoren für die operative Therapieplanung zu werten. Die Ausbreitung eines Tumors wird sowohl von der Größe des primären Fokus als auch seines metastatischen Verhaltens bestimmt. Die Tumorgröße zeigt diesbezüglich einerseits eine positive Korrelation zur

Lymphknotenbeteiligung, wodurch sie indirekten Einfluss auf Metastasierung und Gesamtüberleben nimmt. Chadha et al. zeigten mit ihrer multivariaten Analyse, dass die Tumorgröße signifikant mit Lymphknotenmetastasen assoziiert ist. Bei Tumoren unter 1cm und fehlender Blut- und Lymphbahninvasion betrug die Wahrscheinlichkeit für Lymphknotenmetastasen nur 9 % (Chadha et al. 1994). Ebenso zeigten Arisio et al. in ihrer Studie, dass die Tumorgröße direkt mit Lymphknotenmetastasen assoziiert war, sodass mit steigender Tumorgröße auch der relative Anteil an Patienten mit befallenen Lymphknoten anstieg. Jedoch scheinen Tumorgröße und axillärer Lymphknotenstatus voneinander unabhängige, aber additive Prognoseindikatoren zu sein (Arisio et al. 2000). In einer Studie mit 24740 Mammakarzinom-Patientinnen ermittelten Carter et al., dass die Überlebenswahrscheinlichkeit unabhängig vom Lymphknotenstatus sinkt, wenn die Tumorgröße zunimmt. Umgekehrt sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit unabhängig von der Tumorgröße, wenn die Anzahl der befallenen Lymphknoten steigt. Der axilläre Lymphknotenstatus stellt einen etablierten und wichtigen Prognosefaktor dar, der als Vorhersagewert für Metastasierung und Gesamtüberleben gilt, da die axillären Lymphknoten zuerst und am häufigsten von den Tumorzellen befallen werden (Carter et al. 1989).

1.7.2 Histologisches Grading

Das Grading beschreibt den histopathologischen Differenzierungsgrad eines Karzinoms. Es macht eine Aussage darüber, wie sehr die Tumorzellen von normalem (gesundem) Gewebe abweichen. Das Grading ist ein wichtiger Prognosefaktor und hat deshalb Einfluss auf die Therapie.

Die allgemeine Einteilung ist nach der UICC wie folgt definiert (UICC 2002):

- Grad 1 (G1): gut differenzierter Tumor, hohe Übereinstimmung mit dem Ursprungsgewebe
- Grad 2 (G2): mäßig differenzierter Tumor
- Grad 3 (G3): schlecht differenzierter Tumor
- Grad 4 (G4): undifferenzierter Tumor

Die für das Mammographie-Screening zertifizierten Institute verwenden gemäß der aktuellen S3-Leitlinie einheitlich das Kombinationsgrading von Elston und Ellis (1991), welches auch das von der WHO empfohlene Standardschema für das Grading des Mammakarzinoms darstellt (Elston und Ellis 1991). Das Grading der invasiven Mammakarzinome erfolgt hier in drei Stufen (G1 - G3) und nicht wie von der UICC vorgeschlagen in vier Stufen. Nach Ermittlung der Tubulusausbildung, der Kernpolymorphie und der Mitoserate wird ein Summenscore erfasst, aus dem der Malignitätsgrad ermittelt werden kann (Tabelle 4).

Scorewert	Tubulusbildung	Kernpolymorphie	Mitoserate
1	> 75 %	Gering	≤ 10/10HPF*
2	10-75 %	Mittelgradig	11-20/10HPF
3	< 10 %	Stark	≥ 21/10HPF
	Grading	Scoresumme	Definition
	G1	3-5	gut differenziert
	G2	6-7	mäßig differenziert
	G3	8-9	schlecht differenziert
*HPF = high power field; Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße entsprechend den Kriterien für das Grading des Mammakarzinoms. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,6 mm.			

Tabelle 4: Kriterien des Gradings für das invasive Mammakarzinom (Elston und Ellis 1991)

Rakha und Mitarbeiter haben sich mit dem prognostischen Wert des Gradings im Vergleich zu Tumorgröße und Nodalstatus, also Parametern des TNM-Stagings, beschäftigt. Hierzu wurden 2219 Patientinnen mit einem operablen Mammakarzinom über einen Zeitraum von 111 Monaten beobachtet, um die Bedeutung des histologischen Gradings auf das brustkrebsspezifische Überleben und das krankheitsfreie Überleben zu analysieren. Es zeigte sich, dass der histologische Differenzierungsgrad unabhängig von den anderen Variablen eine prognostische Bedeutung sowohl für das brustkrebsspezifische als auch für das krankheitsfreie Überleben aufweist (Rakha et al. 2008). Das Outcome der Patienten mit Tumoren der Klassifizierung G2 pN1 war besser als bei Patienten mit Tumoren, die als G3 pN0

eingeteilt wurden. Ferner ließ sich bei allen Patienten jedweder Tumorgröße mit einem höheren Grading eine Verschlechterung des Outcomes feststellen. Daher empfehlen Rakha und Mitarbeiter die Behandlung sowohl nach dem Staging (TNM-System) als auch dem Differenzierungsgrad des Tumors zu richten (Rakha et al. 2008). Ein großes Problem für die Aussagekraft des Gradings ist allerdings die in vielen Studien publizierte schlechte Vergleichbarkeit und fehlende Beständigkeit, die der subjektiven Beurteilung der einzelnen Untersucher geschuldet ist (Gilchrist et al. 1985). Die Daten von Rakha und Mitarbeitern zeigten jedoch eine hohe Übereinstimmung zwischen der ursprünglichen Beurteilung der Läsionen und der im Rahmen der Studie erfolgten Begutachtung. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von standardisierten Methoden im Umgang mit den Gewebeproben und deren Fixation und Aufbereitung (Rakha et al. 2008).

1.7.3 Resektionsstatus

Der Resektionsstatus gibt an, ob der Tumor im Gesunden entfernt wurde oder sich noch verbliebenes Tumorgewebe in der Resektionskante des Operationspräparates nachweisen lässt. Damit ergänzt er die in 1.6 beschriebene TNM-Klassifikation und nimmt Einfluss auf die weitere Therapie und Prognose.

Die R-Klassifikation umfasst:

- R0 = kein Residualtumor nachweisbar
- R1 = Residualtumor mikroskopisch nachweisbar
- R2 = makroskopisch erkennbarer Residualtumor
- RX = das Vorhandensein eines Residualtumors kann nicht beurteilt werden (UICC 2002).

Als Therapiebasis für alle nicht fortgeschrittenen Mammakarzinome gilt entsprechend der aktuellen interdisziplinären Leitlinie die Tumorexstirpation mit einem tumorfreien Resektionsrand (R0) (Kreienberg 2012).

Meric und Mitarbeiter zeigten in ihrer Analyse, dass ein positiver Resektionsstatus häufiger zu einem lokalen oder systemischen Rezidiv führt und die Gesamtüberlebensrate signifikant reduziert (Meric et al. 2003). Uneinigkeit in der Literatur besteht jedoch darüber, welchen Abstand der Tumor von der Resektionskante

haben muss, um im Gesunden entfernt worden zu sein. Park und Mitarbeiter beurteilen einen Resektionsrand von > 1 mm als negativ, wohingegen andere Studien einen mikroskopischen Abstand von > 2 mm als R0 bewerten (Park et al. 2000; Freedman et al. 1999; Peterson et al. 1999).

Die Analyse von Dillon et al. ergab, dass ein Tumorrand von unter 2 mm bei brusterhaltenden Therapien mit einem hohen Rezidivrisiko einhergeht, das jedoch mit jedem weiteren tumorfreien Millimeter des Resektates stark abnimmt. Demnach empfehlen Dillon und Mitarbeiter einen Resektionsrand von mindestens 5 mm bei brusterhaltenden Operationen, um das Rezidivrisiko zu minimieren (Dillon et al. 2006). Gemäß der S3-Leitlinie aus 2012 wird bei invasiven Karzinomen ein Resektionsrand von mindestens 1 mm empfohlen. Intraduktale In-situ-Karzinome sollten mit einem Sicherheitsabstand von mind. 2 mm reseziert werden, wenn eine postoperative Bestrahlung durchgeführt wird (Kreienberg 2012).

1.8 Therapieoptionen beim Mammakarzinom

Durch den immensen medizinischen Fortschritt und das gewachsene Krankheitsverständnis der letzten Jahrzehnte hat sich die Behandlung des Mammakarzinoms drastisch verändert. Das generalisierte Therapiekonzept hat sich zu einer individualisierten Therapie mit höchstem therapeutischen und kosmetischen Anspruch gewandelt (Baum und Ravdin 2002).

Die chirurgische Intervention und Strahlentherapie bilden die lokale Komponente, Chemotherapie und Hormontherapie behandeln die Erkrankung auf systemischem Wege. Die individuelle Therapieentscheidung gründet sich vor allem auf die Ausprägung der prognostischen Parameter bzw. des Staging der Erkrankung (Baum und Ravdin 2002). Sie umfasst sowohl lokale als auch systemische Maßnahmen, da auch das primäre Mammakarzinom ohne Nachweis von Metastasen bereits als potentiell systemische Erkrankung anzusehen ist. Das primäre Therapieziel ist zunächst immer die vollständige Entfernung des Tumors, entweder durch eine brusterhaltende Therapie (BET) oder eine Mastektomie. Vor allem die Tumorgöße ist häufig der limitierende Faktor für eine komplette Resektion des Tumors (Morrow et al. 2002a). Mit zunehmender Anwendung von Mammographie und Sonographie sowie durch die

Einführung des Mammographie-Screening-Programms werden zunehmend kleine und damit prognostisch günstigere Tumoren entdeckt. Es können daher mehr Tumoren brusterhaltend operiert werden. Das Operationsziel - die vollständige Entfernung des Tumors - ist dabei unverändert, vor allem im Hinblick auf die Vermeidung eines lokalen Rezidivs oder von Fernmetastasen. Voraussetzung für eine brusterhaltende Therapie (BET) ist jedoch, dass die zu operierende Brust nicht zu klein und das Verhältnis von Tumorgröße zum Volumen der Brust günstig ist (Morrow et al. 2002a). Multizentrische und inflammatorische Tumoren sowie Patientinnen mit klinischen Kontraindikationen zur Nachbestrahlung (z.B. bei Vorliegen einer Schwangerschaft) können in der Regel nicht brusterhaltend operiert werden (Morrow et al. 2002a).

Da ein optimaler Therapieerfolg die enge Kooperation von verschiedenen Fachdisziplinen, wie Chirurgie, Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie, Onkologie und Psychologie, voraussetzt, gibt es seit 2001 nun auch für Brustkrebspatientinnen die Möglichkeit, an dem Disease-Management-Programm (DMP) teilzunehmen. Weiterhin sollte die Behandlung an sogenannten zertifizierten Brustzentren erfolgen, die über ausreichende Erfahrung und alle in die Diagnostik und Therapie eingebundenen medizinischen Fachabteilungen verfügen (Beslija et al. 2009).

2 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Auswirkungen des Mammographie-Screenings in der Prävalenzphase von invasiven und nicht invasiven Mammakarzinomen auf das Tumorstaging und operative Management zu analysieren. Hierbei werden die Daten zweier Gruppen, Screening- und Kurativgruppe, einander gegenübergestellt und auf prognostisch und therapeutisch wichtige Tumorparameter untersucht. Besondere Relevanz hat dabei die Tumorgröße, die als limitierender Faktor sowohl die Detektion des Tumors als auch die operative Therapie beeinflusst. Vor diesem Hintergrund werden folgende Fragestellungen näher beleuchtet:

- Wird durch das Mammographie-Screening ein höherer Anteil an kleinen Tumoren entdeckt?
- Ist mit steigender Tumorgröße eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasen assoziiert oder ist der Nodalstatus davon unabhängig? Wie verhalten sich diese Faktoren in den unterschiedlichen Gruppen?
- Gibt es Unterschiede im Hinblick auf das Grading und lässt dies Rückschlüsse auf eine mögliche Verschlechterung des Differenzierungsgrades des Tumors mit zunehmender unentdeckter Persistenz zu?
- Wie verhält sich der Anteil invasiver Läsionen zu nicht-invasiven Vorstufen in den beiden Gruppen?
- Inwiefern unterscheidet sich die Verteilung der durchgeführten Operationsverfahren BET vs. Mastektomie in den beiden Gruppen?

Die ermittelten Resultate sollen einen Beitrag dazu leisten, zu prüfen, inwiefern das in Deutschland praktizierte Screening einen therapeutischen und prognostischen Nutzen für die betroffenen Frauen darstellt.

3 Methoden

3.1 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit umfasst die Daten von insgesamt 652 Patientinnen, bei denen im Zeitraum von November 2007 bis Februar 2009 Brustkrebs diagnostiziert wurde und die in Marburg therapiert wurden. Die Daten entstammen dem Krankenhausinformationssystem ORBIS® des Universitätsklinikums Marburg und wurden retrospektiv erhoben. Die Erfassung der Patientinnen der Screening-Gruppe erfolgte zum Teil anhand einer von Frau Dr. Bock zur Verfügung gestellten Liste aller in diesem Zeitraum im Mammographie-Screening-Zentrum Marburg (dem Referenzzentrum Südwest) untersuchten Frauen sowie aus dem Krankenhausinformationssystem ORBIS®.

3.1.1 Patientenkollektiv

In die Datenerhebung gingen alle Patientinnen ein, die im oben angegebenen Zeitraum im Marburger Klinikum an einem invasiven Karzinom oder einer In-situ-Läsion der Brustdrüse operiert wurden. Bei Patientinnen, die sowohl eine invasive als auch eine In-situ-Läsion aufwiesen, wurde nur die invasive Komponente erfasst. Des Weiteren wurden Patientinnen in die Analyse aufgenommen, bei denen eine Multifokalität nachzuweisen war. Der Einschluss in die Datenerhebung war unabhängig vom gewählten Operationsverfahren, das heißt brusterhaltender Therapie bzw. Tumorektomie oder Mastektomie. Patientinnen, deren Karzinom als Rezidiv erfasst wurde, sowie Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie fanden keine Aufnahme in die Studie. Ebenfalls nicht herangezogen wurden die Daten der Patientinnen, die zwar in der Universitätsklinik Marburg eine perkutane Biopsie mit dem Hinweis auf ein Mammakarzinom erhielten, jedoch andernorts operiert wurden. Insgesamt wurden die Daten von 652 Patientinnen in die vorliegende Arbeit aufgenommen.

3.2 Histologischer Befund

Die Biopsie- oder Operationspräparate von Mammaläsionen wurden am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Marburg histologisch nach den Standards von WHO und UICC befundet. Als Datenquelle für diese Analyse diente der Histologiebericht, der die Befunde hinsichtlich der in der Untersuchung analysierten Parameter (s. S.16) zusammenfasst.

3.2.1 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Bearbeitung des Mammagewebes

In die Dokumentation gehen einerseits die Art der Gewebeprobe und andererseits die für den Befund entscheidenden pathologischen Veränderungen ein. Der histologische Befund liefert im Falle einer Malignität im Wesentlichen Informationen über folgende Parameter:

- Tumorgröße in cm
- Ausdehnung eines assoziierten intraduktalen Karzinoms/DCIS sowie die Lokalisation und Klassifikation von etwaig vorhandenem Mikrokalk
- Histologischer Tumortyp und Tumorigradung
- Bei Multifokalität/Multizentrität die Zahl der Herde und den Abstand der Herde zueinander
- Resektionsstatus: Mindestabstand des Tumors zum Resektionsrand in mm mit Lokalisationsangabe
- pTNM-Klassifikation unter Einbeziehung weiterer Gewebeprobe
- Peritumorale Lymph- und Blutgefäßinvasion
- Hormonrezeptorstatus und Her2/neu-Rezeptorstatus

3.2.2 Dokumentation der makroskopischen und mikroskopischen Bearbeitung des Lymphknotengewebes

Ergibt die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie keinen Nachweis von malignen Tumorzellen, so ist davon auszugehen, dass der Tumor lokal begrenzt ist und noch keine Ausbreitung in die Lymphknoten stattgefunden hat. Das umliegende Gewebe mit weiteren axillären Lymphknoten muss daher nicht weiter untersucht werden.

Im Falle einer positiven Sentinel-Lymphknoten-Biopsie ist eine weitere Abklärung der Tumorausbreitung angezeigt. Um den Lymphknotenstatus genau erheben zu können, müssen die Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten in Relation zur Gesamtzahl und eine etwaige perinodale Tumordinfiltration bestimmt werden. Demgemäß erfolgt die Präparation und gründliche Untersuchung des axillären Fettgewebes auf Lymphknoten, die anschließend histologisch untersucht werden. Die mikroskopische Untersuchung liefert genaue Kenntnisse über die Ausdehnung der nodalen und extranodalen metastatischen Infiltrationen. Mit Hilfe dieser histologischen Informationen wird das TNM-Stadium aktualisiert bzw. vervollständigt.

3.3 Untersuchte Variablen

3.3.1 Ermittelte Daten

Allgemeine Patientendaten

Zunächst erfolgte die Erfassung der Patientenidentifikationsnummer (PID-Nummer), um sowohl eine Rückverfolgung als auch den Datenschutz zu gewährleisten. Anschließend wurde, um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Operation des Mammakarzinoms in Jahren erfasst, damit die Patientinnen, die dem Alter der im Screening diagnostizierten Frauen entsprechen, herausgefiltert werden konnten. Es ergaben sich dadurch im Datensatz der Kurativgruppe drei Gruppen: Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung jünger waren als 50 Jahre, Patientinnen, die zwischen 50 und 69 Jahren alt waren und Patientinnen, die älter waren als 69 Jahre.

Tumorassoziierte Faktoren

Um ein möglichst umfassendes Bild des Tumors zu bekommen, wurde der histologische Tumortyp und der Differenzierungsgrad des entsprechenden invasiven Mammakarzinoms oder des In-situ-Karzinoms erfasst. Weiterhin wurde die Tumorgöße (im größten Durchmesser) in cm, die betroffene Brustseite und die Gesamtanzahl der diagnostizierten Herde dokumentiert. Einen weiteren wichtigen Aspekt stellte das TNM-Stadium dar, wobei im Gegensatz zum Tumor- und Nodalstatus des Öfteren keine Aussage zum Vorhandensein von Fernmetastasen gemacht werden konnte. Multifokale Tumoren wurden gesondert betrachtet, weswegen die TNM-Stadien in die Kategorien pTNM (postoperative histopathologische Klassifikation, solitärer Tumor) und mpTNM (postoperative histopathologische Klassifikation, multifokaler Tumor) eingeteilt wurden.

Die Tumorstadien wurden wie folgt erfasst:

- pTis
- pT1a, b (pT1mic, pT1a, pT1b)
- pT1c
- pT2
- pT3
- pT4 (pT4a, pT4b)

Auch der primäre Resektionsstatus (Resektionskante R0 = tumorfrei / R1 = von Tumorzellen befallen) sowie der Differenzierungsgrad (Grading) des Tumors wurden erfasst. Ebenfalls wurde das Operationsverfahren ermittelt. Hierbei war nicht das primäre Verfahren entscheidend, sondern das endgültige. Folgte beispielsweise auf eine Brust erhaltende Therapie eine Mastektomie der betroffenen Seite, so wurde nur letztere erfasst.

3.3.2 Analyisierte Daten

Anschließend wurde eine Auswahl derjenigen Faktoren getroffen, die zwischen den beiden Gruppen verglichen werden sollten. Dabei wurden folgende Einflussvariablen deskriptiv und auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen untersucht:

- Tumorgröße
- Operatives Verfahren (BET vs. Mastektomie)
- Grading
- Invasivität des Tumors (In-situ-Karzinom vs. invasives Karzinom)
- Multifokalität
- Lymphknotenstatus
- Resektionsstatus

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden tabellarisch erfasst und im Anschluss mittels Excel (Firma *Microsoft*) und der Computersoftware SPSS Statistics 18.0 (*Statistical Product and Service Solution, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*) der Firma IBM ausgewertet. Die in 3.3.2 genannten Faktoren wurden in Mehrfelder-Tafeln einander gegenübergestellt. Im Rahmen der Daten-Auswertung kamen zunächst deskriptive Verfahren zum Einsatz. Häufigkeitsverteilungen wurden ausgezählt und graphisch dargestellt. Bei der Analyse der Tumorgröße und des Differenzierungsgrades wurde die Korrelation gegenüber Nodalstatus bzw. Alter mittels dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft. Im zweiten Teil der Auswertungen wurden die beiden Gruppen miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hinsichtlich der tumorassoziierten Faktoren untersucht. Bei Gruppenvergleichen wird im Allgemeinen zunächst davon ausgegangen, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht (Nullhypothese). Als Fehler 1. Art (p-Wert) wird die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, eine richtige Nullhypothese („Gruppen unterscheiden sich nicht“) abzulehnen und sich für die

Alternativhypothese zu entscheiden („Gruppen unterscheiden sich“). Soll nur ein geringer Fehler beim Ablehnen einer wahren Nullhypothese gemacht werden, muss der Fehler 1. Art möglichst klein sein. In dieser Arbeit wurde mit einem Signifikanzniveau von 5 % getestet, das heißt in allen Testentscheidungen mit p-Werten $\leq 0,05$ wurde die Nullhypothese abgelehnt und die Gruppen als signifikant unterschiedlich bezeichnet. Dazu erfolgte eine univariate Analyse unter Verwendung des Vierfelder-, respektive Mehrfelder- χ^2 -Tests. Die statistische Beratung wurde von Prof. Dr. Konstantin Strauch sowie Sebastian Irle aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg übernommen. Die Datenerhebung erfolgte unter strenger Beachtung des Datenschutzes.

3.5 Methodische Kritikpunkte dieser Arbeit

Da die Datenerhebung dieser Arbeit retrospektiv erfolgte, konnte keine Randomisierung durchgeführt werden. So wäre es denkbar, dass sich in der Screeninggruppe deutlich mehr Frauen befanden, die weniger Risikofaktoren aufwiesen als die Patientinnen der Kurativgruppe. Diese Vermutung stützt sich darauf, dass Frauen, die an einem freiwilligen Brustkrebs-Screening teilnehmen, insgesamt auch gesundheitsbewusster leben als Frauen, die der Einladung zum Mammographie-Screening nicht gefolgt sind. Ebenso wäre der umgekehrte Fall denkbar, in dem Frauen, die etwa familiär durch andere Tumorerkrankungen vorbelastet sind, eher an einer Screeninguntersuchung teilnehmen als andere.

Weiterhin kann eine Screeninggruppe, die nur Frauen einer definierten Altersspanne enthält, lediglich begrenzt mit einem Kollektiv verglichen werden, dem Frauen jeglichen Alters angehören. Dies ist dadurch bedingt, dass das Alter selbst als ein eigener Risikofaktor angesehen werden muss. Zudem beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung, welche Auswirkungen das Mammographie-Screening als ein Krebsvorsorgeprogramm, das sich auf die Altersgruppe mit den höchsten Mammakarzinomraten bezieht, auf Staging und Management hat. Deswegen ist ein valider Vergleich nur zwischen zwei Gruppen der gleichen Altersstufe möglich. Aus diesem Grund wurden die Daten der Kurativgruppe selektiert und eine dem Screening altersentsprechende Untergruppe definiert („altersangepasste Kurativ-Untergruppe“), die eine bessere Vergleichbarkeit schafft.

Das gesamte Patientenkollektiv stellte sich jedoch als sehr wirklichkeitsnah dar, da der vorliegenden Analyse ein nicht-selektionierter Querschnitt zugrunde lag. Auch das große Einzugsgebiet des Marburger Klinikums sowie der Mammographie Einheit Südwest sprechen dafür, dass die erhobenen Daten sich auf einen repräsentativen Querschnitt beziehen und auf die Allgemeinheit übertragen werden können.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs

Die vorliegende Analyse umfasst die Daten von insgesamt 652 Patientinnen, die im Zeitraum von November 2007 bis Februar 2009 aufgrund eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Marburg operiert wurden. Eingeschlossen in dieses Kollektiv sind auch Patientinnen mit der Diagnosestellung eines In-situ-Karzinoms oder eines bereits metastasierten Tumors. Ein Auszug der Ergebnisse wurde auf der 29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Düsseldorf im Juni 2009 von Herrn Prof. Dr. Barth im Rahmen eines Vortrags mit dem Titel „Einfluss des Mammographie-Screenings auf Tumorstaging und Management aus der Sicht des Pathologen“ vorgestellt.

Die Charakteristika des Patientenkollektivs und des Tumorkollektivs werden im Hinblick auf die Häufigkeit und Verteilung der jeweiligen Parameter dargestellt. Fehlende Angaben werden nicht gesondert aufgeführt.

Alle Daten der beiden Gruppen wurden zunächst ungefiltert tabellarisch dargestellt (Tabelle 5, 6 und 7).

Charakteristika der Patienten	Anzahl n gesamt = 652	Prozent (%)
<u>Kurativgruppe</u>		
Anzahl n = 444		
Alter gesamt		
Median (Min-Max)	60 (23-90)	
Seite		
Links	163	36,7
Rechts	151	34,0
Histologischer Typ		
Duktal	339	76,4
Lobulär	88	19,8
Sonstige	47	10,6
<u>Screeninggruppe</u>		
Anzahl n = 208		
Alter		
Median (Min-Max)	60 (50-69)	
Seite		
Links	95	45,7
Rechts	82	39,5
Histologischer Typ		
Duktal	176	84,6
Lobulär	25	12,0
Sonstige	5	2,4

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Gruppen

Charakteristika der Tumoren	Anzahl n	Prozent (%)
Kurativgruppe	n = 444	
Invasivität		
In-situ-Karzinom	9	2,0
Invasives Karzinom	435	98,0
Fokalität		
solitär	367	82,7
multifokal	77	17,3
Grading		
G1	72	16,2
G2	304	68,5
G3	68	15,3
Resektionsstatus		
R0	364	84,3
R1	68	15,7
Operationsverfahren		
BET	305	68,7
Mastektomie	139	31,3

Tabelle 6: Darstellung der untersuchten Tumorparameter in der Kurativgruppe

Screeninggruppe	Anzahl n = 208	Prozent (%)
Invasivität		
In-situ-Karzinom	37	17,8
Invasives Karzinom	171	82,2
Fokalität der invasiven Karzinome		
solitär	188	90,4
multifokal	20	9,6
Grading der invasiven Karzinome		
G1	43	20,7
G2	115	55,3
G3	13	6,3
Resektionsstatus		
R1	23	13,1
R0	152	86,9
Operationsverfahren		
BET	191	91,8
Mastektomie	17	8,2

Tabelle 7: Darstellung der untersuchten Tumorparameter in der Screeninggruppe

Anschließend wurden aus der Kurativgruppe die Daten der 50- bis 69-Jährigen herausgefiltert, um eine bessere Vergleichbarkeit zur Screeninggruppe herzustellen (Tabelle 8).

Charakteristika der Patienten	Anzahl n gesamt = 652	Prozent (%)
<u>Kurativgruppe</u>		
Anzahl n = 444		
Alter selektiert		
< 50 Jahre	115	25,9
50–69 Jahre	201	45,3
> 69 Jahre	128	28,8
<u>Screeninggruppe</u>		
Anzahl n = 208		

Tabelle 8: Einteilung in Altersgruppen

Die Gruppe der 50- bis 69-Jährigen bildet die altersangepasste Kurativ-Untergruppe und entspricht damit der Altersverteilung des Patientenkollektivs des Screening-Programms. Für diese Untergruppe wurden die Parameter nochmals gesondert untersucht (Tabelle 9).

Charakteristika der Tumoren	Anzahl n	Prozent (%)
Altersangepasste Kurativ-Untergruppe (50- bis 69-Jährige)	n = 201	
Fokalität der invasiven Karzinome		
solitär	169	84,1
multifokal	32	15,9
Resektionsstatus		
R1	31	15,9
R0	164	84,1
Operationsverfahren		
BET	158	78,6
Mastektomie	43	21,4

Tabelle 9: Darstellung der untersuchten Tumorparameter in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe

Weiterhin wurde der komplette Datensatz nach unifokalen und multifokalen Tumoren selektiert. Die Daten konnten so für jede untersuchte Variable entweder für die unifokalen oder die multifokalen Tumoren getrennt betrachtet werden.

Im folgenden Kapitel soll untersucht werden, ob und inwiefern sich die oben aufgeführten Charakteristika in den Gruppen unterscheiden. Die altersangepasste Kurativ-Untergruppe fungiert hierbei als Kontrollgruppe und soll einem möglichen systematischen Fehler aufgrund des bestehenden Altersunterschiedes der Screening- und Kurativgruppe entgegen wirken.

4.2 Analyse der Einflussgrößen

4.2.1 Invasivität

Die beiden folgenden Diagramme zeigen die Verteilung von invasiven und DCIS-Läsionen in der Kurativgruppe (Abb. 1) und in der Screeninggruppe (Abb. 2) bei unifokalen Tumoren.

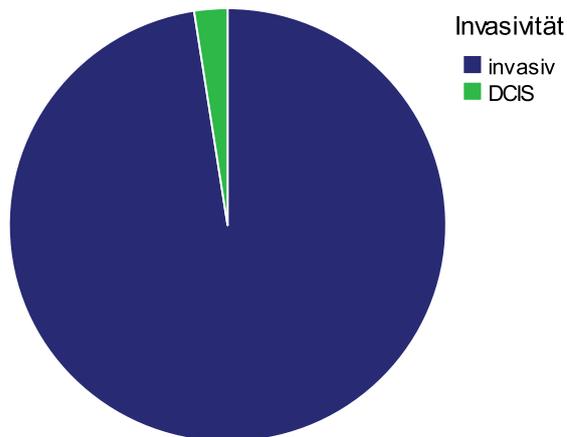


Abbildung 1: Gesamtverteilung der Tumoren bezüglich ihrer Invasivität in der Kurativgruppe bei unifokalen Tumoren

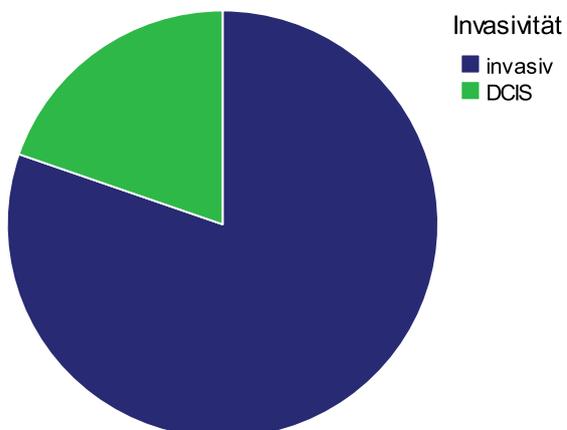


Abbildung 2: Gesamtverteilung der Tumoren bezüglich ihrer Invasivität in der Screeninggruppe bei unifokalen Tumoren

Von den 367 unifokalen Tumoren der Kurativgruppe sind 9 In-situ- und 358 invasive Karzinome. Damit beträgt der Anteil von In-situ-Karzinomen in der Kurativgruppe 2,5 %. In der Screeninggruppe verteilen sich auf die 188 unifokalen Tumoren 37 In-situ- und 151 invasive Karzinome. Dies entspricht einem DCIS-Anteil von 19,7 % (Tabelle 10). Um den Unterschied bezüglich des DCIS-Anteils zwischen den beiden Gruppen auf Signifikanz zu überprüfen, wurde der χ^2 -Test angewandt. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,000$).

Invasivität	DCIS	Invasive Karzinome	Gesamtanzahl
Kurativgruppe	9 (2,5 %)	358 (97,5 %)	367
Screeninggruppe	37 (19,7 %)	151 (80,3 %)	188
Gesamt	46	509	555

Tabelle 10: Verteilung zwischen In-situ- und invasiven Karzinomen in Kurativ- und Screeninggruppe (unifokale Tumoren)

4.2.2 Multifokalität der invasiven Karzinome

Die Anzahl von multifokalen Tumoren beträgt in der Kurativgruppe 77 von insgesamt 444 Tumoren und entspricht damit einem Anteil von 17,3 %. Demnach nehmen die 367 unifokalen Tumoren einen Anteil von 82,7 % ein. In der Screeninggruppe verteilen sich auf die insgesamt 208 Tumoren 20 multifokale und 188 unifokale Läsionen. Der Anteil der multifokalen Tumoren beträgt somit 9,6 % (Tabelle 11). Im χ^2 -Test zeigte sich bezogen auf den Anteil an multifokalen Tumoren ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,01$). Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf die in 4.2.7 aufgeführten Resultate hinsichtlich des Operationsverfahrens von besonderer Relevanz.

Fokalität	Multifokale Tumoren	Unifokale Tumoren	Gesamtanzahl
Kurativgruppe	77 (17,3 %)	367 (82,7 %)	444
Screeninggruppe	20 (9,6 %)	188 (90,4 %)	208
Gesamt	97	555	652

Tabelle 11: Verteilung der multifokalen Tumoren in Kurativ- und Screeninggruppe

Im Folgenden werden vorzugsweise die unifokalen Tumoren untersucht.

4.2.3 Grading

Bei der Analyse der unifokalen Tumoren bezüglich des Gradings zeigt sich bei beiden Gruppen eine deutliche Tendenz zu einem mäßigen Differenzierungsgrad. Etwa zwei Drittel der Tumoren wurden bei beiden Gruppen als G2-Tumoren klassifiziert.

Bezogen auf die prognostisch günstigen G1-Tumoren stellt sich in der Kurativgruppe mit 63 von insgesamt 358 invasiven Tumoren ein Anteil von 17,6 % dar. In der Screeninggruppe sind es mit 43 von 151 invasiven Tumoren 28,5 % (Tabelle 12). Der χ^2 -Test zeigt hinsichtlich des Anteils der G1-Tumoren im Vergleich der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied ($p = 0,01$).

Grading	G1	G2	G3
Kurativgruppe	63 (17,6 %)	240 (67 %)	55 (15,4 %)
Screeninggruppe	43 (28,5 %)	98 (64,9 %)	10 (6,6 %)
Gesamt	106	338	65

Tabelle 12: Verteilung des Differenzierungsgrades der unifokalen invasiven Karzinome in der Kurativgruppe und der Screeninggruppe

Anschließend wird mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientin und dem Differenzierungsgrad des Tumors besteht. Die Verteilung der unterschiedlich differenzierten Tumoren auf die jeweilige Altersgruppe veranschaulicht Abbildung 3.

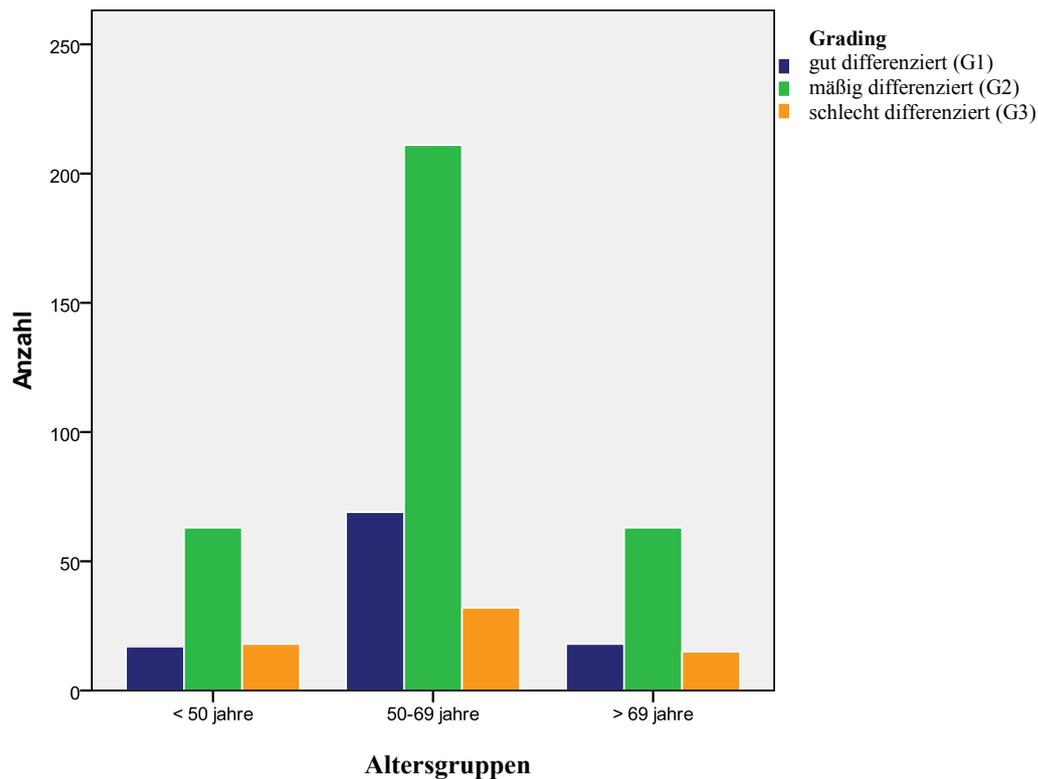


Abbildung 3: Verteilung des Differenzierungsgrades der Tumoren auf die Altersgruppen (unifokale Tumoren, Kurativ- und Screeninggruppe)

Die Analyse der Korrelation nach Spearman zeigt keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Differenzierungsgrad des Tumors (Korrelationskoeffizient = -0,02).

4.2.4 pT-Stadium der invasiven Karzinome

Zunächst werden die unifokalen Tumoren der gesamten Kurativgruppe betrachtet. Hier gehörten 24 % (entsprechend 86 Tumoren) aller invasiven Karzinome den Stadien pT1mic, pT1a oder pT1b an. Das davon separat betrachtete Stadium pT1c war mit 37,7 % (entsprechend 135 Malignomen) am häufigsten vertreten. Das Stadium pT2 nahm einen Anteil von 28,5 % (102 Tumoren) ein. Auf das Stadium pT3 entfielen 4,5 % (16 Malignome), das Stadium pT4 wurde 13 mal diagnostiziert (3,6 %). In sechs Fällen wurde keine Angabe gemacht.

Die Anteile der altersangepassten Kurativ-Untergruppe wichen von diesen Ergebnissen ab (Tabelle 13). Es wurde in einem Fall keine Angabe zum pT-Stadium gemacht.

pT-Stadium	pT1mic,1a,1b (%)	pT1c (%)	pT2 (%)	pT3 (%)	pT4 (%)
Kurativgruppe	86 (24 %)	135 (37,7 %)	102 (28,5 %)	16 (4,5 %)	13 (3,6 %)
Altersangepasste Kurativ-Untergruppe	51 (30,9 %)	68 (41,2 %)	39 (23,6 %)	6 (3,6 %)	1 (0,01 %)
Screeninggruppe	69 (45,7 %)	60 (39,7 %)	20 (13,2 %)	2 (1,3 %)	0 (0 %)

Tabelle 13: Verteilung der Tumorstadien in der Kurativgruppe, der altersangepassten Kurativ-Untergruppe und der Screeninggruppe (unifokale Tumoren)

Vor allem aber bei der Anzahl der sehr großen Tumoren (Stadium pT4) gab es deutlich weniger Fälle als in der gesamten Kurativgruppe. Im Hinblick auf die Screeninggruppe stellte sich der Anteil an kleinen Tumoren (pT1mic, 1a, 1b) als deutlich größer verglichen mit der Kurativgruppe dar. Hier fanden sich 69 Tumoren im Stadium pT1mic, pT1a und pT1b (45,7 %), 60 Tumoren (39,7 %) waren im Stadium pT1c diagnostiziert. Das pT2-Stadium nahm mit 20 Tumoren (13,2 %) den drittgrößten Anteil ein, wohingegen nur 2 Tumoren dem pT3 Stadium und kein Tumor dem pT4-Stadium zuzuweisen waren. So ergab sich insgesamt in der Screeninggruppe ein Anteil an unifokalen invasiven Tumoren des Stadiums pT1 von 85,4 %.

Im χ^2 -Test wurde der Anteil an kleinen Tumoren (< pT2) zwischen der Kurativgruppe und der Screeninggruppe auf signifikante Unterschiede untersucht, die durch den Test bestätigt wurden ($p = 0,000$). Auch im Vergleich der altersangepassten Kurativ-Untergruppe mit der Screeninggruppe waren die Unterschiede signifikant ($p = 0,01$).

Anschließend wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman in der Kurativgruppe untersucht, ob zwischen der Tumorgöße und dem Differenzierungsgrad des Tumors ein Zusammenhang besteht.

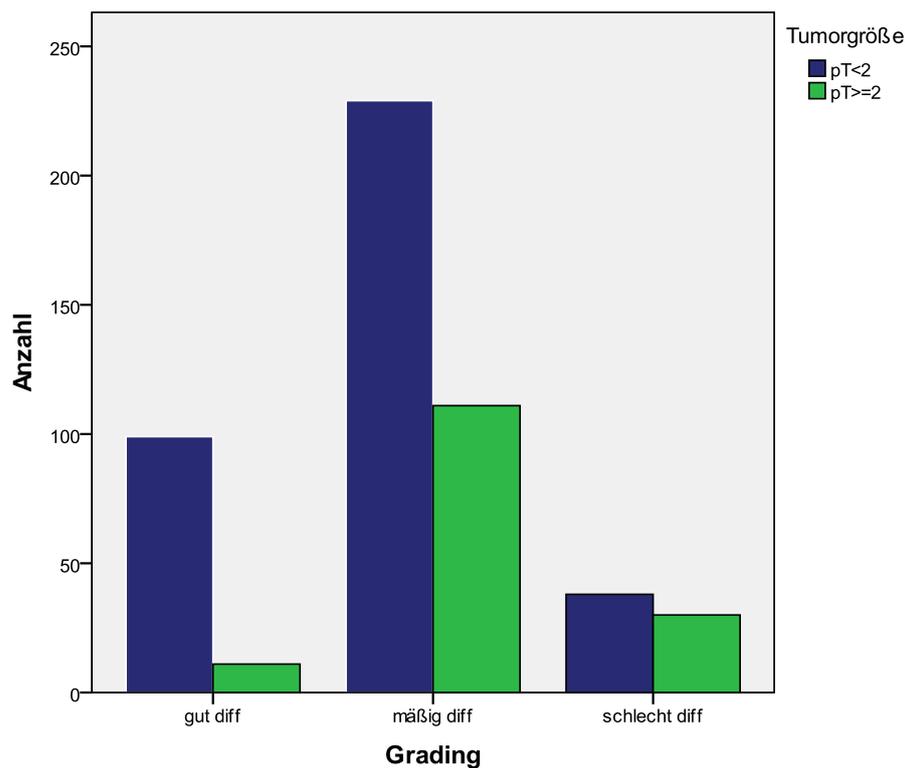


Abbildung 4: Gegenüberstellung von Grading und Tumorgröße in der Kurativgruppe (uni- und multifokale Tumoren)

Gemäß Abb. 4 ist ein guter Differenzierungsgrad häufiger bei kleinen Tumoren zu finden, wohingegen große Tumoren einen höheren Anteil schlecht differenzierter Läsionen aufweisen.

Die Analyse ergibt einen geringgradigen Zusammenhang der untersuchten Variablen (Korrelationskoeffizient = 0,293). Auf eine entsprechende Analyse der Screeninggruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahl der großen Tumoren verzichtet.

4.2.5 Lymphknotenstatus

Bei der Betrachtung des Lymphknotenstatus wird im Folgenden nur zwischen nicht befallenen (pN0) und befallenen Lymphknoten (pN+) unterschieden. Die Gesamtverteilung des Lymphknotenstatus in der Kurativ- und der Screeninggruppe ist in den Tabellen 14 und 15 dargestellt. Hierbei sind alle erfassten Tumoren, also auch In-situ-Läsionen und multifokale Tumoren, enthalten. Da im weiter unten Folgenden nur

die invasiven Karzinome betrachtet werden, sind zur besseren Übersichtlichkeit ebenfalls die Summen der invasiven Karzinome am Ende der Tabelle aufgeführt.

Kurativgruppe	pN0	pN+	keine Angabe	Summe
pT is	6	0	3	9
pT 1 mic	8	3	0	11
pT 1a	11	4	3	18
pT 1b	64	9	3	76
pT 1c	117	39	8	164
pT 2	63	61	7	131
pT 3	4	14	3	21
pT 4a	0	2	0	2
pT 4b	3	6	3	12
Summe	276	138	30	444
Summe invasive Karzinome	270	138	27	435

Tabelle 14: Gegenüberstellung der Gesamtverteilung von Nodalstatus und Tumorgroße in der Kurativgruppe (uni- und multifokale Tumoren)

Screeninggruppe	pN0	pN+	keine Angabe	Summe
pT is	2	0	35	37
pT 1 mic	1	0	0	1
pT 1a	19	2	1	22
pT 1b	47	6	0	53
pT 1c	47	21	1	69
pT 2	13	10	0	23
pT 3	1	2	0	3
pT 4a	0	0	0	0
pT 4b	0	0	0	0
Summe	130	41	37	208
Summe invasive Karzinome	128	41	2	171

Tabelle 15: Gegenüberstellung der Gesamtverteilung von Nodalstatus und Tumorgroße in der Screeninggruppe (uni- und multifokale Tumoren)

Wie Tab. 14 zeigt, wurden 276 pN0-Fälle und 138 pN+-Fälle in der Kurativgruppe erfasst. In 30 Fällen blieb der Lymphknotenstatus unbekannt (pNX), da bei diesen keine Lymphonodektomie durchgeführt wurde. Im Vergleich dazu fanden sich in der Screeninggruppe gemäß Tab. 15 insgesamt 130 Tumoren ohne befallene Lymphknoten, bei 41 Fällen war der Lymphknotenstatus positiv. In 37 Fällen wurde keine Angabe gemacht, dies betrifft fast ausschließlich die In-situ-Läsionen. Die Analyse dieser Daten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Lymphknotenstatus ($p = 0,026$).

Betrachtet man nur die invasiven Läsionen (uni- und multifokal) ohne Berücksichtigung der pNX-Fälle, so ergibt sich in der Kurativgruppe ein pN0-Anteil von 66,2 %. Die Screeninggruppe hingegen wies mit 75,7 % einen deutlich höheren Anteil von Fällen mit tumorfreien Lymphknoten auf. In der Analyse der beiden Gruppen hinsichtlich eines negativen Lymphknotenstatus (pN0) konnte der Unterschied zwischen den beiden Gruppen als signifikant bestätigt werden ($p = 0,024$).

In der folgenden Betrachtung wurde die Verteilung nur der unifokalen, invasiven Tumoren herangezogen (Tabelle 16). Hierbei fanden sich in der Kurativgruppe ohne Berücksichtigung der pNX-Fälle insgesamt 230 pN0-Fälle (67,8 %) und 109 pN+-Fälle (32,2 %). In 19 Fällen blieb der Lymphknotenstatus unbekannt. In der Screeninggruppe waren bei 115 Fällen der unifokalen, invasiven Tumoren keine Lymphknoten befallen. Dies entspricht einem Anteil von 77,2 %. Folglich war zu 22,8 % der Lymphknotenstatus positiv (34 Fälle), in zwei Fällen blieb er unbekannt. Hinsichtlich eines negativen Lymphknotenstatus (pN0) der ausschließlich unifokalen, invasiven Tumoren ergab der Vergleich zwischen der Kurativ- und der Screeninggruppe ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p = 0,037$).

Zusätzlich wurde untersucht, wie sich in den beiden Gruppen der Nodalstatus bei kleinen, unifokalen Tumoren ($pT < 2$) verhält. Den Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Nodalstatus bei kleinen Tumoren zeigt die Abbildung 5. Hierbei wurden nur die invasiven Tumoren berücksichtigt.

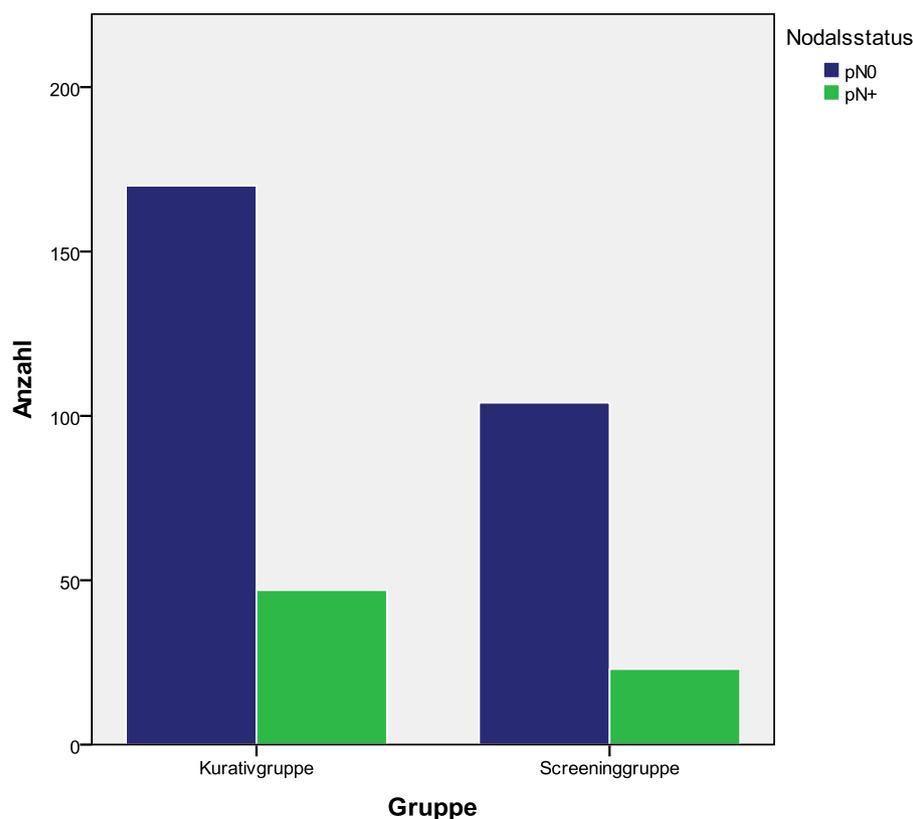


Abbildung 5: Gegenüberstellung von Nodalstatus bei kleinen invasiven unifokalen Tumoren ($< pT2$) in Screening- und Kurativgruppe (ohne Berücksichtigung der pNX-Fälle)

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Nodalstatus bei kleinen, invasiven, unifokalen Tumoren ($< pT2$) feststellen ($p = 0,715$).

Die Verteilung des Nodalstatus für unifokale invasive Tumoren in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe wich nur gering von den Daten der Kurativgruppe ab ($pN0$ 69,4 %; $pN+$ 30,6 %; ohne Berücksichtigung der pNX -Fälle). In der entsprechenden Analyse (negativer Nodalstatus in der Screeninggruppe im Vergleich zur altersangepassten Kurativ-Untergruppe bei unifokalen Tumoren) konnte trotz eines deutlichen Trendes keine statistische Signifikanz erreicht werden ($p = 0,122$).

Nodalstatus	pN0	pN+	pNX	Gesamtanzahl
Kurativgruppe	230 (67,8 %)	109 (32,2 %)	19	358
Altersangepasste Kurativ-Untergruppe	111 (69,4 %)	49 (30,6 %)	5	165
Screeninggruppe	115 (77,2 %)	34 (22,8 %)	2	151

Tabelle 16: Verteilung des Nodalstatus der invasiven Tumoren nach $pN0$ (nicht befallene LK), $pN+$ (befallene LK) und pNX (keine Angabe) in Kurativgruppe, altersangepasster Kurativ-Untergruppe und Screeninggruppe (unifokale Tumoren)

Auch die Berechnung des Nodalstatus bezogen auf uni- und multifokale Tumoren in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe und der Screeninggruppe ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,064$).

4.2.6 Resektionsstatus

Die Verteilung des Resektionsstatus bei unifokalen Tumoren ergab in der gesamten Kurativgruppe 311 R0- und 46 R1-Resektionen, wobei in zehn Fällen keine Angabe zum Resektionsstatus gemacht wurde. Der Vergleich hinsichtlich des Resektionsstatus zwischen der altersangepassten Kurativ-Untergruppe und der Screeninggruppe ist in Abbildung 6 dargestellt.

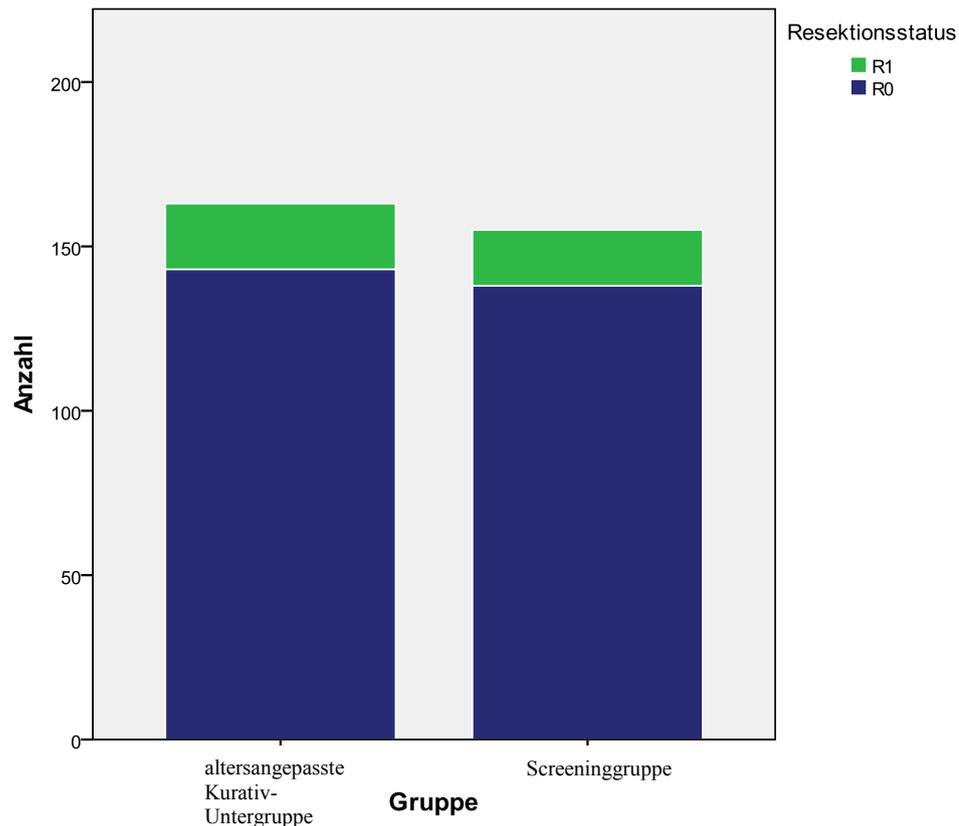


Abbildung 6: Verteilung des Resektionsstatus bei unifokalen Tumoren zwischen altersangepasster Kurativ-Untergruppe und Screeninggruppe

Es ergaben sich in der Screeninggruppe 138 R0- und 17 R1-Resektionen, in 33 Fällen wurde keine Angabe gemacht. In der altersangepassten Kurativ-Untergruppe fanden sich 143 R0- und 20 R1-Resektionen. Hier wurde in sechs Fällen keine Angabe zum Resektionsstatus getroffen. Die Abbildung deutet bereits auf einen sehr geringen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hin, der sich im χ^2 -Test als nicht signifikant bestätigte ($p = 0,832$).

4.2.7 Operationsverfahren

Die in dieser Arbeit erfassten Mammaläsionen wurden entweder durch eine brusterhaltende Tumorektomie oder eine Mastektomie operativ therapiert. Tabelle 17 zeigt die Verteilungen in den Gruppen bezogen auf die unifokalen Tumoren:

Operationsverfahren	BET	Mastektomie	Gesamtanzahl
Kurativgruppe	275 (74,9 %)	92 (25,1 %)	367
Altersangepasste Kurativ- Untergruppe	142 (84 %)	27 (16 %)	169
Screeninggruppe	180 (95,7 %)	8 (4,3 %)	188

Tabelle 17: Verteilung der Operationsverfahren BET und Mastektomie in der Kurativgruppe, altersangepassten Kurativ-Untergruppe und Screeninggruppe (unifokale Tumoren)

Die Screeninggruppe weist mit einem Anteil von 4,3 % deutlich weniger Mastektomien auf als die altersangepasste Kurativ-Untergruppe und die Kurativgruppe. Dieser wichtige Aspekt wird im Diskussionsteil unter 5.1. noch einmal näher beleuchtet.

Der χ^2 -Test zeigt einen signifikanten Unterschied bei der Verteilung der Operationsverfahren bezogen auf die Mastektomien zwischen der Kurativgruppe und der Screeninggruppe ($p = 0,000$). Auch der Vergleich altersangepasste Kurativ-Untergruppe vs. Screeninggruppe zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$).

Da das Operationsverfahren maßgeblich von der Tumorausbreitung bestimmt wird, wurde anschließend in den drei Gruppen der Anteil an Mastektomien zwischen uni- und multifokalen Tumoren verglichen (Tabellen 18, 19 und 20).

Operationsverfahren	BET	Mastektomie	Gesamtanzahl
Kurativgruppe unifokal	275	92	367
Kurativgruppe multifokal	30	47	77
Gesamt	305	139	444

Tabelle 18: Verteilung der Operationsverfahren auf uni- und multifokale Tumoren in der Kurativgruppe

Operationsverfahren	BET	Mastektomie	Gesamtanzahl
Altersangepasste Kurativ- Untergruppe unifokal	142	27	169
Altersangepasste Kurativ- Untergruppe multifokal	16	16	32
Gesamt	158	43	201

Tabelle 19: Verteilung der Operationsverfahren auf uni- und multifokale Tumoren in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe

Operationsverfahren	BET	Mastektomie	Gesamtanzahl
Screeninggruppe unifokal	180	8	188
Screeninggruppe multifokal	11	9	20
Gesamt	191	17	208

Tabelle 20: Verteilung der Operationsverfahren auf uni- und multifokale Tumoren in der Screeninggruppe

Das Verhältnis von Mastektomien zu BET in der Screeninggruppe (Abb. 7) und der altersangepassten Kurativ-Untergruppe (Abb. 8) bezogen auf die Fokalität verdeutlichen nachstehende Diagramme.

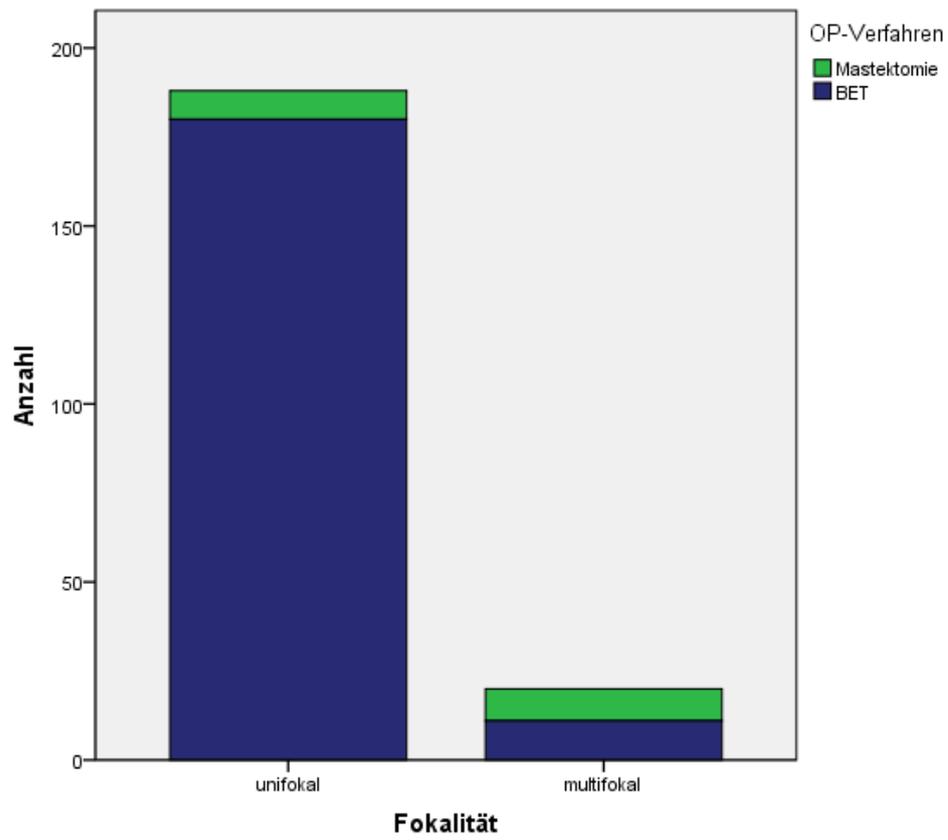


Abbildung 7: Verteilung der Operationsverfahren BET und Mastektomie bei uni- und multifokalen Tumoren in der Screeninggruppe

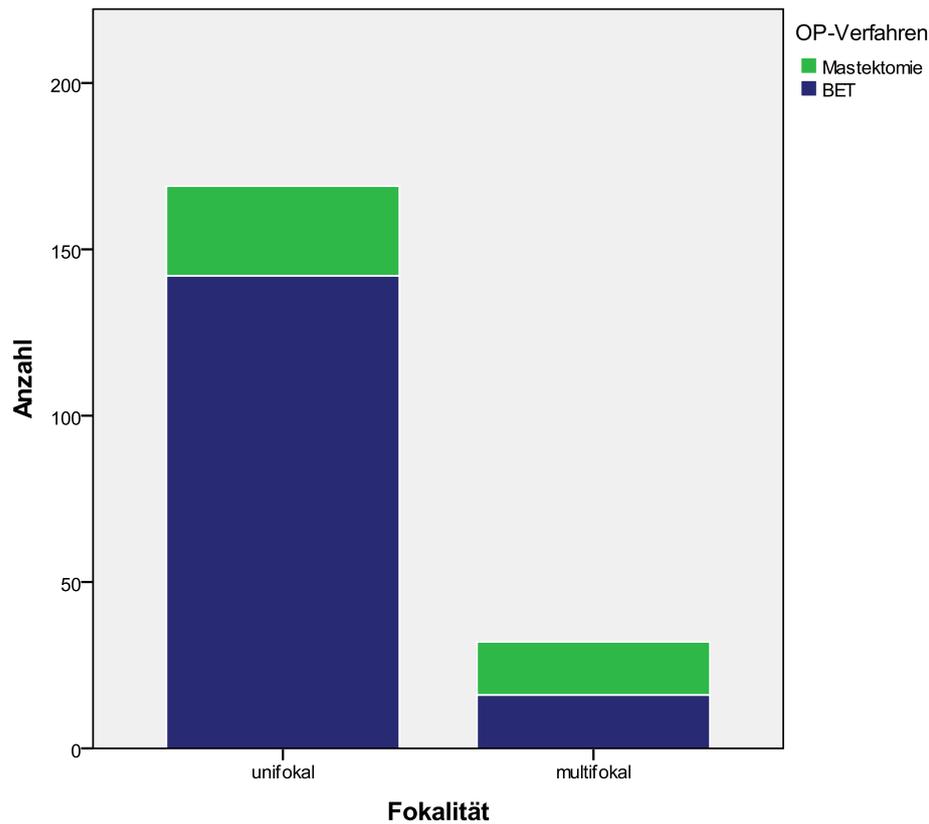


Abbildung 8: Verteilung der Operationsverfahren BET und Mastektomie bei uni- und multifokalen Tumoren in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe

Es ist ersichtlich, dass der Anteil der Mastektomien in beiden Gruppen bei den multifokalen Tumoren erheblich größer ausfällt. Die Unterschiede zwischen den Gruppen bezogen auf die unifokalen Tumoren wurden in Bezug auf Tabelle 17 bereits erläutert. Hinsichtlich der multifokalen Tumoren ließ sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf das Operationsverfahren zwischen der altersangepassten Kurativ-Untergruppe und der Screeninggruppe feststellen ($p = 0,12$).

5 Diskussion

Das Mammographie-Screening ist so gut wissenschaftlich evaluiert und erarbeitet worden wie keine andere sekundär präventive Maßnahme sonst (Schreer 2001). Seit der Einführung nationaler Screeningprogramme häufen sich die Studien, die die Effekte hinsichtlich Mortalitätsreduktion, rezidivfreiem Überleben und Lebensqualität untersuchen. So publizierte bereits die 1963 gestartete HIP-Studie (Health Insurance Plan of Greater New York) als erste randomisierte Screeningstudie nach 10 Jahren eine Senkung der Brustkrebsmortalität um 29 % der 50- bis 64-jährigen Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe (Schreer 2001). Die Göteborgstudie begann 1982 und konnte nach 12 Beobachtungsjahren eine statistisch signifikante Mortalitätsreduktion von 44 % zeigen (Schreer 2001). Die aktuellste Publikation der schwedischen Two-County-Studie bestätigte mehr als 20 Jahre nach Studienbeginn die bereits nach 12 Jahren ermittelte statistisch signifikante Mortalitätsreduktion von 32 % (Tabar et al. 2000).

Diese Resultate werfen jedoch auch Kontroversen auf, wie die Autoren des Cochrane-Reviews zeigen (Olsen und Gøtzsche 2001). So formulierten hier Gøtzsche u. Olsen entscheidende Kritik an einigen der randomisiert kontrollierten Studien (New York, Edinburgh, Malmö, Two County, Stockholm, Göteborg, Kanada). Hierbei wurde die Studie mit dem größten beobachteten Effekt (Two-County-Studie) am stärksten kritisiert (Olsen und Gøtzsche 2001; Schreer 2001). Die Autoren stuften die Studienqualität als niedrig ein und beanstandeten methodische Mängel der Arbeiten und Analysen. Gøtzsche u. Olsen machten geltend, dass als Erfolgskriterium nicht allein der Rückgang der Brustkrebssterblichkeit betrachtet werden darf. Die Gesamtsterblichkeit der gescreenten Frauen muss ebenfalls analysiert werden zur Feststellung, ob das Screening zu einer längeren Lebenserwartung insgesamt geführt hat. Ihrer Analyse zufolge ergab sich in der Gruppe der gescreenten Frauen insgesamt keine Lebensverlängerung oder Reduktion der Brustkrebssterblichkeit (Olsen und Gøtzsche 2001).

Schulz-Wendtland et al. verweisen darauf, dass aus Sicht der Qualitätssicherung die Messgröße „Mortalität“ auf Grund des langen Beobachtungszeitraumes ungeeignet ist.

Deswegen wurden Surrogatparameter entwickelt, um zeitnah Hinweise auf das erstrebte Erreichen der vorher festgelegten Zielsetzung zu erhalten.

Diese epidemiologischen Qualitätsparameter umschreiben die Sensitivität des Programms und umfassen insbesondere:

- die Detektionsrate
- den Anteil der fortgeschrittenen Karzinome an allen detektierten Karzinomen und
- die Intervallkarzinomrate (Schulz-Wendtland et al. 2007).

Auf die Intervallkarzinome wird im Folgenden nicht näher eingegangen, da diese in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst wurden.

5.1 Operationsverfahren

Die Daten des Cochrane-Reviews von Gøtzsche u. Olsen ergaben, dass in den gescreenten Gruppen mehr Brustamputationen und radikalere Therapiemaßnahmen vorgenommen wurden als in den Kontrollgruppen (Gøtzsche und Nielsen 2006). Dies entspricht nicht den in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten, die eine deutlich geringere Anzahl an Mastektomien in der Screeninggruppe im Vergleich zur Kurativgruppe zeigten. Während in der Screeninggruppe die Mastektomierate nicht einmal 5 % betrug, waren in der gesamten Kurativgruppe etwa 25 % aller Operationen Mastektomien. In der altersangepassten Kurativ-Untergruppe betrug der Anteil an Mastektomien immerhin noch 16 % (Tabelle 17). Da hierbei nicht das primäre Operationsverfahren, sondern das endgültige (möglichst eine R0-Resektion begünstigende) Verfahren erfasst wurde, wird der Möglichkeit, dass durch etwaige Nachresektionen sekundäre Mastektomien nicht erfasst und die Daten damit beschönigt wurden, entgegen gewirkt. Durch den Vergleich mit der altersangepassten Kurativ-Untergruppe sind altersbedingte Störfaktoren weitgehend ausgeschlossen. Es könnten sonst beispielsweise häufiger primäre Mastektomien bei älteren Frauen erfasst worden sein, weil das kosmetische Ergebnis nicht von so entscheidender Bedeutung ist und der behandelnde Arzt deshalb schneller zu einer Mastektomie rät. Ebenso wäre die Rate an Mastektomien bei schlecht differenzierten Tumoren junger Frauen mit hereditär

bedingtem Karzinom und schlechter Prognose höher. Als in die Ergebnisse eingegangener Störfaktor wäre ebenso ein erheblich größerer Anteil an multifokalen Tumoren in der Kurativgruppe denkbar, die auf Grund der Tumorausbreitung häufiger hätten mastektomiert werden müssen. Die Verteilung des Operationsverfahrens auf unifokale und multifokale Tumoren (Abbildung 7 und 8) macht dies sehr deutlich. In beiden Gruppen beträgt der Anteil der Mastektomien bei multifokalen Tumoren etwa die Hälfte. Dies nimmt jedoch durch die separate Betrachtung der unifokalen Tumoren keinen Einfluss auf die Datenanalyse. Demnach lassen die Daten der vorliegenden Arbeit, bezogen auf die Radikalität des Operationsverfahrens, auf einen deutlichen Vorteil in der Screeninggruppe zugunsten brusterhaltender Verfahren rückschließen.

Einen weiteren prognostischen Vorteil könnte das primäre Operationsverfahren selbst darstellen. Shenouda et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Patientinnen, die primär brusterhaltend operiert und nachbestrahlt wurden, bei Auftreten eines Lokalrezidivs ein besseres Outcome gegenüber primär mastektomierten Patientinnen haben. Betrachtet wurden hierbei das Gesamtüberleben sowie das krankheitsfreie Überleben nach Auftreten eines Lokalrezidivs (Shenouda et al. 2013). Silverstein und Kollegen untersuchten die Rezidivrate von DCIS-Läsionen unter Berücksichtigung der durchgeführten Therapie (Silverstein et al. 1999). Dabei stellten sie fest, dass In-situ-Läsionen oftmals sehr groß sind und zwei entscheidende Komponenten aufweisen: Sie wachsen nicht invasiv ins Stroma bzw. umliegendes Gewebe ein und sind nicht mit Fernmetastasen assoziiert. Zusätzlich kommen DCIS-Läsionen meist unizentrisch vor, sodass eine vollständige Exzision und damit Heilung möglich ist (Silverstein et al. 1999). Dies könnte mitverantwortlich sein für den geringeren Anteil an Mastektomien in der Screeninggruppe und deutet durch den großen Anteil an DCIS-Läsionen von ca. 20 % auf einen prognostischen und therapeutischen Nutzen des Screenings hin. Eine genauere Betrachtung der DCIS-Läsionen erfolgt in 5.6.

5.2 Tumorgröße

Bucchi et al. untersuchten in ihrer Studie Tumoren aus dem italienischen Krebsregister, die entweder im Screening detektiert oder klinisch auffällig wurden, hinsichtlich Tumorgröße, Nodalstatus und Differenzierungsgrad. Ihre Daten wurden im Zeitraum

von 1988-1999 erhoben und umfassten insgesamt 3329 unifokale Brustkrebsfälle im Stadium pT1-3 bei Patientinnen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Hiervon waren 994 im Screening detektierte Fälle (SD-Fälle), wohingegen die restlichen 2335 den klinischen Fällen zuzuordnen waren. Ihre Ergebnisse unter Verwendung des Kruskal-Wallis- und des χ^2 -Testes zeigten, dass die im Screening detektierten Brustkrebsläsionen (SD-Läsionen) kleiner waren als die klinisch auffälligen. Die Verteilung ergab bei den SD-Fällen einen Anteil von 73 % bei Läsionen ≤ 17 mm vs. 48 % bei den klinischen Fällen (Bucchi et al. 2005). Schulz-Wendtland et al. beschreiben in ihren Ausführungen über das internationale Mammographie-Screening (v.a. anhand der europäischen Studien) einen Anteil von im Screening detektierten Tumoren im Stadium T1 von bis zu 55 % (Schulz-Wendtland et al. 2007). Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten übersteigen sogar diese Zahlen. Es ergab sich ein Anteil unifokaler Tumoren des Stadiums pT1 von 85,4 %. Unter Einbeziehung der In-situ-Läsionen liegt der Anteil von Tumoren $< pT2$ (respektive maximal 2 cm groß) in der Screeninggruppe bei 88,3 % im Vergleich zu 72,3 % in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe. Der χ^2 -Test bestätigte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass die erhobenen Daten eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen in der Literatur aufweisen.

Bucchi et al. folgerten weiterhin, dass die Größe eines Tumors Rückschlüsse darauf zulässt, wie lange die Läsion schon besteht. Für SD-Fälle stellt die Tumorgöße einen Indikator für die präklinische Phase dar und ist umgekehrt proportional zur Lead-Time (Bucchi et al. 2005). Das heißt, dass beim Screening Tumoren nun früher und in kleineren Tumorstadien erkannt werden können. Somit verschiebt sich auch der Diagnosezeitpunkt, die Diagnose wird früher gestellt. Die Lead-Time beschreibt hierbei die Zeitspanne, um die die Diagnose früher erfolgt (Schulz-Wendtland et al. 2007). Es bleibt jedoch in vielen Fällen unklar, ob dies tatsächlich zu einer verlängerten Überlebenszeit führt oder es nur die präklinische Phase durch die frühere Diagnose verkürzt, entsprechend dem Lead-Time-Bias (Bucchi et al. 2005; Schulz-Wendtland et al. 2007). Dies bezieht sich sowohl auf einen Teil der In-situ-Karzinome (die sog. Low-grade-Tumoren) als auch der langsam wachsenden, invasiven Karzinome mit einer Tumorerdopplungszeit von mehr als 1000 Tagen, die gut differenziert sind und sich biologisch nicht aggressiv verhalten. Bei diesen Läsionen geht man davon aus, dass sie im Lauf der verbleibenden Lebenszeit klinisch okkult geblieben wären (Schulz-

Wendtland et al. 2007). Die Analyse der vorliegenden Arbeit ergab einen geringgradigen Zusammenhang von Tumorgröße und Differenzierungsgrad des Tumors. Falls ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren besteht, könnte dies den größeren Anteil an gut differenzierten Tumoren in der Screeninggruppe erklären. Demnach wären die im Screening detektierten Tumoren nicht nur kleiner, sondern bei Diagnosestellung auch besser differenziert, was ebenfalls großen Einfluss auf die Prognose nimmt.

5.3 Lymphknotenstatus und dessen Assoziation mit Tumorgröße und Grading

Desweiteren kommen Bucchi und Mitarbeiter zu dem Ergebnis, dass das durchschnittliche Risiko für Lymphknotenmetastasen bei SD-Fällen niedriger ist als für klinisch auffällige Tumoren. Sie nahmen an, dass „der Nodalstatus das Produkt aus dem biologischen mehr oder weniger aggressiven Verhalten der Läsion und der Zeit ist, während der sie schon besteht“ (Bucchi et al. 2005). Folglich steigt mit zunehmender Aggressivität des Tumors und dessen Persistenz das Risiko für Lymphknotenmetastasen. Da im Screening detektierte Tumoren in der Regel früher erkannt werden, müsste der Anteil an nodalnegativen Tumoren in dieser Gruppe deutlich höher sein als bei klinisch auffällig gewordenen Läsionen. Die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit erfüllten diese Erwartung. Es konnte ein signifikant höherer pN0-Anteil in der Screeninggruppe im Vergleich zur Kurativgruppe festgestellt werden. Dies galt sowohl für die gesamten Tumoren (uni- und multifokal) als auch für die gesondert betrachteten unifokalen Tumoren. Letztere waren in der Kurativgruppe zu etwa 68 % mit einem negativen Lymphknotenstatus assoziiert, wohingegen in der Screeninggruppe ca. 77 % einen negativen Nodalstatus aufwiesen. Zu erwähnen ist, dass in dieser Berechnung nur die invasiven Tumoren berücksichtigt wurden, da man davon ausgeht, dass die In-situ-Läsionen nicht metastasieren. Da Letztere jedoch in der Screeninggruppe einen deutlich größeren Anteil einnehmen (19,7 % vs. 2,5 %), wird möglicherweise der Effekt der Früherkennung auf die lymphogene Metastasierung noch unterschätzt. Die Daten der altersangepassten Kurativ-Untergruppe zeigten im Hinblick auf die unifokalen Tumoren nur geringe Unterschiede zu den Ergebnissen der Kurativgruppe. Es konnte eine leichte Steigerung der nodalnegativen Karzinome von

67,8 % auf 69,4 % und entsprechend eine etwas geringere Rate der Tumoren mit befallenen Lymphknoten von 32,2 % auf 30,6 % ermittelt werden. Im Vergleich zur Screeninggruppe (pN0: 77,2 %; pN+: 22,8 %) zeigen diese Ergebnisse trotz der Differenzen zur Kurativgruppe immer noch einen Trend in Richtung eines höheren pN0-Anteils in der Screeninggruppe. Allerdings erreichte dieser Unterschied keine statistische Signifikanz.

Die Analysen einer aktuellen Follow-up-Studie über die Brustkrebsinzidenz und -mortalität im kanadischen Brustkrebs-Screeningprogramm von Miller et al. ergaben, dass klinisch symptomatische Patientinnen zu 32,4 % befallene Lymphknoten aufwiesen, wohingegen im Mammographie-Screening gefundene Tumoren zu 30,6 % mit Lymphknotenmetastasen assoziiert waren (Miller et al. 2014). Diese Ergebnisse über den Nodalstatus bezogen sich (wie auch in der vorliegenden Arbeit) ausschließlich auf die invasiven Karzinome. Hingegen zeigen die Daten des aktuellen Evaluationsberichtes der Kooperationsgemeinschaft Mammographie zum deutschen Mammographie-Screening einen Anteil der nodalpositiven Tumoren, die in den Jahren 2000-2005 (vor Etablierung des Mammographie-Screening-Programms) klinisch auffällig wurden, von 37 %. Die im Screening detektierten Tumoren waren mit einem Anteil von 20 % deutlich seltener mit Lymphknotenmetastasen assoziiert und entsprechen in etwa den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014).

Arisio et al. kommen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen direkt proportional zur Größe des Tumors ist. Die Einführung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie hat die Zahl der unnötigen Lymphadenektomien verringert, jedoch ist eine Chemotherapie in manchen Fällen trotz nicht befallenen Sentinel-Lymphknoten indiziert. Für die individuelle Therapie jedes einzelnen Patienten müssen die Informationen der histologischen Untersuchung der Lymphknoten zusammen mit der spezifischen Beschaffenheit des Tumors immer wieder neu geprüft werden (Arisio et al. 2000). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die Tumorgöße direkt mit Lymphknotenmetastasen assoziiert war, sodass mit steigender Tumorgöße auch der relative Anteil an Patienten mit befallenen Lymphknoten anstieg (Arisio et al. 2000). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich sowohl bei der Kurativ- als auch der Screeninggruppe der gleiche Effekt, wobei sich ein gewisser Wendepunkt der

Nodalstatusverteilung ab den pT1c-Tumoren abzeichnete. Bei den kleineren Tumoren stellte sich die Verteilung deutlich zu Gunsten des pN0-Anteils dar, der jedoch ab den pT1c-Tumoren drastisch absank. Bei Letzteren zeigte sich ein Anteil an befallenen Lymphknoten von immerhin 30,4 % in der Screeninggruppe bzw. 25 % in der Kurativgruppe. Die Unterteilung der Läsionen in kleine ($< pT2$) und große ($\geq pT2$) Tumoren und den damit assoziierten Lymphknotenstatus zeigte keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Hierbei ergab sich bei den kleinen Tumoren in der Screeninggruppe ein Anteil an nicht befallenen Lymphknoten von 79,7 %, in der Kurativgruppe waren es 78,3 %. In Bezug auf die großen Tumoren ($\geq pT2$) lag der Anteil der nodalnegativen Tumoren nur noch bei 53,8 % in der Screeninggruppe verglichen mit 45,8 % in der Kurativgruppe. Dies bestätigt die vielfachen Mitteilungen in der Literatur, dass mit zunehmender Tumorgöße das Risiko für Lymphknotenmetastasen ansteigt (Chadha et al. 1994; Arisio et al. 2000).

Arisio et al. zeigten weiterhin, dass G1-Tumoren häufiger bei pT1a und pT1b (49 %) vorkamen als bei pT1c-Tumoren (22 %). Außerdem stellte sich bei einer kleinen Gruppe von pT1a-Tumoren heraus, dass die Assoziation der Läsion mit DCIS das Risiko für Lymphknotenmetastasen stark reduziert. Zudem waren alle mikroinvasiven Karzinome, die mit DCIS assoziiert waren, frei von Lymphknotenmetastasen. Dies legt nahe, dass invasive Karzinome sich weniger aggressiv verhalten, wenn sie sich zusammen mit In-situ-Läsionen, von denen sie abstammen, manifestieren (Arisio et al. 2000). In einer Studie über die Vergesellschaftung von invasiv duktalem Karzinomen mit DCIS kamen Dieterich und Kollegen zu dem Ergebnis, dass die Rate an Lokalrezidiven bei invasiven Karzinomen niedriger war, wenn gleichzeitig eine DCIS-Komponente vorlag (Dieterich et al. 2014). Arisio und Mitarbeiter beobachteten zudem, dass die Häufigkeit für befallene Lymphknoten bei G1-Tumoren niedriger war (Arisio et al. 2000). Insgesamt betrug der Anteil der prognostisch günstigen G1-Tumoren in der Screeninggruppe 28,5 % verglichen mit 17,6 % bei den klinisch auffällig gewordenen Tumoren. Somit ist mit Blick auf den Differenzierungsgrad von einem prognostischen Vorteil der im Screening detektierten Tumoren auszugehen.

Desweiteren beschäftigten sich Bucchi et al. mit der viel diskutierten Frage, ob ein Karzinom, das in der präklinischen Phase unbehandelt bleibt, mit der Zeit aggressiver und somit gefährlicher wird oder nur an Größe zunimmt (Bucchi et al. 2005). Um das

objektiv herauszufinden zu können, müsste man in periodischen Abständen Zellanalysen oder Gewebeproben von SD-Läsionen entnehmen, die nicht operabel sind. Da derartige Beobachtungen bisher nicht berichtet wurden, bezieht sich das derzeitige Wissen auf Querschnittsvergleiche zwischen SD-Läsionen und klinisch auffälligen Tumoren (Bucchi et al. 2005).

Die Untersuchung der vorliegenden Arbeit mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ergab einen geringgradigen Zusammenhang zwischen der Tumormgröße und dem Differenzierungsgrad des Tumors. Die in Abb. 4 dargestellte Verteilung zeigt jedoch hinsichtlich der prognostisch günstigen Differenzierungsgrade (G1 und G2) einen deutlich größeren Anteil bei kleinen Tumoren. Im Gegensatz dazu ist kaum ein Unterschied der Anteile großer und kleiner Läsionen bezogen auf schlecht differenzierte Tumoren (G3) erkennbar. Dies verdeutlicht die Schwierigkeit, die biologische Aktivität der Tumoren auf ihre Größe zurückzuführen. Das Verteilungsmuster bei G1- und G2-Tumoren könnte jedoch ein Anzeichen dafür sein, dass kleine Tumoren häufiger gut bzw. mäßig differenziert sind.

Bucchi und Mitarbeiter fanden durch ihre Analysen ebenfalls Hinweise darauf, dass mit zunehmender Dauer der präklinischen Phase die biologische Aggressivität des Tumors zunimmt. Sie konnten jedoch keine eindeutigen Belege dafür finden, sodass diese Frage weiter ungeklärt bleibt (Bucchi et al. 2005). Hanrahan et al. beschreiben einen schlechten Differenzierungsgrad (G3) des Tumors als den beständigsten Parameter, der mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (Hanrahan et al. 2006). Carter et al. stellen neben der Tumormgröße den Lymphknotenstatus als einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar. Sie untersuchten die Effekte von Tumormgröße und dem Lymphknotenstatus hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate. Dabei zeigte sich, dass mit steigender Tumormgröße sowie zunehmendem Lymphknotenbefall die Überlebensrate sinkt. Ihre Untersuchungen ergaben, dass diese beiden Einflussgrößen voneinander unabhängige, jedoch additive prognostische Faktoren sind (Carter et al. 1989).

5.4 Rezidive und Operationsverfahren unter Betrachtung des Resektionsstatus

In vielen prospektiv randomisierten Studien über das rezidivfreie Überleben bei Frühstadien von Brustkrebs konnte gezeigt werden, dass eine brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Strahlentherapie im Vergleich zur Mastektomie als gleichwertig anzusehen ist (Fodor et al. 2002; Shenouda et al. 2013). Brusterhaltende Therapien haben ein besseres kosmetisches Ergebnis und für viele Patienten psychisch einen sehr wichtigen Stellenwert. Sie können jedoch in einigen Fällen nicht durchgeführt werden, da die Gefahr für ein Rezidiv zu groß wäre (siehe dazu auch 1.8) (Morrow et al. 2002a). Mit steigender Invasivität des Operationsverfahrens nimmt jedoch auch die Gefahr der Übertherapie zu. Die Unterscheidung von DCIS- und benignen proliferativen Läsionen ist in manchen Fällen nicht ganz eindeutig, was hin und wieder zu Fehlinterpretationen führt. Dies hat natürlich für das weitere Prozedere erhebliche Konsequenzen, da man eine DCIS-Läsion aggressiver behandelt als einen benignen Tumor (Bijker et al. 2001). Silverstein und Mitarbeiter beschäftigten sich mit der Rezidivrate von DCIS-Läsionen abhängig von der angewandten Therapie. Da In-situ-Läsionen zu den nicht invasiven Karzinomen gehören, die bei vollständiger Exzision nicht zu Rezidiven neigen, nahmen Silverstein et al. an, dass die Randbreite, die Abgrenzung der Läsion und der Randsaum der Biopsie wichtige Faktoren für lokale Rezidive darstellen könnten (Silverstein et al. 1999). Der Einsatz adjuvanter Therapiemaßnahmen, wie der postoperativen Bestrahlung bei Patienten mit DCIS, ist bei brusterhaltenden Therapieverfahren mit hohem Rezidivrisiko (Alter < 45 Jahre, befallene oder tumornahe Resektionsränder, positive Absetzungsränder, höhergradige Läsionen) obligat (Kreienberg 2012).

Das „National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projekt“ (NSABP), Protokoll B-17, eine prospektive, randomisierte Studie, hat eine lokale Rezidivrate von 12 % innerhalb von acht Jahren bei brusterhaltend therapierten und adjuvant nachbestrahlten Patienten mit DCIS-Läsionen gezeigt. Im Vergleich dazu beträgt die Rezidivrate bei Patienten mit alleiniger brusterhaltender Therapie 27 % (Fisher et al. 1998). Die Mitarbeiter der NSABP-Studie konnten herausarbeiten, dass die pathologische Beurteilung des entfernten Tumorgewebes bzgl. Grading, Komedonekrosen, Größe und Randbreite

wichtig für die Voraussage der Rezidivwahrscheinlichkeit und der Identifizierung der Patienten sind, die von einer postoperativen Bestrahlung profitieren (Fisher et al. 1998). Silverstein et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die Hälfte aller lokalen Rezidive von DCIS-Läsionen invasive Karzinome mit Metastasierungspotential sind (Silverstein et al. 1999). Außerdem scheint es eine direkte Assoziation zwischen dem Differenzierungsgrad der ursprünglichen Läsion und dem der rezidierten invasiven Läsion zu geben (Evans et al. 2001). Aus diesem Grund ist es von großer Bedeutung, sich nicht nur den Früherkennungsmaßnahmen zu widmen, sondern vor allem auch die bestmögliche Therapie für diese früh entdeckten Läsionen zu entwickeln, um lokale Rezidive zu verhindern (Silverstein et al. 1999). Hierfür müssen möglichst viele Studienergebnisse analysiert und verglichen werden, um den schmalen Grat zwischen vollständiger Exzision mit etwaiger Rezidivprophylaxe und der Gefahr der Übertherapie nicht zu verlassen (Morrow et al. 2002a).

Die Resultate der Studie von Silverstein et al. weisen ferner darauf hin, dass die Randbreite als alleinige Bestimmungsgröße für die Entscheidung bzgl. einer postoperativen Bestrahlung verwendet werden könnte (Silverstein et al. 1999). Da die meisten lokalen Rezidive entweder direkt an oder in unmittelbarer Nähe der primären Läsion entstehen, sollte eine vollständige Exzision der Läsion keine weitere Therapie mehr erforderlich machen. Demnach ist die großflächige und vollständige Exzision des Tumorgewebes entscheidend für die weitere Prognose (Silverstein et al. 1999). Gemäß den Ergebnissen der Studie von Silverstein et al. kann eine vollständige Resektion mit einer Randbreite von > 10 mm auch ohne Nachbestrahlung sehr gut lokalen Rezidiven vorbeugen. Der Randabstand zur Resektionskante wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Bezüglich des Resektionsstatus ließ sich jedoch zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen. Der R0-Anteil in beiden Gruppen von annähernd 90 % zeigt jedoch, dass der Großteil aller malignen Läsionen mit tumorfreien Rändern reseziert wird. Der bereits in 5.1 diskutierte geringere Anteil an Mastektomien in der Screeninggruppe in Kombination mit der hohen Rate an R0-Resektionen lässt in diesem Zusammenhang auf einen therapeutischen Vorteil der Screeninggruppe gegenüber der Kurativgruppe schließen. Allerdings nimmt die Schwierigkeit der vollständigen Exzision mit steigendem Herdbefall, also bei Multifokalität, sowie unklarem histologischen Untersuchungsmaterial zu. Es zeigte sich

jedoch ebenfalls mit knapp 10 % ein geringerer Anteil an multifokalen Tumoren in der Screeninggruppe als in der Kurativgruppe mit ca. 17 %.

Eine große Rolle für positive Resektionskanten nimmt das Vorhandensein einer In-situ-Läsion ein. Ein In-situ-Karzinom ist signifikant häufiger mit einer positiven Resektionskante assoziiert (Vietinghoff 2009). So ist das Risiko für eine R1-Resektion bei Vorhandensein eines DCIS 5,56-fach höher als bei rein invasiven Karzinomen (Adam 2011). In der vorliegenden Arbeit fand sich in der Screeninggruppe ein höherer Anteil an DCIS-Läsionen. Dennoch zeigte sich in dieser Gruppe keine größere Rate an R1-Resektionen.

5.5 Mammographie-Screening: Überdiagnose oder prognostischer Nutzen

Das Mammographie-Screening hat, wie viele andere sekundäre Präventionsmaßnahmen, eine besondere Aufgabe zu bewältigen. Die überwiegende Mehrzahl der Teilnehmerinnen sind gesunde Frauen, die nie an Brustkrebs erkranken werden. Somit müssen die möglichen Nachteile für diese gesunden Teilnehmerinnen so gering wie möglich gehalten werden. Hierbei stellt die Tumorentstehung durch die Mammographie selbst das schwerwiegendste Risiko dar. Es kann zwar durch technische Maßnahmen vermindert, jedoch nicht eliminiert werden (Schulz-Wendtland et al. 2007). Dennoch wird das Strahlenrisiko als sehr gering eingestuft und liegt weit unter dem natürlichen Risiko, pro Jahr an Brustkrebs zu erkranken (Yaffe und Mainprize 2011; Heywang-Köbrunner et al. 2011).

Hinsichtlich der mammographisch nicht identifizierten Mammakarzinome, z.B. bedingt durch die Dichte des Drüsenkörpers oder die Größe des Tumors, kommen Kriege und seine Mitarbeiter zu dem Schluss, dass die Kernspintomographie im Vergleich zur Mammographie eine deutlich höhere Sensitivität aufweist (71,1 % vs. 40 %), sodass Tumoren noch früher erkannt werden können (Kriege et al. 2004). Im Hinblick auf die beträchtliche Anzahl an Fehldiagnosen beträgt die Spezifität hingegen nur 89,8 % verglichen mit 95 % bei der Mammographie. Die auch bei der Mammographie nicht hundertprozentige Spezifität mit dem Vorkommen falsch-positiver Befunde ist die Grundlage einer häufig geübten Kritik am Mammographie-Screening: der potentiellen

Möglichkeit der Überdiagnose und dem folgend der Übertherapie. Durch die Mammographie sollen möglichst kleine, noch nicht metastasierte invasive Karzinome entdeckt werden. Diese können erst ab einer Größe von etwa 5 mm detektiert werden. Zudem kann die Mammographie bei Mikrokalzifikationen nicht mit großer Sicherheit zwischen einem DCIS und einem kleinen invasiven Karzinom differenzieren (Schulz-Wendtland et al. 2007), wenngleich kleine invasive Karzinome selten Mikrokalk enthalten und dieser vorrangig der Diagnose der Vorläuferläsionen (insbesondere DCIS) dient. Auch histologische Fehldiagnosen bezüglich Malignität und Differenzierungsgrad sind möglich. Demnach würde eine für maligne (also ein Karzinom) erachtete Läsion, die eigentlich eine benigne Läsion ist, auch als maligne behandelt werden und die Patientin einer überflüssigen Therapie ausgesetzt. Nicht nur die daraus resultierenden somatischen Nebenwirkungen, sondern vor allem auch die psychische Belastung für Patienten mit der Diagnose Mammakarzinom wären demnach beträchtlich (Bucchi et al. 2005). Die Histologie unterliegt beim deutschen Mammographie-Screening-Programm aber einem hohen Qualitätsstandard.

Neben der Überdiagnose und der einhergehenden Übertherapie stellen die falsch-positiven mammographischen Befunde einen wichtigen Gesichtspunkt dar. Hierbei handelt es sich um Befunde, die zunächst auffällig erscheinen. Die daraus resultierende weitere Abklärung ergibt jedoch einen gutartigen Befund (Schulz-Wendtland et al. 2007). Die Rate dieser falsch-positiven Befunde schätzen Schulz-Wendtland und Mitarbeiter im Verlauf aller Screeningrunden auf kumulativ bis zu 50 % der gescreenten Frauen (Schulz-Wendtland et al. 2007). Durch die qualitätsgesicherte Doppelbefundung im Rahmen des Mammographie-Screenings wird jedoch ein hoher Standard garantiert und so die Rate der falsch-positiven Befunde möglichst niedrig gehalten (Heywang-Köbrunner et al. 2011).

Kwan und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Studie die Lebensqualität von Frauen, die kürzlich die Diagnose Brustkrebs erhalten hatten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass für Frauen mit der Diagnose eines Mammakarzinoms das Alter der Patientin, Tumorstaging und sozialer Rückhalt als Schlüsselfaktoren für die Lebensqualität gelten (Kwan et al. 2010). Hierbei waren junges Alter und weiter fortgeschrittene Tumorstadien mit einer niedrigeren Lebensqualität assoziiert. Ihre Ergebnisse betonten den Stellenwert der Lebensqualität, die nicht nur von therapeutischen Maßnahmen, sondern schon durch die

Diagnose selbst erheblich beeinflusst werde (Kwan et al. 2010). Dies macht nochmals deutlich, dass der Vorteil einer Früherkennung nur dann gegeben ist, wenn der Nutzen für die Betroffenen deutlich höher ist als der mögliche Schaden. Daher unterstreichen die Ergebnisse der Studie sowohl den therapeutischen als auch den prognostischen Nutzen der Früherkennung. Frauen, die ein wenig fortgeschrittenes Tumorstadium aufwiesen (entsprechend einem Großteil der Frauen aus der Screeninggruppe), hatten eine bessere Lebensqualität als Frauen mit weit fortgeschrittenen Tumoren (Kwan et al. 2010).

In einer jüngsten Diskussion des Deutschen Ärzteblatts zum Evaluationsbericht des Mammographie-Screenings für das Jahr 2010 werden die Epidemiologen Katalinic (Lübeck) und Hense (Münster) zitiert, die darauf hinweisen, dass auch andere Parameter zur Evaluation des Mammographie-Screenings herangezogen werden sollten. Das Ziel, die Brustkrebsmortalität durch Screening zu senken, werde sich angesichts der Therapiefortschritte und einer Fünfjahresüberlebensrate von 88 % nach Diagnose nur schwer erreichen lassen, so Katalinic und Hense. Neben der Intensität und Invasivität der Behandlung sollte auch die Lebensqualität der Patientinnen mehr in den Fokus gerückt werden (Siegmond-Schultze 2014).

In einer kürzlich erschienenen Stellungnahme von Gøtzsche und Jørgensen wurde die Debatte um Nutzen und Schaden des Mammographie-Screenings erneut intensiviert. Darin werfen sie den Mammographie-Befürwortern vor, nur den Nutzen zu proklamieren und den Schaden billigend in Kauf zu nehmen (Gøtzsche und Jørgensen 2012). Weiterhin sehen sie ihre schon im Cochrane Review geäußerte Behauptung einer viel zu geringen Mortalitätsreduktion durch die neuen kanadischen Leitlinien bestätigt (Tonelli et al. 2011; Gøtzsche und Jørgensen 2012). Die Canadian Task Force on Preventive Health Care spricht für ein regelmäßiges Mammographie-Screening für Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren keine Empfehlung aus. Für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren besteht die Empfehlung zum routinemäßigen Mammographie-Screening alle zwei bis drei Jahre. Es wird jedoch hervorgehoben, dass die absolute Mortalitätsreduktion sehr gering und die Rate an falsch-positiven Befunden und unnötiger Diagnostik und Therapie beträchtlich ist (Tonelli et al. 2011). Die Ergebnisse einer aktuell veröffentlichten Follow-up-Studie über die Brustkrebsinzidenz und -mortalität im kanadischen Brustkrebs-Screening-Programm untermauern diese

Ausführungen noch einmal. Miller et al. kommen hier zu dem Schluss, dass durch eine jährliche Mammographie bei Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren verglichen mit einer Palpation der Brust und den normalen Vorsorgeuntersuchungen keine Mortalitätsreduktion erreicht wird (Miller et al. 2014). Es wurden insgesamt 89835 Frauen im Alter zwischen 40 und 59 Jahren eingeschlossen, von denen die Hälfte auf ein Screening randomisiert worden war und über einen Zeitraum von fünf Jahren im jährlichen Abstand, also mit einem Screening-Intervall von einem Jahr, eine Mammographie erhielt. Die andere Hälfte erhielt eine Palpation der Brust im Rahmen der normalen Vorsorgeuntersuchungen. Im Weiteren wurden die Teilnehmerinnen durchschnittlich 22 Jahre nachbeobachtet (Miller et al. 2014). Kritisch anzumerken ist, dass ein Screening mit einer Gesamtdauer von fünf Jahren bei einjährigem Screening-Intervall nicht mit einem beispielsweise in Deutschland etablierten Screening-Programm (Gesamtdauer 20 Jahre, Screening-Intervall 2 Jahre) zu vergleichen ist. Desweiteren wollten die Autoren der kanadischen Studie hauptsächlich einen Mortalitätseffekt des Mammographie-Screenings bei Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren untersuchen, was nicht der Zielgruppe des deutschen Mammographie-Screenings entspricht. Ferner hatten die Autoren aus ethischen Gesichtspunkten keinen Kontrollarm für die Teilnehmerinnen der 50- bis 59-jährigen Frauen in die Studie integriert (Miller et al. 2014). Eine Übertragbarkeit der Daten auf das deutsche Mammographie-Screening ist somit nur sehr eingeschränkt möglich (Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014).

Gøtzsche und Kollegen fordern eine bessere Aufklärung der betroffenen Frauen vor allem auch über die Nachteile bzw. möglichen Schäden des Screenings. Da Screening das Auftreten von fortgeschrittenen Tumoren nicht gesenkt habe, empfehlen Gøtzsche et al. sogar das Beenden der Mammographie-Screening-Programme (Gøtzsche und Jørgensen 2012; Jørgensen et al. 2011). Die Befürworter hingegen, unter ihnen auch Leiter der Screening-Zentren, sehen sich einer Kampagne ausgesetzt, die sich radikal gegen das Mammographie-Screening wendet. Sie verurteilen dieses Vorgehen und bezeichnen die Interpretation von Jørgensen, Keen und Gøtzsche als grob fehlerhaft. Weiterhin bekräftigen sie die statistisch signifikante Abnahme der Brustkrebsmortalität, die nicht nur auf die verbesserte Therapie, sondern vor allem auch durch die Früherkennung erreicht würde. Ebenso diene letztere der Verbesserung der Lebensqualität, da durch Früherkennung deutlich weniger invasive Therapien erfolgten.

Ihre Meinung sehen sie durch zahlreiche Studien bestätigt (Bock et al. 2011). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen durch die signifikant niedrigere Mastektomie-Rate der Screeninggruppe (5 % vs. 17 %) die gleichen Rückschlüsse zu.

5.6 Mammographie-Screening: Bedeutung des DCIS

Vor allem die In-situ-Karzinome (DCIS) stellen eine besondere Problematik dar, da der natürliche Verlauf des DCIS noch weitgehend ungeklärt ist und die Low-grade-DCIS-Läsionen unbehandelt nur in einem Teil der Fälle oder oftmals erst nach einer Latenzzeit von mehreren Jahren oder Jahrzehnten in ein invasives Karzinom übergehen (Erbas et al. 2006). Diese Problematik erschwert die Aussage einer Mortalitätssenkung erheblich, da bei erfolgreich und möglicherweise radikal therapiertem In-situ-Karzinom am Ende unklar bleibt, ob es zum Tode geführt hätte oder nicht (Erbas et al. 2006). Schulz-Wendtland et al. geben den Anteil der In-situ-Karzinome aller im Screening detektierten Karzinome mit 20 % an (Schulz-Wendtland et al. 2007). Dies entspricht den in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten mit einer DCIS-Rate von 19,7 % in der Screeninggruppe. Der Anteil der In-situ-Karzinome ist demnach beträchtlich. Läge tatsächlich eine Mortalitätssenkung durch radikale Therapie der DCIS-Läsionen vor, so hätte das Mammographie-Screening einen erheblichen Effekt auf die Mortalität. Doch im Falle einer milden Entwicklung der In-situ-Tumoren, die nie zum Tode geführt hätten, müsste man das Mammographie-Screening vielmehr als schädlich und den Mortalitätseffekt als gering einstufen. Gemäß einer Übersichtsarbeit von Virnig und Kollegen beträgt die Mortalität 10 Jahre nach der Diagnose eines DCIS weniger als 2 %. Die von Virnig et al. untersuchten Studien beschäftigen sich hauptsächlich mit der Rezidivwahrscheinlichkeit einer In-situ- oder invasiven Läsion nach erfolgter Therapie. Aussagen über eine Mortalitätsreduktion durch eine aggressive Therapie des DCIS können nach derzeitigem Stand nicht getroffen werden (Virnig et al. 2010).

Yen et al. hatten sich in ihrer Studie das Ziel gesetzt, die Inzidenz der nicht progressiven DCIS-Läsionen, die in das Raster der überdiagnostizierten Tumoren fallen, zu ermitteln (Yen et al. 2003). Sie analysierten dafür die Daten der Screening-Programme in Großbritannien, der Niederlande, Süd-Australien, New York und der schwedischen Two-County-Studie. Aus den ermittelten Daten erfolgte eine Aufteilung der DCIS-

Läsionen in nicht-progressive (DCIS₀) und progressive (DCIS₁) In-situ-Läsionen. Die Zuteilung erfolgte anhand der vorhandenen (DCIS₁) oder nicht vorhandenen (DCIS₀) Neigung zur Progression in ein invasives Karzinom während des Beobachtungszeitraumes. Eine Zuteilung der Läsionen in eine der beiden Gruppen war häufig nur durch statistische Schätzungen anhand der Detektionsrate der DCIS- und invasiven Läsionen im Prävalenz- und dem ersten folgenden Inzidenz-Screening sowie der ermittelten Intervallkarzinomrate möglich (Yen et al. 2003). Seit der Einführung des Mammographie-Screenings ist der Anteil an Neuerkrankungen von In-situ-Läsionen drastisch angestiegen (Ernster und Barclay 1997; Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014). Daraus resultierten verschiedene Interpretationen, die entweder die These vertreten, dass dies hauptsächlich zu Überdiagnosen führt und mehr Schaden als Nutzen anrichtet, oder dass eine hohe Rate an diagnostizierten DCIS für eine große Anzahl an vermiedenen invasiven Karzinomen steht (Mittra et al. 2000; Cady 1998; Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014). Einigkeit besteht jedoch dahingehend, dass ein Teil aller In-situ-Läsionen sich nicht zu einem invasiven Karzinom entwickeln. Ebenso sind bestimmte histopathologische Eigenschaften der DCIS-Läsionen als Vorhersagewert für Rezidive nach erfolgter Behandlung bekannt (Yen et al. 2003). Dennoch lässt sich der Anteil der nicht progressiven Läsionen nicht genau bestimmen, da man nach erfolgter Exzision nicht weiß, inwieweit sich die Läsion zu einem invasiven Karzinom entwickelt hätte oder nicht. Aus diesem Grund kann anhand der im Screening diagnostizierten In-situ- und invasiven Läsionen und den zwischen zwei Screeningrunden aufgetretenen Intervallkarzinomen nur statistisch abgeschätzt werden, wie viele der In-situ-Läsionen den nicht progressiven Läsionen zuzuordnen sind (Yen et al. 2003). Die Analyse dieser Autoren zeigte nun, dass im Durchschnitt 37 % aller in der Prävalenzphase gescreenten In-situ-Läsionen zu den nicht progressiven Läsionen zählen. Im Folgescreening der Inzidenzphase liegt der Anteil nur noch bei etwa 4 %. Aufgrund dieses Resultates kommen Yen und Mitarbeiter zu der Annahme, dass das Maß an Überdiagnosen und Übertherapie keinesfalls den Nutzen bzw. vermiedenen Schaden übersteigt. Dies hängt u.a. damit zusammen, dass Frauen, die bereits Brustkrebs hatten, ein höheres Risiko für einen weiteren Tumor in der Brust haben. Ob dies auch für nicht progressive In-situ-Läsionen gilt, ist bisher nicht gezeigt, aber auch nicht auszuschließen (Yen et al. 2003). Insgesamt sei gemäß diesen Autoren das Element der Überdiagnose im Mammographie-Screening zwar vorhanden, aber in seiner zahlenmäßigen Bedeutung eher als gering anzusehen.

Weiterhin ermittelten Yen et al. Hinweise zur durchschnittlichen Progressionszeit einer In-situ-Läsion vom Zeitpunkt der Detektion im Mammographie-Screening bis zur Entwicklung zu einem invasiven Karzinom. Dabei wurde nicht zwischen Low-grade-, Intermediate-grade- und High-grade-DCIS unterschieden. Die Dauer der durchschnittlichen Progressionszeit berechneten sie mit Hilfe des Markov-Modells für die o. g. Screeningprogramme. Die Ergebnisse der Studien zeigten relativ starke Streubreiten. Die kürzeste geschätzte (durchschnittliche) Progressionszeit betrug zwei Monate für Frauen zwischen 60 und 69 Jahren (schwedische Two-County-Studie), die längste hingegen etwa fünf Monate (New York Programm) (Yen et al. 2003). Diese Zeiten sind kurz, weil sie nur das Zeitfenster vom Screening-Nachweis der DCIS-assoziierten Kalzifikationen bis zum Zeitpunkt der Invasion betreffen, nicht den (viel längeren) Zeitraum von der Entstehung des DCIS bis zur Invasion (Erbas et al. 2006). In Verbindung mit der mittleren Verweildauer einer bestehenden Läsion bis zur klinischen Detektierbarkeit (In-situ-Läsionen können erst detektiert werden, wenn sie kalzifiziert sind) bietet dies gemäß den durchgeführten Berechnungen nur ein geringes Zeitfenster, In-situ-Läsionen zu detektieren, bevor sie sich zu einer invasiven Läsion fortentwickeln. Aus diesem Grund kommen Yen et al. zu dem Schluss, dass zwar ein gewisser Anteil der Läsionen überdiagnostiziert und übertherapiert wird, der Nutzen der frühen Detektion und Behandlung von progressiven Läsionen jedoch den Schaden überwiegt (Yen et al. 2003).

Evans et al. kommen in ihrer Studie zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie verglichen im Mammographie-Screening detektierte DCIS-Läsionen mit symptomatischen DCIS-Läsionen und bestimmten deren biologische Eigenschaften. Ihre Analyse zeigte, dass 20-25 % aller detektierten Malignome im Mammographie-Screening DCIS-Läsionen sind verglichen mit 5 % symptomatischer DCIS-Läsionen (Evans et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit betrug die Rate an DCIS in der Kurativgruppe im Vergleich dazu nur knapp 3 %. Diese Daten bestätigen die vielgeäußerte Beobachtung, dass durch Einführung des Mammographie-Screenings ein deutlicher Anstieg an diagnostizierten DCIS-Läsionen stattgefunden hat (Andersson et al. 1988; Weigel et al. 2013).

Weiterhin zeigten Evans et al., dass Low-grade-DCIS-Läsionen lediglich ein Risiko von 25-50 % aufweisen, sich in 30 Jahren zu einem invasiven Karzinom zu entwickeln. Ebenso weisen diese Läsionen nur ein sehr niedriges Rezidivrisiko nach großflächiger

lokaler Exzision auf (Silverstein et al. 1995). Rezidive beinhalten in der Studie von Silverstein et al. sowohl In-situ-Läsionen als auch invasive Karzinome. Aus der Studie von Evans et al. geht keine klare Definition der als Rezidiv bezeichneten Läsionen hervor. Es wird jedoch in diesem Kontext u.a. die Arbeit von Silverstein et al. angeführt, sodass angenommen werden kann, dass Evans und Mitarbeiter ebenfalls keine weitere Unterscheidung der Rezidive vornehmen.

High-grade-DCIS-Läsionen sind oft mit Nekrosen assoziiert und hatten ein Risiko von 75 %, sich zu einem invasiven Tumor fortzuentwickeln mit einer durchschnittlichen Zeit bis zu einem auftretenden Rezidiv von nur 4 Jahren (Evans et al. 2001). Die Studie kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die meisten im Screening detektierten DCIS-Läsionen zu den High-grade-Läsionen mit Nekrosen gehörten. Demnach überwiegt für Evans et al. der Nutzen, die Entwicklung eines invasiven Karzinoms zu verhindern, gegenüber dem Schaden einer möglichen Überdiagnose und Übertherapie (Evans et al. 2001). Die Studie von Weigel et al. konnte ebenfalls zeigen, dass der durch das Mammographie-Screening gestiegene Anteil der In-situ-Läsionen hauptsächlich durch einen Anstieg der Intermediate- und High-grade-Läsionen bedingt ist (Weigel et al. 2013).

5.7 Aktueller Stand des deutschen Mammographie-Screenings

Der Evaluationsbericht für den Zeitraum 2010, vorgestellt von der Kooperationsgemeinschaft Mammographie beim Deutschen Krebskongress 2014 in Berlin, ergab eine deutliche Zunahme der Neuerkrankungsrate von ca. 50000 pro Jahr (vor 2010) auf aktuell ca. 70000 seit Etablierung des Screenings (in 2010). Vor allem aber die Rate der prognostisch günstigen Tumoren ist angestiegen. So ergaben die Erhebungen einen Anteil der In-situ-Karzinome von 19 %, was sehr gut mit den Daten der vorliegenden Studie übereinstimmt (19,7 %) (Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014). Als Vergleichsgruppe des Evaluationsberichtes wurden Daten der Zielbevölkerung aus den Jahren 2000-2005 (also vor Etablierung des Mammographie-Screenings) herangezogen. In dieser Gruppe betrug der Anteil der In-situ-Läsionen 7 % und der Anteil der Tumoren < pT2 betrug 49 %. Hingegen traten die im Screening erhobenen invasiven Karzinome < pT2 zu 80 % auf

(Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014), was den 85,4 % in der vorliegenden Arbeit sehr nahe kommt. Somit zeigt sich eine klare Kongruenz der Daten des Evaluationsberichtes und der vorliegenden Arbeit. Aussagen über die Brustkrebsmortalität können daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Der hohe Anteil früher Tumorstadien kann als Zeichen hoher diagnostischer Qualität interpretiert werden (Kooperationsgemeinschaft Mammographie 2014).

5.8 Schlussfolgerungen

Das Mammographie-Screening zur Früherkennung von Brustkrebs ist neben der stetigen Verbesserung der Therapieverfahren die Erfolg versprechendste Möglichkeit, die Diagnose und Behandlung von Brustkrebskrankungen zu verbessern (Tabar et al. 2001). Ferner erhebt das Screening den Anspruch, die Brustkrebssterblichkeit zu senken und die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu optimieren. Die Zielsetzung umfasst dabei die Entdeckung von Mammakarzinomen in einem frühen invasiven Stadium (Kreienberg 2012). Diese Art der sekundären Prävention strebt eine Verbesserung der Heilungschancen im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapien an (Kreienberg 2012). Allerdings scheint die Kluft zwischen den Befürwortern und Gegnern des Mammographie-Screenings immer größer zu werden. Da weder die eine noch die andere Meinung zur Zeit vollends bestätigt oder entkräftet werden kann und medizinische Statistiken nicht auf Individuen, sondern nur auf Kollektive anwendbar sind, kommt der umfassenden Aufklärung der vom Mammographie-Screening betroffenen Frauen eine sehr bedeutende Rolle zu.

Die Daten der vorliegenden Arbeit deuten auf einen prognostischen und therapeutischen Vorteil im Hinblick auf Staging und operatives Management der Screeninggruppe gegenüber der Kurativgruppe hin. Es fanden sich erheblich mehr kleinere Tumoren, die besser differenziert und seltener multifokal waren. Vor allem der Anteil an DCIS-Läsionen unterschied sich sehr deutlich in den beiden Gruppen, in der Screeninggruppe ergab sich eine Rate der In-situ-Karzinome von ca. 20 % gegenüber 2,5 % in der Kurativgruppe. Weiterhin wurden die Patientinnen der Screeninggruppe deutlich häufiger brusterhaltend operiert. Hinsichtlich der Assoziation von Tumorgröße und dem Nodalstatus konnte gezeigt werden, dass mit steigender Tumorgröße auch der Anteil an

Patienten mit befallenen Lymphknoten ansteigt. Auch die Ergebnisse bezüglich des Nodalstatus zeigen eine Übereinstimmung mit der Literatur, es zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an nodalnegativen Tumoren in der Screeninggruppe. Allerdings zeigen die Ergebnisse der vielen Studien, dass es weiterer Beobachtung und wissenschaftlicher Arbeiten bedarf, um sichere Indizien für den Nutzen des Mammographie-Screenings zu finden. Daher sind auch Schlussfolgerungen aus den in dieser Arbeit erhobenen Daten nur begrenzt möglich. Aufgrund fehlender vorheriger Risikostratifizierung sowie einer fehlenden Nachbeobachtung kann keine eindeutige Aussage über Nutzen und Schaden des Mammographie-Screenings getroffen werden. Anhand der in 1.7 erläuterten Prognosefaktoren kann jedoch eine klare Tendenz hinsichtlich eines prognostischen und therapeutischen Vorteils der Screeninggruppe gegenüber der Kurativgruppe im Hinblick auf Staging und Management gesehen werden. Mit Spannung können daher der nächste Evaluationsbericht der Kooperationsgemeinschaft Mammographie sowie weitere Follow-up-Studien erwartet werden.

6 Zusammenfassung

Das Mammakarzinom stellt als die häufigste Krebserkrankung der Frau eine besondere medizinische Herausforderung dar. Denn nur eine frühe Diagnose, die mit einem lokal begrenzten Tumor und günstigen Prognosefaktoren assoziiert ist, ermöglicht in vielen Fällen kurative Therapieansätze. So ist neben der stetigen Verbesserung der Therapie vor allem die Früherkennung von entscheidender Bedeutung für die Prognose. Das Mammographie-Screening stellt derzeit die Erfolg versprechendste Möglichkeit zur Verbesserung der frühen Diagnosestellung und Behandlung von Brustkrebserkrankungen dar, um nicht nur die Brustkrebssterblichkeit zu senken, sondern vor allem auch die Lebensqualität der betroffenen Frauen zu verbessern. Aus diesem Grund wurde in Deutschland ein flächendeckendes, qualitätsgesichertes Mammographie-Screening eingeführt. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen des Mammographie-Screenings in der Prävalenzphase in Bezug auf das Tumorstaging und das operative Management zu analysieren.

Anhand einer Gegenüberstellung der Daten zweier Gruppen, Screening- und Kurativ-Gruppe, die auf prognostisch und therapeutisch wichtige Tumorparameter untersucht wurden, werden die Unterschiede dargestellt und analysiert. Die Screeninggruppe setzte sich aus Frauen zusammen, deren Tumor im Rahmen des Mammographie-Screenings detektiert wurde, wohingegen die Tumoren der Kurativgruppe klinisch auffällig wurden. Die Analyse umfasste die Daten von Patientinnen, die im Zeitraum von November 2007 bis Februar 2009 mit Brustkrebs diagnostiziert, in Marburg therapiert und deren Gewebematerial im Marburger Institut für Pathologie untersucht wurden. Der patientenbezogene histopathologische Befundbericht bildet die Grundlage der Analyse. Einschluss fanden Invasivität, Multifokalität, Grading, pT-Stadium, Lymphknotenstatus und Resektionsstatus des Tumors sowie das Operationsverfahren. Insgesamt wurden in dieser Studie die Daten von 652 Patientinnen erfasst, dabei entfielen 208 auf die Screeninggruppe und 444 auf die Kurativgruppe.

Die Ergebnisse der univariaten Analyse zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Invasivität, pT-Stadium, Multifokalität, Differenzierungsgrad, Lymphknotenstatus und Operationsverfahren. Es zeigte sich in der Screeninggruppe ein größerer Anteil an ausschließlichen In-situ-Läsionen (19,7 %

vs. 2,5 %; $p = 0,000$), kleinen Tumoren $pT < 2$ (85,4 % vs. 61,3 %; $p = 0,000$) und guter Differenzierung (G1: 28,5 % vs. 17,6 %; $p = 0,01$). Im Hinblick auf den Resektionsstatus zeigte sich kein signifikanter Unterschied, bei beiden Gruppen ergab sich ein Anteil an R0-Resektionen von annähernd 90 % ($p = 0,832$). Es ließ sich jedoch ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf einen negativen Lymphknotenstatus aufzeigen ($p = 0,037$). Die Kurativgruppe wies bei den unifokalen Tumoren einen Anteil von 67,8 % an pN0-Fällen auf, wohingegen in der Screeninggruppe 77,2 % pN0-Fälle ermittelt wurden. Weiterhin fanden sich in der Screeninggruppe weniger multifokale Tumoren, entsprechend 9,6 % im Gegensatz zu 17,3 % der Kurativgruppe ($p = 0,01$). Hinsichtlich des Operationsverfahrens wurde bei der Screeninggruppe häufiger eine brusterhaltende Therapie durchgeführt (95 % vs. 83 %; $p = 0,02$). Vergleichend wurde ein Teilkollektiv der Kurativgruppe (bestehend aus Patientinnen im Alter von 50-69 Jahren) als altersangepasste Kurativ-Untergruppe definiert, bei welcher sich gegenüber der Screeninggruppe im Wesentlichen gleichartige Ergebnisse darstellten.

Die Resultate dieser Arbeit lassen Rückschlüsse darauf zu, dass durch das Mammographie-Screening bessere Heilungschancen im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapien vorhanden sind. Ferner ergibt sich bei den im Screening detektierten Tumoren eine günstigere Bilanz hinsichtlich der untersuchten prognostischen Parameter. Diese nehmen nicht nur Einfluss auf die Therapie, sondern haben vor allem auch Auswirkungen auf die Prognose. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass kein Follow-up durchgeführt wurde, sodass bezüglich sekundärer Mastektomien sowie der Mortalität in den beiden Gruppen keine Aussage getroffen werden kann. Insgesamt zeigten die ermittelten Resultate eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der publizierten Studien.

Die Kritikpunkte der Überdiagnose und Übertherapie, die dem Mammographie-Screening seit seiner Einführung anhaften, konnten in dieser Arbeit nur teilweise beurteilt werden. Bezüglich der Überdiagnose konnte auf Grund der zugrunde liegenden Datenanalyse keine Aussage getroffen werden. Eine Übertherapie ließ sich jedoch zumindest im Hinblick auf das Operationsverfahren widerlegen.

7 Summary

Breast cancer is the most common malignant neoplasm in western countries. The early detection is a special medical challenge since it is associated with a good prognosis and gives the possibility of curative therapy. Along with the constant improvement of therapeutic methods early detection has a great influence on the prognosis of breast cancer. Screening with radiography is currently the best method of early detection of breast cancer. The benefit of screening for breast cancer patients is not so much the cancer associated mortality than to improve the quality of life. Thus a population based quality-controlled screening was established in Germany. The objective of this study is to determine the effects of screening on tumor-staging and management.

Screening and curative subgroups of patients with breast cancer between 11/2007 and 2/2009 were compared regarding prognostic and therapeutic parameters. Subgroups were determined whether cancer was first diagnosed clinically (“curative”) or due to population-based screening (“screening”). The histopathological report was used to analyse invasiveness, multifocal growth, grading, pT stage, lymph node involvement, resection status and method of surgical treatment. In total 652 patients were included of which 208 belonged to the screening group, 444 to the curative group.

Univariate analysis showed statistically significant differences between the two groups concerning invasiveness, pT stage, multifocal growth, grading, lymph node status and method of surgical treatment. The screening group showed a greater percentage of in situ lesions (19,7 % vs. 2,7 %; $p = 0,000$), smaller tumors (85,4 % vs. 61,3 %; $p = 0,000$) and more well differentiated tumors (G1 percentage 28,5 % vs. 17,6 %; $p = 0,01$). There were no differences between the groups in resection status ($p = 0,832$). However the lymph node status showed a significant difference between the groups. The screening group included 77,2 % of pN0-status in comparison to 67,8 % analysed in the curative group ($p = 0,037$). Screening patients showed fewer multifocal tumors (9,6 % vs. 17,3 %; $p = 0,01$) and a higher rate of lumpectomies (95 % vs. 83 %; $p = 0,02$). Comparatively a subpopulation of the curative group (consisting of patients between the ages of 50 and 69) was defined as an age-adjusted curative subgroup which, compared to the screening group, basically achieved similar conclusions.

The results show that radiograph screening allows earlier detection of tumors and thus less radical surgical treatment and a positive influence on the prognostic parameters that were analyzed. There was no follow-up of the patients which limits the conclusions regarding secondary mastectomy and mortality. All in all the ascertained results show a high conformity with the literature.

Overdiagnosis and overtherapy, the critical points concerning the radiograph screening, were only partly analysed in this study. No statement can be made on overdiagnosis. However, the present data on the treatment method appear to reject the point of overtherapy in screening patients.

8 Literaturverzeichnis

Adam, Y. (2011): Der Resektionskantenstatus invasiver Mammakarzinome und seine Einflussfaktoren. Dissertation. Philipps-Universität Marburg, Marburg. Institut für Pathologie.

Allred, D. Craig (2010): Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. In: *J. Natl. Cancer Inst. Monographs* 2010 (41), S. 134–138. DOI: 10.1093/jncimonographs/lgq035.

Andersson, I.; Aspegren, K.; Janzon, L.; Landberg, T.; Lindholm, K.; Linell, F. et al. (1988): Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. In: *BMJ* 297 (6654), S. 943–948.

Arisio, R.; Sapino, A.; Cassoni, P.; Accinelli, G.; Cuccorese, M. C.; Mano, M. P.; Bussolati, G. (2000): What modifies the relation between tumour size and lymph node metastases in T1 breast carcinomas? In: *J Clin Pathol* 53 (11), S. 846–850.

Baum, M.; Ravdin, P. M. (2002): Decision-making in early breast cancer: guidelines and decision tools. In: *Eur J Cancer* 38 (6), S. 745–749.

Becker, N. (2002): Screening from the epidemiological viewpoint. In: *Radiologe* 42 (8), S. 592–600.

Berry, Donald A.; Cronin, Kathleen A.; Plevritis, Sylvia K.; Fryback, Dennis G.; Clarke, Lauren; Zelen, Marvin et al. (2005): Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. In: *N Engl J Med* 353 (17), S. 1784–1792. DOI: 10.1056/NEJMoa050518.

Beslija, S.; Bonnetterre, J.; Burstein, H. J.; Cocquyt, V.; Gnant, M.; Heinemann, V. et al. (2009): Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. In: *Ann. Oncol.* 20 (11), S. 1771–1785. DOI: 10.1093/annonc/mdp261.

Bijker, N.; Peterse, J. L.; Duchateau, L.; Julien, J. P.; Fentiman, I. S.; Duval, C. et al. (2001): Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. In: *J Clin Oncol* 19 (8), S. 2263–2271.

Bock, Karin; Borisch, Bettina; Cawson, Jenny; Damtjernhaug, Berit; Wolf, Chris de; Dean, Peter et al. (2011): Effect of population-based screening on breast cancer mortality. In: *The Lancet* 378 (9805), S. 1775–1776. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61766-2.

Broeders, M.; Nyström, L.; Ascunce, N.; Riza, E.; Becker, N.; Törnberg, S.; Ponti, A. (2006): Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. Online verfügbar unter http://ec.europa.eu/health/archive/ph_projects/2002/cancer/fp_cancer_2002_ext_guid_01.pdf, zuletzt geprüft am 18.03.2014.

Bucchi, L.; Barchielli, A.; Ravaioli, A.; Federico, M.; Lisi, V. de; Ferretti, S. et al. (2005): Screen-detected vs clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size. In: *Br J Cancer* 92 (1), S. 156–161. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602289.

Cady, B. (1998): How to prevent invasive breast cancer: detect and excise duct carcinoma in situ. In: *J Surg Oncol* 69 (2), S. 60–62.

Carter, C. L.; Allen, C.; Henson, D. E. (1989): Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. In: *Cancer* 63 (1), S. 181–187.

Cefaro, Giampiero Ausili; Genovesi, Domenico; Marchese, Rita; Ursini, Lucia Anna; Cianchetti, Ettore; Ballone, Enzo; Di Nicola, Marta (2006): Predictors of local recurrence after conservative surgery and whole-breast irradiation. In: *Breast Cancer Res Treat* 98 (3), S. 329–335. DOI: 10.1007/s10549-006-9169-0.

Chadha, M.; Chabon, A. B.; Friedmann, P.; Vikram, B. (1994): Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. A multivariate analysis. In: *Cancer* 73 (2), S. 350–353.

Cummings, Steven R.; Tice, Jeffrey A.; Bauer, Scott; Browner, Warren S.; Cuzick, Jack; Ziv, Elad et al. (2009): Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 101 (6), S. 384–398. DOI: 10.1093/jnci/djp018.

Degnim, Amy C.; Visscher, Daniel W.; Berman, Hal K.; Frost, Marlene H.; Sellers, Thomas A.; Vierkant, Robert A. et al. (2007): Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. In: *J Clin Oncol* 25 (19), S. 2671–2677. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0217.

Deutsche Gesellschaft für Senologie (2010): Brustkrebsstudien. Online verfügbar unter http://brustkrebs-studien.de/ratgeberbrustkrebs_grundlagen_hauffigkeit.php, zuletzt geprüft am 18.03.2014.

Deutsches Krebsforschungszentrum: MARIE-Studie. Studienbericht 2009. Online verfügbar unter <http://www.uke.de/extern/marie/studienbericht.pdf>, zuletzt geprüft am 18.03.2014.

Dieterich, M.; Hartwig, F.; Stubert, J.; Klocking, S.; Kundt, G.; Stengel, B. et al. (2014): Accompanying DCIS in breast cancer patients with invasive ductal carcinoma is predictive of improved local recurrence-free survival. In: *Breast*. DOI: 10.1016/j.breast.2014.01.015.

Dillon, Mary F.; Hill, Arnold D K; Quinn, Cecily M.; McDermott, Enda W.; O'Higgins, Niall (2006): A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. In: *Ann Surg Oncol* 13 (3), S. 333–339. DOI: 10.1245/ASO.2006.03.098.

Erbas, Bircan; Provenzano, Elena; Armes, Jane; Gertig, Dorota (2006): The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. In: *Breast Cancer Res Treat* 97 (2), S. 135–144. DOI: 10.1007/s10549-005-9101-z.

Ernster, V. L.; Barclay, J. (1997): Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. In: *J Natl Cancer Inst Monogr* (22), S. 151–156.

Evans, A. J.; Pinder, S. E.; Ellis, I. O.; Wilson, A. R. (2001): Screen detected ductal carcinoma in situ (DCIS): overdiagnosis or an obligate precursor of invasive disease? In: *J Med Screen* 8 (3), S. 149–151.

Fisher, B.; Dignam, J.; Wolmark, N.; Mamounas, E.; Costantino, J.; Poller, W. et al. (1998): Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. In: *J Clin Oncol* 16 (2), S. 441–452.

Fisher, B.; Dignam, J.; Wolmark, N.; Wickerham, D. L.; Fisher, E. R.; Mamounas, E. et al. (1999): Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. In: *Lancet* 353 (9169), S. 1993–2000. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05036-9.

Fitzgibbons, P. L.; Page, D. L.; Weaver, D.; Thor, A. D.; Allred, D. C.; Clark, G. M. et al. (2000): Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. In: *Arch Pathol Lab Med* 124 (7), S. 966–978. DOI: 10.1043/0003-9985(2000)124<0966:PFIBC>2.0.CO;2.

Fodor, J.; Polgar, C.; Major, T.; Mangel, L. C.; Szakolczai, I.; Szamel, I. et al. (2002): The time-course of metastases from breast cancer after mastectomy and breast-conserving surgery with and without isolated local-regional recurrence. In: *Breast* 11 (1), S. 53–57. DOI: 10.1054/brst.2001.0362.

Freedman, G.; Fowble, B.; Hanlon, A.; Nicolaou, N.; Fein, D.; Hoffman, J. et al. (1999): Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (5), S. 1005–1015.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2012): Krebssterblichkeit (Mortalität), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner). Online verfügbar unter http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=MORTALITY_EU&ICD10=C50&Year_from=1995&Year_to=2010&Women=on&Rates=on&Cases=on, zuletzt geprüft am 19.03.2014.

Gilchrist, K. W.; Kalish, L.; Gould, V. E.; Hirschl, S.; Imbriglia, J. E.; Levy, W. M. et al. (1985): Interobserver reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer. An ECOG study. In: *Breast Cancer Research & Treatment* 5 (1), S. 3–10.

Gøtzsche, P. C.; Nielsen, M. (2006): Screening for breast cancer with mammography. In: *Cochrane Database Syst Rev* (4), S. CD001877. DOI: 10.1002/14651858.CD001877.pub2.

Gøtzsche, P. C.; Olsen, O. (2000): Is screening for breast cancer with mammography justifiable? In: *Lancet* 355 (9198), S. 129–134. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)06065-1.

Gøtzsche, Peter C.; Jørgensen, Karsten J. (2012): Effect of population-based screening on breast cancer mortality. In: *The Lancet* 379 (9823), S. 1297. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60039-7.

Hanrahan, Emer O.; Valero, Vicente; Gonzalez-Angulo, Ana M.; Hortobagyi, Gabriel N. (2006): Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast

carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. In: *J Clin Oncol* 24 (13), S. 2113–2122. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8035.

Harris, J. R.; Lippman, M. E.; Veronesi, U.; Willett, W. (1992): Breast cancer (1). In: *N Engl J Med* 327 (5), S. 319–328. DOI: 10.1056/NEJM199207303270505.

Harris, Lyndsay; Fritsche, Herbert; Mennel, Robert; Norton, Larry; Ravdin, Peter; Taube, Sheila et al. (2007): American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. In: *J Clin Oncol* 25 (33), S. 5287–5312. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.2364.

Heywang-Köbrunner, Sylvia H.; Hacker, Astrid; Sedlacek, Stefan (2011): Advantages and Disadvantages of Mammography Screening. In: *Breast Care (Basel)* 6 (3), S. 199–207. DOI: 10.1159/000329005.

Hsieh, C. C.; Trichopoulos, D.; Katsouyanni, K.; Yuasa, S. (1990): Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. In: *Int J Cancer* 46 (5), S. 796–800.

Humphrey, Linda L.; Helfand, Mark; Chan, Benjamin K S; Woolf, Steven H. (2002): Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Ann Intern Med* 137 (5 Part 1), S. 347–360.

Jørgensen, Karsten Juhl; Keen, John D.; Gøtzsche, Peter C. (2011): Is mammographic screening justifiable considering its substantial overdiagnosis rate and minor effect on mortality? In: *Radiology* 260 (3), S. 621–627. DOI: 10.1148/radiol.11110210.

Kelsey, J. L.; Fischer, D. B.; Holford, T. R.; LiVoisi, V. A.; Mostow, E. D.; Goldenberg, I. S.; White, C. (1981): Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. In: *J Natl Cancer Inst* 67 (2), S. 327–333.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie: Fachinformationen zum Screening-Programm. Online verfügbar unter <http://www.mammo-programm.de/fachinformationen/fachinformationen.php>, zuletzt geprüft am 19.03.2014.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2014): *evaluationsbericht2010_20140220*. Pressekonferenz am 20.02. 2014 auf dem Deutschen Krebskongress in Berlin.

Online verfügbar unter http://www.mammo-programm.de/cms_upload/datenpool/evaluationsbericht2010_20140220.pdf, zuletzt geprüft am 18.03.2014.

Kreienberg, Rolf (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032-045OL. Germering: Zuckschwerdt.

Kriege, Mieke; Brekelmans, Cecile T M; Boetes, Carla; Besnard, Peter E.; Zonderland, Harmine M.; Obdeijn, Inge Marie et al. (2004): Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. In: *N Engl J Med* 351 (5), S. 427–437. DOI: 10.1056/NEJMoa031759.

Kürzel, Reiner (2004): Evidenzbasierte Missverständnisse beim Mammakarzinom. Erkrankungsrisiko und Mortalitätsreduktion. In: *Deutsches Ärzteblatt* (101 (36)). Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/pdf/101/36/a2387.pdf#toolbar=1&statusbar=0&view=Fit>, zuletzt geprüft am 27.11.2014.

Kwan, Marilyn L.; Ergas, Isaac Joshua; Somkin, Carol P.; Quesenberry, Charles P.; Neugut, Alfred I.; Hershman, Dawn L. et al. (2010): Quality of life among women recently diagnosed with invasive breast cancer: the Pathways Study. In: *Breast Cancer Res. Treat.* 123 (2), S. 507–524. DOI: 10.1007/s10549-010-0764-8.

Lichtenstein, P.; Holm, N. V.; Verkasalo, P. K.; Iliadou, A.; Kaprio, J.; Koskenvuo, M. et al. (2000): Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. In: *N Engl J Med* 343 (2), S. 78–85. DOI: 10.1056/NEJM200007133430201.

Meric, Funda; Mirza, Nadeem Q.; Vlastos, Georges; Buchholz, Thomas A.; Kuerer, Henry M.; Babiera, Gildy V. et al. (2003): Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. In: *Cancer* 97 (4), S. 926–933. DOI: 10.1002/cncr.11222.

Miller, A. B.; Wall, C.; Baines, C. J.; Sun, P.; To, T.; Narod, S. A. (2014): Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. In: *BMJ* 348 (feb11 9), S. g366. DOI: 10.1136/bmj.g366.

Mittra, I.; Baum, M.; Thornton, H.; Houghton, J. (2000): Is clinical breast examination an acceptable alternative to mammographic screening? In: *BMJ* 321 (7268), S. 1071–1073.

- Morrow, Monica; Strom, Eric A.; Bassett, Lawrence W.; Dershaw, D. David; Fowble, Barbara; Giuliano, Armando et al. (2002a): Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. In: *CA Cancer J Clin* 52 (5), S. 277–300.
- Morrow, Monica; Strom, Eric A.; Bassett, Lawrence W.; Dershaw, D. David; Fowble, Barbara; Harris, J a y R et al. (2002b): Standard for the management of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS). In: *CA Cancer J Clin* 52 (5), S. 256–276.
- Nelson, Heidi D.; Zakher, Bernadette; Cantor, Amy; Fu, Rongwei; Griffin, Jessica; O'Meara, Ellen S. et al. (2012): Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. In: *Ann. Intern. Med.* 156 (9), S. 635–648. DOI: 10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006.
- Nyström, L.; Rutqvist, L. E.; Wall, S.; Lindgren, A.; Lindqvist, M.; Ryden, S. et al. (1993): Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. In: *Lancet* 341 (8851), S. 973–978.
- Nyström, Lennarth; Andersson, Ingvar; Bjurstam, Nils; Frisell, Jan; Nordenskjöld, Bo; Rutqvist, Lars Erik (2002): Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. In: *Lancet* 359 (9310), S. 909–919. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08020-0.
- Olsen, O.; Gøtzsche, P. C. (2001): Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. In: *Lancet* 358 (9290), S. 1340–1342. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06449-2.
- Otten, J. D.; van Dijck, J A; Peer, P. G.; Straatman, H.; Verbeek, A. L.; Mravunac, M. et al. (1996): Long term breast cancer screening in Nijmegen, The Netherlands: the nine rounds from 1975-92. In: *J Epidemiol Community Health* 50 (3), S. 353–358.
- Park, C. C.; Mitsumori, M.; Nixon, A.; Recht, A.; Connolly, J.; Gelman, R. et al. (2000): Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. In: *J Clin Oncol* 18 (8), S. 1668–1675.
- Peterson, M. E.; Schultz, D. J.; Reynolds, C.; Solin, L. J. (1999): Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43 (5), S. 1029–1035.

Putti, T. C.; Pinder, S. E.; Elston, C. W.; Lee, A H S; Ellis, I. O. (2005): Breast pathology practice: most common problems in a consultation service. In: *Histopathology* 47 (5), S. 445–457. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02246.x.

Rakha, Emad A.; El-Sayed, Maysa E.; Lee, Andrew H S; Elston, Christopher W.; Grainge, Matthew J.; Hodi, Zsolt et al. (2008): Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. In: *J. Clin. Oncol.* 26 (19), S. 3153–3158. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.5986.

Robert-Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2013): Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Krebs in Deutschland 2009/2010. Unter Mitarbeit von Peter Kaatsch, Claudia Spix, Stefan Hentschel, Alexander Katalinic, Sabine Luttmann, Christa Stegmaier et al. 9. Aufl., neue Ausg. Berlin: Robert Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung für Deutschland).

Robert-Koch-Institut (2010): Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010 ; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Unter Mitarbeit von Joachim Bertz. Berlin: Robert-Koch-Inst. (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

Samiee, S.; Berardi, P.; Bouganim, N.; Vandermeer, L.; Arnaout, A.; Dent, S. et al. (2012): Excision of the primary tumour in patients with metastatic breast cancer: a clinical dilemma. In: *Curr Oncol* 19 (4), S. e270-9. DOI: 10.3747/co.19.974.

Schreer, I. (2001): Evaluation of current mammography screening studies in Europe and North America. In: *Radiologe* 41 (4), S. 344–351.

Schulz-Wendtland, R.; Becker, N.; Bock, K.; Anders, K.; Bautz, W. (2007): Mammography screening. In: *Radiologe* 47 (4), S. 359-69; quiz 370. DOI: 10.1007/s00117-007-1490-z.

Shenouda, Mina N.; Sadek, Betro T.; Goldberg, Saveli I.; Keruakous, Amany R.; Croft, Brandon J.; Abi Raad, Rita F; Taghian, Alphonse G. (2013): Clinical Outcome of Isolated Locoregional Recurrence in Patients With Breast Cancer According to Their Primary Local Treatment. In: *Clin. Breast Cancer*. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.12.007.

Siegmund-Schultze, Nicola (2014): Deutscher Krebskongress in Berlin: Qualität von Screening und Therapie im Fokus. Medizinreport. In: *Dtsch Arztebl* 111 (10), S. A 399-400.

Online verfügbar unter

<http://www.aerzteblatt.de/pdf/111/10/a399.pdf#toolbar=1&statusbar=0&view=Fit>,
zuletzt geprüft am 21.03.2014.

Silverstein, M. J.; Lagios, M. D.; Groshen, S.; Waisman, J. R.; Lewinsky, B. S.; Martino, S. et al. (1999): The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. In: *N Engl J Med* 340 (19), S. 1455–1461. DOI: 10.1056/NEJM199905133401902.

Silverstein, M. J.; Poller, D. N.; Waisman, J. R.; Colburn, W. J.; Barth, A.; Gierson, E. D. et al. (1995): Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. In: *Lancet* 345 (8958), S. 1154–1157.

Silverstein, Melvin J. (2003): The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. In: *Am J Surg* 186 (4), S. 337–343.

Silverstein, Melvin J.; Recht, Abram; Lagios, Michael D.; Bleiweiss, Ira J.; Blumencranz, Peter W.; Gizienski, Terri et al. (2009): Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. In: *J Am Coll Surg* 209 (4), S. 504–520. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.07.006.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2011): Pressemitteilung Nr. 048: Jeder vierte Todesfall auf Krebsleiden zurückzuführen. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2011/02/PD11_048_232.html, zuletzt geprüft am 19.03.2014.

Tabar, L.; Chen, H. H.; Duffy, S. W.; Yen, M. F.; Chiang, C. F.; Dean, P. B.; Smith, R. A. (2000): A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study. In: *Lancet* 355 (9202), S. 429–433.

Tabar, L.; Vitak, B.; Chen, H. H.; Yen, M. F.; Duffy, S. W.; Smith, R. A. (2001): Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. In: *Cancer* 91 (9), S. 1724–1731.

Tonelli, Marcello; Connor Gorber, Sarah; Joffres, Michel; Dickinson, James; Singh, Harminder; Lewin, Gabriela et al. (2011): Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. In: *CMAJ* 183 (17), S. 1991–2001. DOI: 10.1503/cmaj.110334.

UICC (2002): TNM Classification of Malignant Tumors. 6. Aufl. Hg. v. L. H. Sobin und Ch Wittekind. John Wiley & Sons.

Vietinghoff, L. (2009): Beziehung von Tumoreigenschaften zum Resektionsstatus primär resezierter Mammakarzinome. Dissertation. Philipps-Universität Marburg, Marburg. Institut für Pathologie.

Virnig, Beth A.; Tuttle, Todd M.; Shamliyan, Tatyana; Kane, Robert L. (2010): Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. In: *J. Natl. Cancer Inst.* 102 (3), S. 170–178. DOI: 10.1093/jnci/djp482.

Ward, B. A.; McKhann, C. F.; Ravikumar, T. S. (1992): Ten-year follow-up of breast carcinoma in situ in Connecticut. In: *Arch Surg* 127 (12), S. 1392–1395.

Weigel, Stefanie; Heindel, Walter; Heidinger, Oliver; Berkemeyer, Shoma; Hense, Hans Werner (2013): Digital Mammography Screening: Association between Detection Rate and Nuclear Grade of Ductal Carcinoma in Situ. In: *Radiology*, S. 131498. DOI: 10.1148/radiol.13131498.

Yaffe, Martin J.; Mainprize, James G. (2011): Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. In: *Radiology* 258 (1), S. 98–105. DOI: 10.1148/radiol.10100655.

Yen, M-F; Tabar, L.; Vitak, B.; Smith, R. A.; Chen, H-H; Duffy, S. W. (2003): Quantifying the potential problem of overdiagnosis of ductal carcinoma in situ in breast cancer screening. In: *Eur J Cancer* 39 (12), S. 1746–1754.

9 Anhang

9.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Ermittlung des Van-Nuys-Prognose-Index, aus University of Southern California/Van-Nuys-Prognostic-Index (USC/VNPI) (Silverstein 2003)</i>	11
Tabelle 2: <i>WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome, aus Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genitale Organs, S. 10 (WHO 2003) und WHO Classification of Tumours of the Breast, S. 8 (WHO 2012)</i>	12
Tabelle 3: <i>TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms, aus TNM Classification of Malignant Tumors (UICC 2002)</i>	15
Tabelle 4: <i>Kriterien des Gradings für das invasive Mammakarzinom (Elston und Ellis 1991)</i>	18
Tabelle 5: <i>Gegenüberstellung der Gruppen</i>	32
Tabelle 6: <i>Darstellung der untersuchten Tumorparameter in der Kurativgruppe</i>	33
Tabelle 7: <i>Darstellung der untersuchten Tumorparameter in der Screeninggruppe</i>	34
Tabelle 8: <i>Einteilung in Altersgruppen</i>	35
Tabelle 9: <i>Darstellung der untersuchten Tumorparameter in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe</i>	36
Tabelle 10: <i>Verteilung zwischen In-situ- und invasiven Karzinomen in Kurativ- und Screeninggruppe (unifokale Tumoren)</i>	38
Tabelle 11: <i>Verteilung der multifokalen Tumoren in Kurativ- und Screeninggruppe</i> ... 38	
Tabelle 12: <i>Verteilung des Differenzierungsgrades der unifokalen invasiven Karzinome in der Kurativgruppe und der Screeninggruppe</i>	39
Tabelle 13: <i>Verteilung der Tumorstadien in der Kurativgruppe, der altersangepassten Kurativ-Untergruppe und der Screeninggruppe (unifokale Tumoren)</i>	41
Tabelle 14: <i>Gegenüberstellung der Gesamtverteilung von Nodalstatus und Tumorgröße in der Kurativgruppe (uni- und multifokale Tumoren)</i>	43
Tabelle 15: <i>Gegenüberstellung der Gesamtverteilung von Nodalstatus und Tumorgröße in der Screeninggruppe (uni- und multifokale Tumoren)</i>	44
Tabelle 16: <i>Verteilung des Nodalstatus der invasiven Tumoren nach pN0 (nicht befallene LK), pN+ (befallene LK) und pNX (keine Angabe) in Kurativgruppe, altersangepasster Kurativ-Untergruppe und Screeninggruppe (unifokale Tumoren)</i> ...	46

Tabelle 17: <i>Verteilung der Operationsverfahren BET und Mastektomie in der Kurativgruppe, altersangepassten Kurativ-Untergruppe und Screeninggruppe (unifokale Tumoren)</i>	48
Tabelle 18: <i>Verteilung der Operationsverfahren auf uni- und multifokale Tumoren in der Kurativgruppe</i>	48
Tabelle 19: <i>Verteilung der Operationsverfahren auf uni- und multifokale Tumoren in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe</i>	49
Tabelle 20: <i>Verteilung der Operationsverfahren auf uni- und multifokale Tumoren in der Screeninggruppe</i>	49

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Gesamtverteilung der Tumoren bezüglich ihrer Invasivität in der Kurativgruppe bei unifokalen Tumoren</i>	37
Abbildung 2: <i>Gesamtverteilung der Tumoren bezüglich ihrer Invasivität in der Screeninggruppe bei unifokalen Tumoren</i>	37
Abbildung 3: <i>Verteilung des Differenzierungsgrades der Tumoren auf die Altersgruppen (unifokale Tumoren, Kurativ- und Screeninggruppe)</i>	40
Abbildung 4: <i>Gegenüberstellung von Grading und Tumorgroße in der Kurativgruppe (uni- und multifokale Tumoren)</i>	42
Abbildung 5: <i>Gegenüberstellung von Nodalstatus bei kleinen invasiven unifokalen Tumoren (< pT2) in Screening- und Kurativgruppe (ohne Berücksichtigung der pNX-Fälle)</i>	45
Abbildung 6: <i>Verteilung des Resektionsstatus bei unifokalen Tumoren zwischen altersangepasster Kurativ-Untergruppe und Screeninggruppe</i>	47
Abbildung 7: <i>Verteilung der Operationsverfahren BET und Mastektomie bei uni- und multifokalen Tumoren in der Screeninggruppe</i>	50
Abbildung 8: <i>Verteilung der Operationsverfahren BET und Mastektomie bei uni- und multifokalen Tumoren in der altersangepassten Kurativ-Untergruppe</i>	51

9.3 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
BET	brusterhaltende Therapie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Karzinom
cm	Zentimeter
DCIS	duktales Carcinoma in situ
d.h.	das heißt
et al.	at alii
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
histopath.	Histopathologisch
KG	Kerngrad
KI	Kontraindikation
klin.	Klinisch
l	Liter
LCIS	lobuläres Carcinoma in situ
LK	Lymphknoten
LN	lobuläre Neoplasie
M.	Musculus
Mast.	Mastektomie
max.	maximal
Max	Maximum
Min	Minimum
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OP	Operation
Pat.	Patientin

R	Resektionsstatus
SD	screen detected
sek.	sekundär
SN	sentinel node
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unter
UICC	Union Internationale contre le Cancer
u.a.	unter anderem
u/o	und/oder
u.s.	unten stehenden
V.	Vena
V.a.	Verdacht auf
VNPI	Van Nuys Prognostic Index
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

9.4 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Damen und Herren

In Marburg:

Albert, Alter, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Becker, Berger, Bette, Bien, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, del Rey, Donner-Banzhoff, Eberhart, Engelhart-Cabilic, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Görg, Gress, Grimm, Hadji, Hellmeyer, Hertel, Herzum, Hofbauer, Hoffmann, Hoyer, Kalinowski, Kann, Kill, Kim-Berger, Klose, Konrad, Köhler, Kolb-Niemann, Koolmann, Krieg, Kroh, Lill, Liss, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Max, Meyer, Michl, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller Mutters, Oertel, Neubauer, Pagenstecher, Plant, Ramaswamy, Rausch, Renz, Richter, Röhm, Röper, Rolfes, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schu, Seitz, Sekundo, Steiniger, Strauch, Tackenberg, Teymoortasch, Torossian, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin, Zettl, Zovko

In Winterthur:

Decurtins, Käch, Oberle

9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben:

Zunächst danke ich Herrn Prof. Barth für die Idee, Konzeption und Betreuung der vorliegenden Arbeit. In dieser Zeit konnte ich meine Fähigkeiten wissenschaftlichen Arbeitens weiterentwickeln und auch auf persönlicher Ebene neue, wertvolle Erfahrungen sammeln.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Moll für die weitere Betreuung der Arbeit nach dem Wechsel von Herrn Prof. Barth an die Universitätsklinik Münster. Herr Prof. Moll hat die Arbeit sehr konstruktiv und mit großer Sorgfalt weitergeführt und an einigen Passagen entscheidende Akzente gesetzt.

Bei Herrn Prof. Strauch und Dr. Irle möchte ich mich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Desweiteren danke ich Frau Dr. Karin Bock, Leiterin des Referenzzentrums Mammographie Südwest (Marburg), für die Bereitstellung der Daten des Screening-Programms in Marburg.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Gress und Herrn Prof. Michl, die mir großen Rückhalt bei der Fertigstellung der Arbeit gegeben haben.

Gewidmet ist diese Arbeit meinen Eltern, denn ihnen kann ich gar nicht genug danken. Mein gesamtes Leben lang konnte ich mir der uneingeschränkten Unterstützung und Förderung ihrer sicher sein, was mir gerade in der Zeit als Doktorandin viel Kraft gegeben hat. In Momenten des Erfolgs wusste ich um ihre tiefe Freude und ihren Stolz. In Momenten der Enttäuschung oder des Misserfolges konnte ich auf aufmunternde, konstruktive Ratschläge vertrauen, deren abschließende bedeutungsvolle Prophezeiung ein weiteres mit dem Schicksal hadern immer wieder im Keim erstickte („... und wer weiß, für was das gut ist.“). Insbesondere die Zeit als Doktorandin hat meinen Eltern und mir viel abverlangt, um so dankbarer bin ich für die mentale und tatkräftige Unterstützung, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Meinem Bruder danke ich für das ausdauernde Mitfiebern bis zum Überqueren der Ziellinie.

Abschließend bedanke ich mich von Herzen bei meinem Mann Stefan, der jede Phase dieser Arbeit begleitet und mit mir durchgestanden hat. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und ist nie müde geworden, mir bei Formulierungs- oder Formalitätsfragen beratend zur Seite zu stehen. Danke, dass Du meine Launen und emotionalen Entladungen ertragen und mich immer wieder neu motiviert hast. Danke, dass Du immer für mich da bist.