

1. EINLEITUNG	2
2. VORBETRACHTUNGEN	3
2.1. EPIDEMIOLOGIE DES MAMMAKARZINOMS	3
2.2. RISIKOFAKTOREN.....	4
2.3. PRÄVENTION UND FRÜHERKENNUNG	6
2.4. DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	8
2.4.1. <i>Klinische Untersuchung</i>	8
2.4.2. <i>Mammographie</i>	9
2.4.2. <i>Mammasonographie</i>	12
2.4.3. <i>Kernspintomographie (NMR, MRT) der Mamma</i>	14
2.4.4. <i>Andere bildgebende Verfahren</i>	16
2.5. PROGNOSE.....	17
2.6. HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK.....	18
2.6.1. <i>Duktales Carcinoma in situ (DCIS)</i>	21
2.6.2. <i>Carcinoma lobulare in situ</i>	23
2.6.3. <i>Invasiv duktales Karzinom (IDC)</i>	24
2.6.4. <i>Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)</i>	24
3. MATERIAL UND METHODEN	26
4. RESULTATE.....	28
4.1. PATIENTENKOLLEKTIV	28
4.2. ALTERSVERTEILUNG	33
4.3. HISTOLOGISCHE BEFUNDE	35
4.3.1. <i>Analyse der benignen Veränderungen und unauffälligen Befunde</i>	36
4.3.2. <i>Analyse der Patientinnen mit einem Karzinom/CIS</i>	41
5. DISKUSSION	55
5.1. DISKUSSION DER RESULTATE.....	55
5.2. SPEZIELLE DISKUSSION UNTER DEM GESICHTSPUNKT DER FRÜHERKENNUNGSPROGRAMME	66
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	74
7. LITERATURVERZEICHNIS	77

1. EINLEITUNG

Nach wie vor ist das Mammakarzinom der häufigste Organkrebs der Frau. Die Inzidenz ist ansteigend. Je früher es gelingt den Tumor zu erkennen, desto prognostisch günstiger ist dies für die Patientin.

Es gilt also die zur Verfügung stehende Diagnostik so einzusetzen, daß die Tumordiagnose in einem Frühstadium gestellt wird. Da bei der klinischen Untersuchung gerade diese Tumorstadien oft okkult bleiben, sind hohe Anforderungen an die bildgebenden Verfahren gestellt.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie des Klinikums Stralsund wurden in einer vorhergehenden Dissertation von SHIPP [1] Mammahistologien aus dem Zeitraum 1976 bis 1987 untersucht, zusätzlich erfaßte man Mammographiebefunde von 1982-1987. Es erfolgte eine Auswertung hinsichtlich diagnostischer Kriterien, außerdem wurden territorial bedingte Unterschiede der Einzugsgebiete Bergen und Stralsund dargelegt.

Ziel der vorliegenden 1997 begonnenen Arbeit soll es sein darzulegen, ob im Rahmen der ständigen Entwicklung der diagnostischen Verfahren eine frühere Diagnose des Mammakarzinoms erfolgt. Es werden der „Zeitraum der Einführung der bildgebenden Mammadiagnostik 1982-1987“ und der „Zeitraum der allgemeinen Verfügbarkeit der bildgebenden Verfahren 1990-1995“ verglichen. Weiterhin soll untersucht werden, ob die von SHIPP [1] dargelegten territorialen Unterschiede zwischen dem Stralsunder und Bergener Einzugsgebiet eine Angleichung erfahren haben. Die Ergebnisse werden als Maß für die Effizienz der in Deutschland zur Verfügung stehenden Früherkennungsmaßnahmen angesehen.

2. VORBETRACHTUNGEN

2.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

In der Bundesrepublik Deutschland ist das Mammakarzinom der häufigste Tumor der Frau. 1993 wurde eine Inzidenz von 41330 Neuerkrankungen geschätzt, dies entspricht 25% der Malignome. Das Mammakarzinom verursachte 17% der Krebstodesfälle und zählt somit zu den häufigsten Krebstodesursachen. Nach einer Einschätzung der American Cancer Society von 1991 beträgt das Risiko einer Amerikanerin während ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken 11%. Dies bedeutet fast eine Verdoppelung der Inzidenz gegenüber dem Jahr 1969. In den anderen westlichen Industrieländern ist die Inzidenz ähnlich, auch hier ist ein ständiges Ansteigen zu verzeichnen. In der BRD beträgt das Risiko etwa 10% [2,3,4,5,7]

In Asien tritt das Mammakarzinom im Gegensatz zu den Hochrisikoländern relativ selten auf. Des weiteren besteht hier ein Unterschied in den Altersinzidenzkurven. In allen Ländern ist in der fertilen Phase ein steiler Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen, in den Hochrisikoländern flacht die Inzidenzkurve postmenopausal ab, in Asien hingegen zeigt sich eine Abnahme der Anzahl neuer Erkrankungsfälle gegenüber dem prämenopausalen Zeitraum [5].

Bei Auswanderern aus Ländern mit geringer Mammakarzinomhäufigkeit gleicht sich die Inzidenz innerhalb weniger Generationen der des Gastlandes an. Dieser Fakt weist auf ursächliche Umwelteinflüsse hin. Des weiteren spielen ethnische Faktoren eine Rolle. So erkrankt die weiße nordamerikanische Bevölkerung häufiger als die farbige. Eine wesentliche ätiologische Komponente sind die weiblichen Geschlechtshormone, dies spiegelt sich im deutlich niedrigeren Erkrankungsrisiko für Männer wieder (ca. 1:100) [6].

2.2. Risikofaktoren

Es gelang bisher nicht, eine bestimmte Determinante zu isolieren, welche für die Entstehung des Mammakarzinoms ursächlich ist.

Die jährlichen Sterbefälle nehmen mit zunehmendem *Alter* kontinuierlich zu [6]. Das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, steigt bei *familiärer Belastung* [5,6,7,9]. Verwandte 1.Grades einer Patientin mit Mammakarzinom erkranken 2-3mal häufiger, wobei bei unilateralen Tumoren das Risiko lediglich bei prämenopausalem Auftreten erhöht ist. Bei bilateralen Karzinomen liegt sowohl prä- als auch postmenopausal ein erhöhtes Risiko vor [5].

Tab.1 Erkrankungsrisiko bei Verwandten 1.Ordnung mit positiver Familienanamnese (nach BAIN et al.) [5]

Erkrankte Verwandte	Relatives Risiko
Mutter	1,8
Schwester	2,5
Mutter und Schwester	5,6

Eine verlängerte Menstruation in Folge einer *frühen Menarche* bzw. *späten Menopause* erhöhen das Brustkrebsrisiko. Einen weiteren Einfluß hat die Gravidität. Die Geburt eines Kindes vor dem 20. Lebensjahr senkt das Karzinomrisiko, hingegen steigt das Risiko bei *später Erstgravidität*. Eine lange Laktationsphase führt zu einem geringen Schutz.

Die *postmenopausale Östrogeneinnahme* wird kontrovers diskutiert. Hier ist die Dauer der Östrogentherapie von Bedeutung. Oralen Antikonzeptiva wird kein Einfluß auf das Karzinomrisiko zugeschrieben.

Das Risiko, am Mammakarzinom zu erkranken, steigt bei einer *proliferativen Mastopathie* in der Anamnese, wobei das Vorhandensein von Atypien und einer zusätzlich positiven Familienanamnese besonders ungünstig ist [5,6,7,8,9].

Die oben erwähnten Unterschiede im Auftreten des Mammakarzinoms in Asien und den westlichen Industrieländern führt man auf Unterschiede in der *Ernährung* und damit verbundene Varianten des Lebensstils zurück. Bei postmenopausalen Frauen steigt die Östrogenproduktion mit vermehrter Nahrungsfettaufnahme [5,6].

Der Zusammenhang zwischen Mammakarzinominzidenz und Alkoholgenuß ist wie auch die Abhängigkeit zwischen Nikotinabusus und der Inzidenz des Brustkrebses umstritten [6].

Durch eine erhöhte *Strahlenbelastung* steigt das Risiko der Entstehung des Mammakarzinoms. Opfer der Atombombenabwürfe auf Hiroshima und Nagasaki erkrankten signifikant häufiger am Mammakarzinom. Auch im Rahmen der häufigen Röntgenkontrollen bei Tuberkulosepatientinnen und nach Bestrahlung der postpartalen Mastitis war eine vermehrte Entwicklung von Mammakarzinomen zu beobachten [5,6].

Der überwiegende Teil der Mammakarzinome tritt sporadisch auf, bei 5% bis 10% aller Fälle liegt der Erkrankung eine *genetische Prädisposition* zugrunde. Eine besondere Rolle nehmen hier nach gegenwärtigem Kenntnisstand das BRCA1-Gen, das BRCA2-Gen, das p53-Gen und das AT-Gen ein. Es handelt sich um Tumorsuppressorgene, deren Funktionsverlust durch Mutationen zu Zelltransformationen führt. BRCA1-Mutationen sind in belasteten Familien verschiedener Populationen mit unterschiedlichen Häufigkeiten an der Brustkrebsentstehung beteiligt. So sind diese in Rußland häufiger als in Israel und Italien. In Island hingegen sind fast alle familiären Dispositionen auf Veränderungen am BRCA2-Gen zurückzuführen. 20-25% der familiären Mammakarzinome in Deutschland zeigen Mutationen an BRCA1, für weitere 15-20% sind wahrscheinlich Veränderungen an BRCA2 ursächlich. Trägerinnen mit Mutationen des auf Chromosom 17 lokalisierten BRCA1-Gens haben ein 50-60%iges Risiko bis zum 75. Lebensjahr am Mammakarzinom zu erkranken. Die Korrelation mit

dem auf Chromosom 13 lokalisierten BRCA2-Gens ist weniger eng. BRCA2 Mutationen disponieren für das Auftreten des Brustkrebses beim Mann. Für einen geringen Anteil der familiär auftretenden Karzinome sind vermutlich p53-Mutationen (langer Arm Chromosom 17, 17q13) und AT (Ataxia-Telangiektasie-Gen) verantwortlich [6,10,11,12].

1. BRCA1(breast cancer gen)-Mutationsträgerinnen (RR* 7)
2. Frauen mit behandeltem Mammakarzinom (RR 5)
3. Familiäre Belastung (Mutter, Schwester) (RR 4)
4. atypische duktale/lobuläre Hyperplasie (RR 3)
5. Malignom (Uterus, Ovar, Darm) in der Eigenanamnese (RR 3)
6. Deutliches Übergewicht (RR 2)
7. Nullipara, späte Erstgebärende (>30 J - RR 2)
8. Frühe Menarche (<12J), späte Menopause (>52J - RR 2)
9. Alter über 50 Jahre (RR 2)
10. Hormonsubstitution (RR 1,5)
(Relatives Risiko=RR (bei einem „normalen“ Risiko von 1,0))

Abb.1 Risikofaktoren und Relatives Risiko (nach De Waal et al.) [7]

2.3. Prävention und Früherkennung

Leider fehlen Möglichkeiten der Primärprävention mit gesicherter Wirksamkeit [13]. Es gibt derzeit diätetische und hormonelle Konzepte, um Inzidenz und Mortalität zu senken. Grundlage der diätetischen Strategien ist eine fettarme Ernährung [14,15].

Im Hinblick auf die Prävention ist derzeit die meist untersuchte Substanz das Tamoxifen. In der von 1992-1997 durchgeführten amerikanischen Tamoxifen- Studie (Breast Cancer Prevention Trial with Tamoxifen-BCPT) wurden bei Risikopatientinnen unter Tamoxifengabe 45% weniger invasive Karzinome diagnostiziert als in der Placebogruppe. Auch die Zahl der noninvasiven Karzinome war in der Tamoxifengruppe niedriger. Geringer war ebenfalls die Anzahl der Schenkelhals, -Handgelenks, - und

Wirbelkörperfrakturen, hingegen traten Endometriumkarzinome, Lungenembolien und tiefe Beinvenenthrombosen vermehrt auf. Der in der BCPT aufgezeigte präventive Effekt von Tamoxifen konnte weder in einer von VERONESI et al. (1998) [16], noch in der von POWLES et al. (1998) [17] durchgeführten Studie bestätigt werden. Ursächlich hierfür könnten jüngere Populationen in beiden Studien, die schlechte Compliance in der VERONESI-Studie und Differenzen in den untersuchten Populationen sein (Risiko, Familienanamnese).

Die Entscheidung zur Tamoxifengabe bei Risikopatientinnen muß in Abhängigkeit von der Krankengeschichte der Patientin individuell getroffen werden. Eine Empfehlung zur Prävention mit Tamoxifen bei Patientinnen ohne erhöhtes Karzinomrisiko besteht derzeit nicht. [18,19,20]

Wesentlich für einen Therapieerfolg ist, den Tumor in einem möglichst frühen Stadium zu erfassen. Die Prognose wird durch eine axilläre Lymphknotenmetastasierung verschlechtert. Hat eine hämatogene Metastasierung stattgefunden, ist eine definitive Heilung nicht zu erzielen. Ca. 60% der Erkrankten haben bei einem Auftreten klinischer Symptome bereits axilläre Lymphknotenmetastasen [21].

Von allen gegenwärtig zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden ist die Mammographie die Methode der Wahl, nicht tastbare Mammakarzinome nachzuweisen. Ein mortalitätssenkender Effekt bevölkerungsbezogener mammographischer Früherkennungsprogramme ließ sich in kontrollierten internationalen Studien nachweisen. TABAR et al. [22] beschrieben 1985 eine 31% Reduktion der Brustkrebsmortalität durch ein Mammographiescreening. In Süd-Schweden (Region Malmö) konnte in den letzten 15 Jahren eine Senkung der Sterblichkeit an Brustkrebs durch ein qualitätsgesichertes Früherkennungsprogramm von 34% erreicht werden [23]. Die Deutsche Mammographiestudie (1989-1993) sollte die

Möglichkeiten einer Einführung der Mammographie in das Krebsfrüherkennungsprogramm der gesetzlichen Krankenversicherung prüfen. Der Einsatz technischer und personeller Qualitätssicherungsmaßnahmen erbrachte meßbare Verbesserungen der Qualität der mammographischen Diagnostik [13,23,129].

Tab.2 Mortalitätsreduktion in verschiedenen randomisierten Screening-Studien bei Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr (nach DAY 1991) [107]

Study	% reduction in mortality
HIP (woman aged 50-64 yr)	32
Sweden WE	40
Malmö (women aged over 55 yr)	21
Edinburgh	20
Stockholm	36
<i>Total effect</i>	29
Average effect for woman screened	40

In Deutschland ist die Mammographie nach wie vor von den gesetzlichen Krankenkassen nicht als routinemäßige Früherkennungsuntersuchung zugelassen. Sie kann lediglich bei vorliegendem Verdacht auf ein Karzinom bzw. bei Patientinnen mit Risikofaktoren angefordert werden [7,102].

2.4. Diagnostische Verfahren

2.4.1. Klinische Untersuchung

Inspektion und Palpation sind etablierte Untersuchungsmethoden im Rahmen der klinischen Mammadiagnostik und stehen mit der Erhebung der Anamnese am Anfang der Diagnostikkette. Die Dignitätsbeurteilung eines Knotens ausschließlich anhand der klinischen Untersuchung ist unsicher. Er ist somit so lange als suspekt anzusehen, bis seine benigne Natur bewiesen ist. Auf Grund zyklischer Veränderungen sollten bei prämenopausalen Frauen unsichere Palpationsbefunde 3-10 Tage nach Beginn der Menstruation kontrolliert werden. Initiale Symptome eines

Mammakarzinoms können weiterhin Hautveränderungen, Mamillenveränderungen und pathologische Sekretionen sein. Der mittlere Durchmesser der klinisch entdeckten Tumoren liegt bei 2 cm [24,25]. Bei oberflächlicher Lage sind auch kleinere Karzinome palpabel. Nach BJURSTAM et al. (1974) sind nur 14% der Tumoren im Stadium T1, jedoch 65% der T2-Tumoren, 90% der Karzinome im Stadium T3 und 100% der Neoplasien mit einem Tumorstadium T4 tastbar [26]. Die überwiegende Zahl der Patientinnen mit einem Mammakarzinom erkennt ihre Erkrankung selbst. Dies hat zur Folge, daß eine große Zahl der Frauen mit dem Auftreten klinischer Symptome bereits Metastasen in den Achsellymphknoten aufweist. Dementsprechend haben die durch die Palpation entdeckten Karzinome eine ungünstigere Prognose als kleinere, mittels der bildgebenden Verfahren diagnostizierte Tumoren. Eine Metaanalyse von HILL et al. [27] ergab keine signifikante Abnahme des Lymphknotenbefalls bei Patienten mit regelmäßiger Selbstuntersuchung der Brust. Die mittlere Tumorgroße ließ sich nur unwesentlich reduzieren.

2.4.2. Mammographie

Die Mammographie stellt das primäre bildgebende Diagnoseverfahren der Mamma dar. Es handelt sich um die älteste, verbreitetste und klinisch bedeutungsvollste physikalische Methode. 1913 fertigte der Berliner Chirurg SALOMON erstmals Röntgenaufnahmen von Operationspräparaten nach Mammaamputation an, 1927 führte KLEINSCHMIDT weltweit erstmals die Mammographie an einer Patientin durch. In den 50iger Jahren wurden durch CHARLES GROS (Frankreich) und GERSHON-COHEN (USA) die Grundlagen zur Einführung der Molybdän- Anode geschaffen. Seither entwickelte sich die Mammographie zur effektivsten bildgebenden Methode der Mammadiagnostik [28]. Die Mammographie hat folgende Aufgaben:

- Abklärung unklarer Befunde bei symptomatischen Patientinnen
- Aufdeckung klinisch okkulten Karzinome in der Brustkrebsvorsorge
- präoperative Diagnostik bei brusterhaltenden Operationen

Sie zeigt unter allen bildgebenden Verfahren die höchste Sensitivität im Nachweis von Karzinomen, insbesondere von klinisch okkulten Malignomen. Die Spezifität der Mammographie ist relativ gering, d.h. eine exakte Differenzierung zwischen benignen und malignen Veränderungen gelingt oft nicht. Der positive Vorhersagewert (Positive Predictive Value – PPV) liegt etwa bei 30%, wobei die Literaturangaben weit auseinandergehen, die Werte für den PPV liegen zwischen 8,6% und 70%. HENDRIKS (1989) beobachtete, daß ein Ansteigen auf 70% mit zunehmender Screening Erfahrung möglich ist. Der PPV wird somit auch als ein Parameter für das Können des Arztes angesehen. Mit zunehmendem Patientenalter ist ein Anstieg des PPV zu verzeichnen. Nach Ansicht von SCHREER und FRISCHBIER wäre ein PPV von 40% ein optimaler Wert für einen gut ausgebildeten Mammologen. [21,29,30,31,32].

Tab.3 Alter der Untersuchten, Zusatzaufnahmen und Entdeckungsrate (DMS 1994) [21]

Altersgruppe	Anteil der Zusatzaufnahmen	PPV	Entdeckungsrate
40 - 49 J.	6,2 %	0,17	1,2 ‰
50 – 64 J.	4,5 %	0,30	2,8 ‰
Über 64 J.	3,2 %	0,57	7,3 ‰

Bei einem klinisch verdächtigen Befund werden Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen angefertigt, ggf. werden diese durch eine 3. Ebene ergänzt. Dies gilt auch für die Vorbereitung einer brusterhaltenden Operation zum Ausschluß eines multizentrischen Befalls. Zur Vorsorgeuntersuchung werden Aufnahmen in 2 Ebenen (craniocaudal, mediolateral oder schräg mediolateral) empfohlen, wobei die schräg mediolaterale Aufnahme den

oberen äußeren Quadranten mit dem axillären Fortsatz – hier treten Karzinome am häufigsten auf- am besten erfaßt.

Im Einzelfall sind Vergrößerungs- und Zieltubusaufnahmen zur Befundverifizierung nötig [7,33,34].

Das mammographische Zeichen des Mammakarzinoms 1. Ordnung ist nach KINNE et al. der strahlig auslaufende Herd mit unscharfer Kontur. Hinter diesem Befund verbirgt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Karzinom. Mammographisches Zeichen 2. Ordnung sind in Gruppen angeordnete Mikrokalzifikationen [5]. Mikroverkalkungen stellen die wesentliche diagnostische Leitschiene zur Erkennung okkulten Karzinome dar, 50% der klinisch okkulten Karzinome sind nur an mammographischem Mikrokalk erkennbar [33].

Das definitive Risiko der Strahlenbelastung ist nicht genau bekannt, liegt aber wesentlich niedriger als der nachgewiesene Nutzen der Mammographie. Früher lag die Strahlenbelastung bei 3 bis 5 rad pro Aufnahme (Hochdosisbereich), durch die Entwicklung der Rastertechnik und den Einsatz von empfindlichen Film- Foliensystemen konnte die Strahlenbelastung jedoch deutlich reduziert werden. Die Dosisempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Senologie beträgt 0,5 mGy (0,5 rad). Anhand des noch nicht bewiesenen *relativen (multiplikativen) Risikomodells* wurde kalkuliert, daß eine 2 Ebenen- Mammographie mit einer mittleren Parenchymdosis von 0,5 mGy (Niedrigdosisbereich) ein kumulatives Risiko von 30 Brustkrebsfällen pro 1 Mio. mammographierter Frauen in 40 Jahren mit sich bringt. Demgegenüber liegt das kumulative natürliche Brustkrebsrisiko für die weibliche Bevölkerung bei ca. 100000 Karzinomen/ 1 Mio. Frauen in 40 Jahren. Das natürliche Risiko erhöht sich somit von 10% auf 10,0003% . Man geht hier von einer gemittelten Inzidenz über alle Altersklassen aus. Bei allen Langzeitbeobachtungen in

randomisierten Studien wurde kein Anstieg der Brustkrebshäufigkeit beobachtet. [23,33,35,36].

In klinischer Erprobung befindet sich die *digitale Mammographie*. Sie bietet den Vorteil einer besseren Kontrastabstufung, die Möglichkeit der nachträglichen Bildverarbeitung sowie ein größeres Bildformat. Die absolute Konstanz der Bildqualität ist bei Verlaufskontrollen vorteilhaft. Die Strahlenbelastung ist niedriger als bei der konventionellen Mammographie. Trotz einer im Vergleich zur Film-Folienmammographie niedrigeren Ortsauflösung ist die Detailerkennbarkeit beider Methoden als gleich gut anzusehen. [33,37]

Weiterhin stehen **interventionell-mammographische** Methoden zur Verfügung. Die *Pneumozystographie* wurde durch die Ultraschalldiagnostik abgelöst. Eine Methode zur Beurteilung pathologischer Milchgangsveränderungen stellt die *Galaktographie* dar. Sie eignet sich weiterhin zur präoperativen Markierung des befallenen Ganges. Mit Hilfe der mammographische Stereotaxie ist eine Stanzbiopsie zur Abklärung unklarer Palpationsbefunde sowie suspekter Mikrokalkareale möglich. Da sich in 30% der Fälle im histologischen Präparat intraduktale Karzinomanteile neben den Mikrokalkstrukturen nachweisen lassen, ist die alleinige Abklärung durch eine Stanzbiopsie umstritten. Dennoch sollte hier zunächst eine Punktion durchgeführt werden, um unnötige offene Biopsien zu vermeiden.[21,33,36,86].

2.4.2. *Mammasonographie*

Die Sonographie der Mamma gilt als die wichtigste Ergänzungsmethode zur Röntgenmammographie (29,30,31,32,34,38,39,45).

Früher wurde die Sonographie nur zur Differenzierung von zystischen und soliden Herdbefunden eingesetzt. Durch die Einführung der hochauflösenden Sonographie ist mittlerweile auch eine Erkennung von

subklinischen Tumoren möglich [38,39,40,41,97]. Die Methode eignet sich zur primären Bildgebung bei Frauen unter dem 30. Lebensjahr sowie zur Bildgebung bei Patientinnen mit mammographisch dichter Brust. Die Sonographie kommt bei der Abklärung mammographisch nicht sichtbarer Palpationsbefunde zu Einsatz. Außerdem dient der Ultraschall der Dignitätsbeurteilung von Mammaläsionen und ist insbesondere bei benignen Veränderungen der Mammographie hinsichtlich der Spezifität überlegen. Die Treffsicherheit der Sonographie in der Diagnostik von benignen Mammaläsionen ist höher als die der Mammographie, das Verhältnis beträgt 93% versus 67% (TEUBNER 1993). Es ist somit möglich, unnötige Biopsien zu vermeiden. Die Mammasonographie dient der Diagnostik im Rahmen der onkologischen Nachsorge, sie stellt ein alternatives Verfahren in der Rezidivsuche bei bestrahlten Mammae dar. Ein weiteres Einsatzgebiet der Mammasonographie sind die präoperative Markierung und die stanziobiopsische Abklärung sonographisch sichtbarer Läsionen. Außerdem hat sich am eigenen Haus die intraoperative Präparatesonographie zur Qualitätssicherung durchgesetzt. (30,31,34,38,42,43,44,45,97). Mikrokalzifikationen, welche als wegweisender Parameter in der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms gelten, sind sonographisch nicht zuverlässig zu detektieren. Die Sonographie ist daher als alleinige Vorsorgeuntersuchung nicht geeignet (24,29,30,31,42,).

Das sonographische Erscheinungsbild von Mammakarzinomen variiert erheblich. Es wurden Kriterien zur Dignitätsbestimmung erarbeitet, das Auftreten mehrerer dieser Kriterien erhöht die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Karzinoms [30,45].

Durch eine Kombination von Mammographie und Sonographie läßt sich eine höhere Treffsicherheit in der Erkennung von Mammakarzinomen erreichen (45,46,47,97).

Die Dignitätsbestimmung kann durch den Einsatz der *kontrastverstärkten farbcodierten Dopplersonographie* und der *Power-Doppler-Sonographie* verbessert werden. In beiden Verfahren lassen sich Aussagen zur Tumorangiogenese treffen. Eine absolut sichere Dignitätseinschätzung ist bisher nicht möglich. Die Spezifität der Verfahren ist durch überlappende Befundmuster maligner und entzündlicher/mastopathischer Veränderungen eingeschränkt. Es lassen sich neue, ergänzende Kriterien zur differentialdiagnostischen Einordnung von Mammaherden finden. Insbesondere bei der Differenzierung postoperativen Narben von Rezidivtumoren könnte die Beurteilung der Tumervaskularisation vorteilhaft sein [48,49,50,51,52].

2.4.3. Kernspintomographie (NMR, MRT) der Mamma

Die erste kernspintomographische Untersuchung der Brust wurde 1982 durchgeführt. Es gelang nicht benigne und maligne Veränderungen ausreichend voneinander zu trennen. Durch den Einsatz des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA wurde 1985 ein entscheidender Fortschritt erzielt. Die Amerikaner bevorzugten in der weiteren Entwicklung den Einsatz hochauflösender Sequenzen mit Fettsuppression, in Europa wurde der Vorteil in dynamischen Kontrastmittelsequenzen gesehen. Die neueste Gerätetechnologie ermöglicht eine Kombination von dynamischen Untersuchungen und hochauflösenden, fettunterdrückenden Sequenzen. Die MRT der Mamma zeichnet sich durch ihre hohe Sensitivität aus, auf Grund der nur geringen Spezifität ist ihre Anwendung jedoch auf Problemfälle beschränkt.

In der Literatur werden folgende Indikationen für eine MRT der Mamma angegeben:

- Untersuchung von Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko welche mit einer Silikonprothese versorgt wurden
- Differenzierung zwischen alten Narben und Rezidivtumoren nach Voroperationen und Radiatio
- unklarer Tastbefund ohne mammographisches/ sonographisches Korrelat
- Therapieplanung (z.B. Ausschluß eines multizentrischen Befalls oder Ausschluß einer Brustwandinfiltration)
- Primärtumorsuche bei axillären Lymphknotenmetastasen und unauffälliger Mammographie/Sonographie

Das dynamische Kontrastmittelverhalten einer Läsion ist Grundlage der Mamma- MRT- Diagnostik. Das dynamische Kontrastmittelverhalten ist als Ausdruck der Tumorangiogenese zu werten. Eine tumorähnliche Kinetik können entzündliche Prozesse und proliferierende mastopathische Veränderungen aufweisen, auch beim Vorliegen einer sklerosierenden Adenose und bei Fettgewebsnekrosen bestehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten. In einem geringen Prozentsatz der Fälle ist ein Fibroadenom nicht sicher von einem Karzinom zu trennen. Eine Differenzierung von Mikroverkalkungen ist mittels der MRT nicht möglich. Älteres Narbengewebe (3 bis 6 Monate nach OP, 12 bis 18 Monate nach Bestrahlung) hingegen ist von Rezidivtumoren zu differenzieren. Zur korrekten Befundinterpretation sind Informationen aus konventionellen Methoden wichtig. Die MRT ist derzeit lediglich als ergänzende Methode zur Klärung von Problemfällen geeignet, ein routinemäßiger Einsatz ist auch aus Kostengründen nicht zu empfehlen. [31,34,53,54,55,56]

2.4.4. Andere bildgebende Verfahren

Szintimammographie

Nach i.v. Applikation von Tc-99m MIBI stellen sich Mammakarzinome durch eine umschriebene Mehrspeicherung dar. Der exakte Mechanismus des Tc-99m MIBI – Uptake ist bisher nicht geklärt. Das Verfahren eignet sich lediglich als Zusatzuntersuchung bei symptomatischen Problempatientinnen mit dichtem Drüsengewebe [57,58]. Eine Einführung der Szintimammographie in die Klinik ist auf Grund der geringen Erfahrungen und der unzureichenden Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden etablierten diagnostischen Verfahren nach Ansicht von JUNKERMANN und KEßLER (1999) nicht gerechtfertigt. Auch unter dem Aspekt der zusätzlichen Strahlenbelastung ist dieses Verfahren kritisch zu bewerten (nach BIRSACK et al. 1 mGy). Eine Stanzbiopsie erscheint zur Abklärung palpabler Mammatumoren, die mittels Mammographie, Sonographie und MRT nicht zu differenzieren sind, geeigneter [59]

Thermographie

Die Rolle der Thermographie in der Detektion von Mammakarzinomen wird kritisch bewertet. Eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Veränderungen ist wie auch eine exakte Tumorlokalisation nicht möglich. Nach MOSKOWITZ (1982) kommt dem Verfahren keine Bedeutung bei der Frühdiagnose des Mammakarzinoms zu [30]

Angiographie

Dieses Verfahren spielt eine untergeordnete Rolle in der Mammakarzinomdiagnostik. Die Angiographie wird lediglich in seltenen Fällen zur lokoregionären Chemotherapie fortgeschrittener Tumoren

eingesetzt. In diesen Fällen lassen sich angiographisch typische Malignitätskriterien nachweisen [30,60]

Computertomographie

Die Computertomographie findet auf Grund ihrer hohen Strahlenbelastung, der nötigen Kontrastmittelapplikation und der aufwendigen Untersuchungstechnik keinen Einsatz in der Diagnostik der Mamma [30].

2.5. Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms zum Zeitpunkt der Primärtherapie resultiert im wesentlichen aus den biologischen Eigenschaften des Tumors, aus dem Stadium der Krankheit sowie aus der therapeutischen Effizienz [24]. Prognosefaktoren ermöglichen eine Abschätzung des individuellen Krankheitsverlaufes. Man unterscheidet „klassische“ von „neuen“ Prognosefaktoren. Nachgewiesene prognostisch relevante Faktoren sind die *Tumorgroße* und der *axilläre Lymphknotenstatus*. Bei nodal positiven Tumoren hat der axilläre Lymphknotenstatus eine höhere prognostische Relevanz als die Tumorgroße. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten ist von prognostischer Bedeutung. Einen weiteren unabhängiger Prognosefaktor stellt das *histologische Grading* dar. Von klinischer Bedeutung ist die Bestimmung des *Rezeptorstatus für Steroidhormone*. Der Rezeptorstatus ist ein therapierelevanter Faktor. Bei nodal- positiven Patientinnen scheint der Progesteronrezeptorstatus, bei nodal- negativen Frauen der Östrogenrezeptorstatus von größerer Bedeutung zu sein. Die Vorhersagekraft nimmt hier mit der Dauer der Nachbeobachtungszeit ab. Ein patientenbezogener Faktor ist das Alter, mit zunehmenden Alter werden histopathologische Risikofaktoren seltener. Die Art der Therapie beeinflusst

im individuellen Fall die Prognose im Hinblick auf Lokalrezidive sowie die Häufigkeit von Fernmetastasen [6,24,61,63,74].

Die „neuen“ Prognosefaktoren berücksichtigen morphologische, biochemische, zellkinetische und genetische Aspekte. Es handelt sich u.a. um

- *Proliferationsfaktoren* (z.B.: Mitose-Index, Thymidinlabeling-Index, Antigen Ki67, MIB1, S-phase Fraktion)
- *Wachstumsfaktor-Rezeptoren* (z.B.: EGF-R, Onkoprotein Her-2/neu)
- *hormonassoziierte Faktoren* (z.B.: pS2, PR, ER)
- *Tumorsuppressorgene* (z.B.: BRCA1, BRCA2, p53)
- *Invasionsfaktoren* (z.B.: uPA, PAI-1, Cathepsin-D)
- *Tumorzellen im Knochenmark* (z.B.: Mak 2E11)
- *Angiogenesefaktoren* (z.B.: CD 31)

Entscheidend für diese „neuen“ Faktoren ist, ob sie Vorhersagen über das rezidivfreie und das Gesamtüberleben erlauben. Weitere Forschungen werden ihre prognostische Relevanz und ihre Bedeutung für die Routinediagnostik klären [6,61,74].

Auf der Konsensuskonferenz von St. Gallen 1998 wurden die Tumorgröße, der Nodalstatus, das Tumorgrading, der Hormonrezeptorstatus und das Alter (<35 Jahre) als prognostisch relevante Faktoren angesehen [62,63,64].

2.6. Histopathologische Diagnostik

Grundlegende Voraussetzung für eine adäquate Therapie des Mammakarzinoms ist die histopathologische Diagnostik. Hier erfolgt eine exakte Bestimmung der Tumorgröße- und form, des Wachstumsverhaltens, des Tumorgradings sowie des Lymphknoten- und Hormonrezeptorstatus. In Kenntnis dieser Daten ist eine pTNM- Klassifikation möglich, welche entscheidend für die Art der Therapie ist. Ergänzt wird die Diagnostik durch bio- und immunhistochemisch erfaßbare Prognosefaktoren. Auf Grund der differenzierten Operationsverfahren in der Mammachirurgie werden hohe

Anforderungen an den Pathologen gestellt, eine exakte Klassifikation sowie genaue Angaben zum lokalen Wachstum sind insbesondere im Rahmen brusterhaltender Operationen nötig.

1. ***Histopathologische Klassifikation.***
2. ***Tumorgrading***
3. ***Lymphknotenstatus.***
4. ***Hormonrezeptorstatus***
5. ***pTNM Klassifikation.***

Abb. 2 Kriterien zur diagnostischen Aussage des Pathologen (nach BÄSSLER 1995) [65]

Ergänzt werden diese Aussagen durch immunhisto- und biochemisch gewonnene Daten. Die Aussagekraft der derzeit bekannten Prognosefaktoren für die Therapieentscheidung muß differenziert betrachtet werden, da sich zum überwiegenden Teil keine therapeutischen bzw. prophylaktischen Konsequenzen daraus ergeben.

Der überwiegende Anteil der Mammakarzinome entstammt dem duktalem Epithel, ein kleinerer Teil der Tumoren geht von den Drüsenläppchen aus. Der Ort der Karzinogenese entspricht einem kleinen duktulo-lobulären Segment, welches sich insbesondere durch eine starke proliferative Aktivität auszeichnet. In diesen Zonen werden die Initialstadien duktaler Karzinome sowie atypische Hyperplasieformen des Carcinoma lobulare in situ gesehen. Die größte Gruppe der infiltrierend wachsenden Mammaneoplasien stellen die invasiv duktalem Karzinome dar. Sie leiten sich vom Epithel der terminalen Gangsegmente ab.

Die Beschreibung und Ausdehnung der Mammaneoplasien erfolgt nach der TNM- Klassifikation der International Union Against Cancer (UICC).

pT - Primärtumor	
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (Anmerkung: Der M. Paget, kombiniert mit einem nachweisbaren Tumor wird entsprechend der Größe des Tumors klassifiziert)
pT1a	Tumor max. Durchmesser ≤ 0,5 cm
pT1b	Tumor max. Durchmesser > 0,5 cm bis 1,0 cm
pT1c	Tumor max. Durchmesser > 1,0 cm bis 2,0 cm
pT2	Tumor max. Durchmesser > 2,0 cm bis 5,0 cm
pT3	Tumor max. Durchmesser > 5,0 cm
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand und Haut (Anmerkung: Die Brustwand schließt die Rippen, die Interkostalmuskeln und den vorderen Serratusmuskel mit ein, nicht aber die Pektoralismuskulatur)
pT4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
pT4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulceration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
pT4d	entzündliches Karzinom
pN - regionäre Lymphknoten	
pNx	keine LK-Beurteilung möglich
pN0	keine regionären LK-Metastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären LK
a	nur Mikrometastasen (< 0,2 cm)
b	Metastasen in LK, zumindest eine > 0,2 cm
i	Metastasen in ein bis drei LK, > 0,2 cm bis < 2,0 cm
ii	Metastasen in ≥ vier LK, > 0,2 cm bis < 2,0 cm
iii	Ausdehnung der Metastasen über die LK-Kapsel hinaus max. Durchmesser > 2,0 cm
iv	Metastasen in LK, max. Durchmesser ≥ 2,0 cm
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären LK, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert
pN3	Metastasen in LK entlang der A. mammaria interna
pM- Fernmetastasen	
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Abb. 3 pTNM- Klassifikation des Mammakarzinoms [65]

Prädilektions- und Manifestationsorte des Mammakarziom werden in folgender Abbildung wiedergegeben [65].

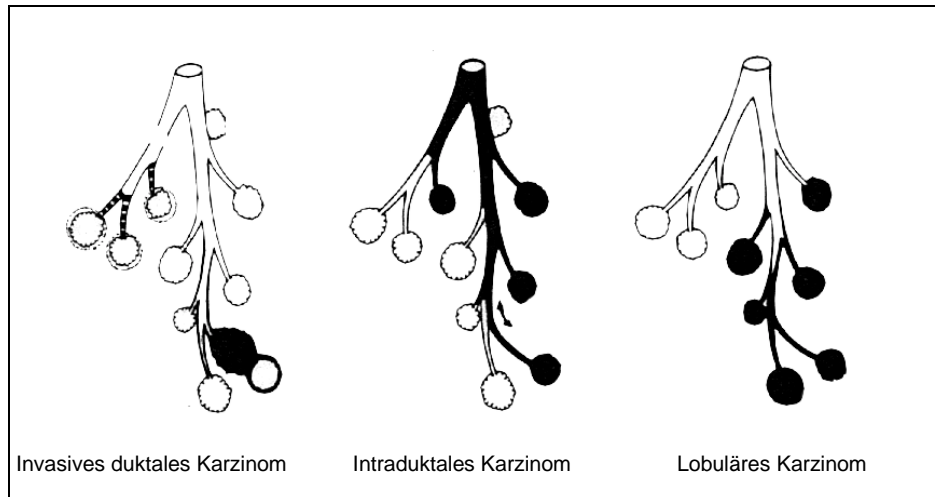


Abb. 4 Schematische Darstellung zur Pathogenese und Topik der Mammakarzinome. Die Querstreifung zeigt das ductulo-lobuläre Gangsegment an (nach BÄSSLER 1995) [65]

2.6.1. Duktales Carcinoma in situ (DCIS)

Auf Grund der Verbesserung der bildgebenden Mammadiagnostik ist es in den vergangenen Jahren zu einer Zunahme der präinvasiven Tumoren im Untersuchungsgut der Pathologen gekommen. Vor der Mammographie-Screening- Ära lag die Inzidenz zwischen 1-5%, in Ländern mit populationsbezogenem Screening ist ein Anstieg der Inzidenz auf bis zu 30 % zu verzeichnen. 1997 traten in den USA mehr als 36000 neue DCIS-Fälle auf, das entspricht 17 % aller neu aufgetretenen Mammaneoplasien. Das duktales Carcinoma in situ ist definiert als eine Proliferation maligner epithelialer Zellen im ductulo-lobulären System der Brust ohne mikroskopischen Nachweis einer Invasion durch die Basalmembran in das umgebende Stroma.

Es stellt eine Risikoläsion für die Entwicklung eines invasiven Karzinoms dar, wobei die Kenntnisse über den natürlichen Verlauf des DCIS begrenzt

sind. Nach FRYKBERG und BLAND (1994) liegt das Risiko eines einem unbehandelten DCIS nachfolgenden invasiven Karzinoms bei 30-50%. Auf Grund seiner morphologischen und biologischen Heterogenität ist eine Subtypisierung nötig, welche bedeutend für das abzuschätzende Risiko und die Rezidivrate ist.

Die klassische Einteilung nach dem histologischen Wachstumsmuster ist mit Nachteilen behaftet, dadurch sind in den letzten Jahren neue Klassifikationsschemata vorgestellt worden. Auf der Konsensuskonferenz zur Klassifikation des DCIS in Philadelphia 1997 wurde keine einheitliche Klassifikation erreicht.

Wichtige Vorhersagewerte für die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs sind das Kerngrading und das Vorliegen von Nekrosen. Aus diesen Faktoren

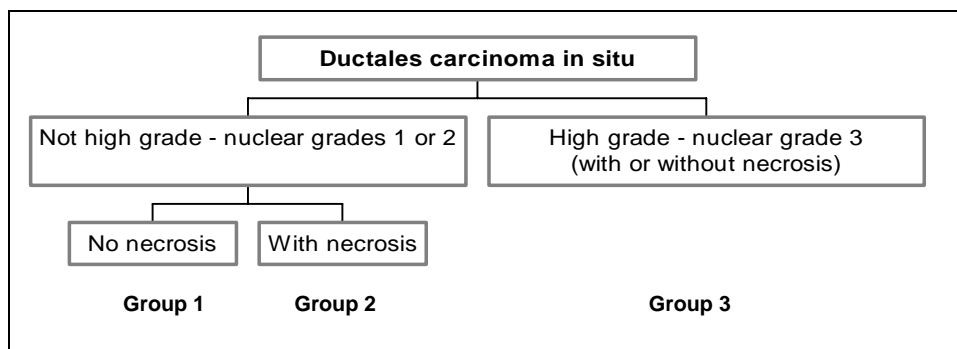


Abb.5 Van Nuys- Klassifikation für das duktales Carcinoma in situ der Brust (nach SILVERSTEIN 1998) [67]

wurde die Van Nuys-Klassifikation entwickelt. Sie beschreibt drei Patientengruppen, welche sich hinsichtlich der Rezidivrate nach brusterhaltender Therapie unterscheiden. Das Pathology-Subcommittee der DCIS-Working Party der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) schlägt vor, das DCIS in 3 Subtypen zu unterteilen:

- gering differenziertes DCIS
- intermediär differenziertes DCIS
- hoch differenziertes DCIS

Daneben werden Sondergruppen abgegrenzt. 50-80% der Läsionen weisen mammographisch erfaßbare Kalzifikationen auf. HOLLAND et al. (1994) konnten den DCIS-Subtyen verschiedene Verkalkungsmuster zuordnen. Neben diesen pathohistologischen Klassifikationen des DCIS wurde ein Score zur Abschätzung der Prognose entwickelt – der Van Nuys Prognostic Index (6,7,66,67,68,69,70).

Tab. 4 Van Nuys- Prognostic Index – Score System für das duktales Carcinoma in situ der Brust (nach SILVERSTEIN 1998) [67]

Prognosefaktor	Score 1	Score 2	Score 3
DCIS- Größe	≤ 15 mm	16-40 mm	≥ 41 mm
Abstand zum Exzisionsrand	≥ 10 mm	1-9 mm	< 1 mm
Histoklassifikation	Van Nuys 1	Van Nuys 2	Van Nuys 3

2.6.2. Carcinoma lobulare in situ

Bei etwa 30 bis 50% der nichtinvasiven Mammakarzinome handelt es sich um ein Carcinoma lobulare in situ (LCIS). Die Diagnose eines LCIS allein wird nach ROSEN (1997) in 1 bis 6% der Fälle gestellt. Da es sich in der Regel um eine nonpalpable Läsion handelt und das LCIS auf Grund der fehlenden Mikrokalzifikationen dem mammographischen Nachweis entgeht, ist eine genaue Angabe zur Inzidenz nicht möglich. Problematisch ist das häufige multizentrische und bilaterale Auftreten.

Entsprechend der WHO-Definition von 1981 handelt es sich beim Carcinoma lobulare in situ um eine Neoplasie, welche die intralobulären Ductuli einbezieht und diese durch locker aggregierte Zellen ausfüllt und erweitert. Es liegt keine Stromainvasion vor.

Nach BÄSSLER (1995) ist die Prognose des LCIS günstiger als die des DCIS. Zugleich hat das LCIS eine Indikatorfunktion für invasive uni- und

bilaterale Karzinome. Eine Risikoabschätzung für das LCIS ist nur nach langen Beobachtungszeiten möglich [21,71,65]

2.6.3. *Invasiv duktales Karzinom (IDC)*

Die invasiv duktales Karzinome bilden die größte Gruppe der infiltrierend wachsenden Karzinome (65-80%). Sie gehen vom Epithel der terminalen Gangsegmente aus. Das IDC ist definiert als ein Tumor, der nicht in eine der anderen Kategorien paßt und deshalb als "not otherwise specified (NOS)" bezeichnet wird. Es handelt sich sowohl um einheitliche Texturen, als auch um unterschiedlich differenzierte und variable Muster durch Komponenten intraduktaler, tubulärer, medullärer, muzinöser und lobulärer Karzinome. Diese machen etwa 30% aus. In über zwei Dritteln der Fälle sind in der Peripherie der invasiv duktales Karzinome sektorförmige Manifestationen eines intraduktalen Tumorwachstums abzugrenzen (65).

2.6.4. *Invasiv lobuläres Karzinom (ILC)*

Das invasiv lobuläre Karzinom tritt mit einer Häufigkeit von 6% – 15% auf. Die Tumoren sind auf Grund ihres diffusen Wachstums palpatorisch und mammographisch schwierig zu diagnostizieren. Die histologische Diagnose beruht auf den zytologischen Charakteristika sowie dem charakteristischen Infiltrationsmuster mit Einzelzellinvasion und Bildung kettenartiger Zellverbände. Liegen beide Kriterien vor spricht man von einem klassischen Typ. Außerdem werden variante Formen unterschieden, die sich hinsichtlich ihrer Prognose vom klassischen Typ unterscheiden.

Die Prognose des ILC wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Studie von GAMEL et al. (1996) zeigte sich für das ILC ohne Lymphknotenmetastasen in den ersten Jahren eine um bis zu 5% bessere Überlebensrate als für das invasiv duktales Karzinom. Die Überlebensraten

glichen sich jedoch nach etwa 15 bis 20 Jahren wieder an. Die statistischen Unterschiede sind nach 10 Jahren bei nodal positiven, wie auch bei nodal negativen Patientinnen für beide Tumorformen gering, so daß das Lagzeitüberleben hier als weitgehend identisch zu betrachten ist [65,71,72].

2.6.5. Weitere Karzinomformen

Seltenere Formen invasiver Mammakarzinome sind das medulläre Karzinom (ca. 3%), das tubuläre Karzinom (1-15%), das muzinöse Karzinom (1-2%) und das papilläre Karzinom (1-7%). Mit einer Häufigkeit von weniger als 1% treten weitere Karzinomtypen auf. Prognostisch günstig sind das tubuläre und das muzinöse Karzinom [65,71]

3. MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Arbeit knüpft an die Dissertation von SCHIPP (1990) [1] an, in welcher der Einfluß der Mammographie auf das pathologisch-anatomische Befundspektrum in der Mammadiagnostik untersucht wurde. SCHIPP verglich Mammahistologien der Einzugsgebiete des Stralsunder Klinikums und des Bergener Krankenhauses im Zeitraum von 1976-1981 und 1982-1987. Erst im Zeitraum 1982-1987 stand die Mammographie in Stralsund als bildgebendes Verfahren zur Verfügung.

Die histopathologische Diagnostik für alle Kliniken und Institute des Klinikums Stralsund und für das Bergener Krankenhaus erfolgt am Institut für Pathologie des Klinikums der Hansestadt Stralsund.

Es wurde 1997 begonnen, alle erhobenen histopathologischen Befunde der Mammapräparate des Zeitraumes 1990-1995 aufzuarbeiten. Aufgrund des „Nomenklaturwandels“ in der Pathologie wurden bewußt lediglich Daten bis 1995 erfaßt. Eine gemeinsame Analyse mit Histologien späterer Zeiträume erscheint nicht sinnvoll, da hier im Vergleich zum Untersuchungszeitraum eine andere Einstufung der Präkanzerosen und CIS erfolgte.

Eine retrospektive Analyse der zugehörigen Mammographiebefunde gelang nicht, da sich die Mammographie im Untersuchungszeitraum nahezu vollständig auf den ambulanten Sektor verlagert hat. Eine für eine statistische Auswertung nötige vollständige Datenerfassung war nicht möglich.

Für die Dateneingabe bildete der vom Institut für Pathologie erstellte Histologiebefund die Grundlage. Anhand der Eingangsbücher des Institutes für Pathologie wurden die archivierten histopathologischen Befunde der Jahre 1990 bis 1993 registriert. Seit 1993 wird im Rahmen der

Qualitätssicherung der Mammographie vom Institut für Pathologie eine Kopie jedes Mammahistologiebefundes an das Institut für Radiologie des Klinikums Stralsund übermittelt. Bei fehlendem Histologiebefund erfolgte eine Einsicht in das Krankenblatt der entsprechenden Patientin. Die Daten der Histologiebefunde wurden in eine Microsoft Access[®] - Datenbank eingegeben. Die Datenbankstruktur zur Eingabe des Histologiebefundes wurde gemeinsam mit dem Pathologen des Klinikums (PD ChA Dr. Wolf) in Anlehnung an die WHO-Klassifikation erarbeitet. Es besteht die Möglichkeit, den Histologiebefund seitengetrennt einzugeben, d.h., bei einer beidseitigen Mamma- DE (Diagnostische Extirpation) ist eine seitengetrennte Erfassung möglich. Es liegen Befunde von Stanzbiopsien, Befunde diagnostischer Extirpationen, Befunde im Rahmen einer Ablatio mammae bzw. einer brusterhaltenden Therapie sowie histopathologische Befunde kosmetischer Operationen vor. Der Befund einer DE und einer unmittelbar daraus resultierenden weiteren Gewebsentnahme (z.B. Nachresektion, Quadrantenresektion, Ablatio) wurde zu einem Datensatz zusammengefaßt. D.h., bei einer Patientin mit der Diagnose Karzinom in der DE und nachfolgender Ablatio mammae wurde für den histopathologischen Befund der diagnostischen Extirpation und den Befund des Mammaabladates ein gemeinsamer Datensatz angelegt, wobei beide Techniken der Gewebsentnahme nachvollziehbar sind. Die Befunde der Mamma- Stanzbiopsien wurden separat eingegeben.

In jedem Datensatz besteht die Möglichkeit der Eingabe von 5 histologischen Diagnosen für jede Seite. Priorität für die statistische Auswertung hat die Hauptdiagnose.

Die Daten des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 wurden mit den vorliegenden Daten der Jahre 1982-1987 verglichen. 1999 erfolgte die statistische Auswertung (Microsoft Excel[®]). Zur Signifikanzprüfung diente die χ^2 -Verteilung, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wird als Schwelle angenommen [73].

4. RESULTATE

4.1. Patientenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum 1990-1995 wurden im Institut für Pathologie des Stralsunder Klinikums von 2213 Patientinnen Gewebeproben der Mamma untersucht. Da bei 126 Patientinnen innerhalb dieses Zeitraumes mehrere klinisch voneinander zu trennende histologische Abklärungen erfolgten, umfaßt die erstellte Datenbank 2339 Datensätze. Die vorliegenden Befunde von 30 untersuchten männlichen Patienten gehen in die Datenanalyse nicht ein.

Es liegen 1964 Einträge (84%) zu Mammahistologien aus dem Stralsunder Klinikum vor, des weiteren wurden die histopathologischen Befunde von 375 im Krankenhaus Bergen entnommenen Gewebeproben erfaßt.

Die Patientinnen des Bergener Einzugsgebietes wurden von der Chirurgischen Klinik des Sana Krankenhauses Bergen betreut, im Stralsunder Klinikum erfolgten die offene Biopsie und die chirurgische Therapie durch die Klinik für Chirurgie und die Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe. Stanzbiopsische Abklärungen wurden im Institut für Radiologie, in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie in der Klinik für Innere Medizin vorgenommen.

Tab.5 Anzahl der erfaßten Mammahistologien pro Einzugsgebiet im Zeitraum 1990-1995

Klinikum der Hansestadt Stralsund	1964 (84%)
Sana Krankenhaus Bergen	375 (16%)

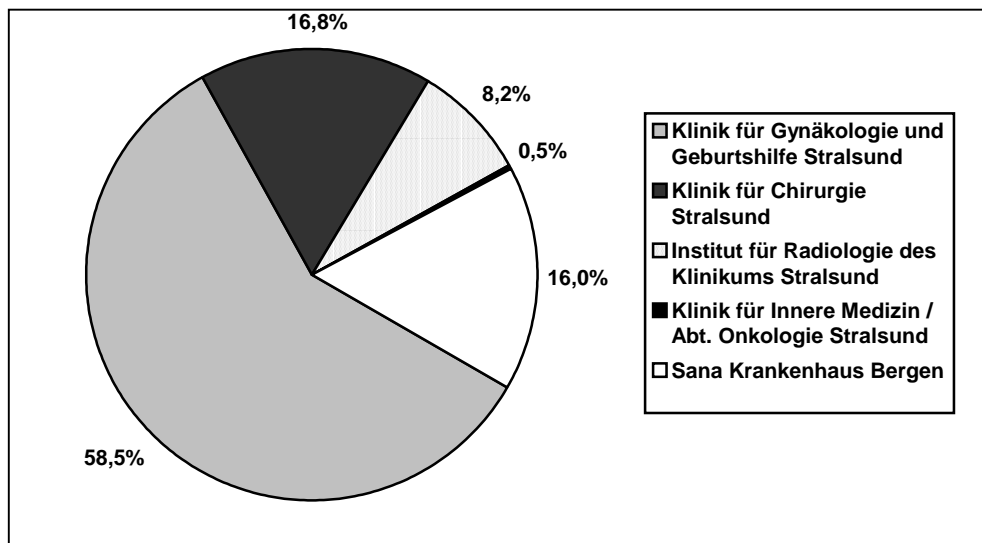


Abb.6 Prozentualer Anteil untersuchter Patientinnen pro Überweiser im Zeitraum 1990-1995 am Gesamtkollektiv

Die Zahl der Patientinnen, bei denen eine histologische Untersuchung von Brustdrüsengewebe erfolgte, hat im Einzugsgebiet Stralsund im Verlauf des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 zugenommen. Für Bergen zeigt sich eine abnehmende Tendenz. In die folgende Grafik gehen alle erfaßten Mammahistologiebefunde ein, d.h. auch die Befunde von Stanzbiopsien und kosmetischen Operationen (z.B. Reduktionsplastiken) wurden berücksichtigt.

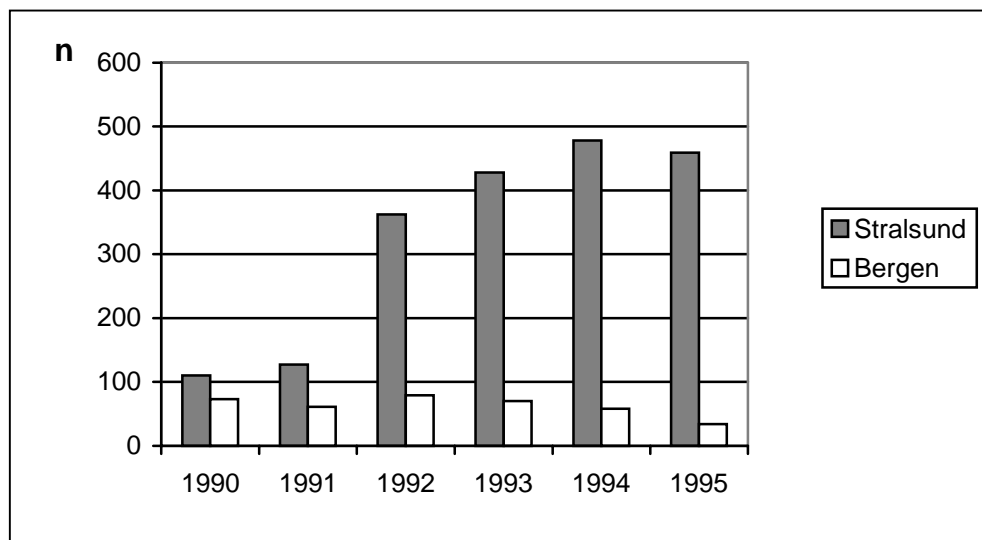


Abb.7 Anzahl aller Befunde von Patientinnen mit einer histopathologischen Untersuchung von Brustdrüsengewebe im Zeitraum 1990-1995 (n=2339)

Tab.6 Anzahl und Art der Gewebsentnahmen in Stralsund im Zeitraum 1990-1995

	Stanz- biopsien	DE	Ablatio/BET nach DE	Ablatio/BET ohne DE*	kosmetische OP	andere
1990	0	61	46	0	3	0
1991	0	90	37	0	0	0
1992	80	181	61	6	33	1
1993	139	178	70	13	26	2
1994	115	222	65	38	37	1
1995	104	203	65	34	51	2
Σ	438	935	344	91	150	6
Anzahl Histologien Stralsund ohne Stanzbiopsien und kosmetische OP: 1376						

*alleinige Ablatio/BET ohne vorherige offene Biopsie (Diagnose durch Stanzbiopsie)

In Tab.6 sind für den Zeitraum 1990-1995 Art und Anzahl der Gewebsentnahmen im Stralsunder Klinikum aufgeschlüsselt. Seit 1992 werden Stanzbiopsien entnommen. Zum überwiegenden Teil handelt es sich um Befunde diagnostischer Extirpationen (DE). In 344 Fällen erfolgte eine chirurgische Therapie nach vorangegangener DE. 91 mal war eine chirurgische Therapie durch eine vorherige stanzbiopsische Diagnosesicherung möglich.

Vom Bergener Krankenhaus wurden lediglich Gewebeproben offener Biopsien untersucht.

Um eine Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Daten von SCHIPP [1] zu erreichen, werden im folgenden nur Histologien von Patientinnen berücksichtigt, welche sich einer offenen Biopsie bzw. chirurgischen Therapie unterzogen. Stanzbiopsiebefunde gehen lediglich von Karzinompatientinnen in die Analyse ein (wenn keine offene Biopsie erfolgte, z.B. hohes Alter, fortgeschrittenes Tumorstadium). Ansonsten sind vorliegende Histologien von Patientinnen mit ausschließlich stanzbiopsischer Abklärung und alleiniger kosmetischer Operation (z.B. Reduktionsplastik) in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Tab.7 Verteilung der offenen Biopsien für die Einzugsgebiete Stralsund und Bergen im Zeitraum 1990-1995

	offene Biopsien Stralsund	offene Biopsien Bergen	Σ
1990	107	73	180
1991	127	61	188
1992	249	79	328
1993	263	70	333
1994	326	58	384
1995	304	34	338
Σ	1376	375	1751

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 ist in Stralsund eine Zunahme der offenen Biopsien erkennbar. Der Trend verläuft ansteigend. Im Raum Bergen zeigt sich eine abnehmende Tendenz hinsichtlich der Zahl der offenen Mammabiopsien.

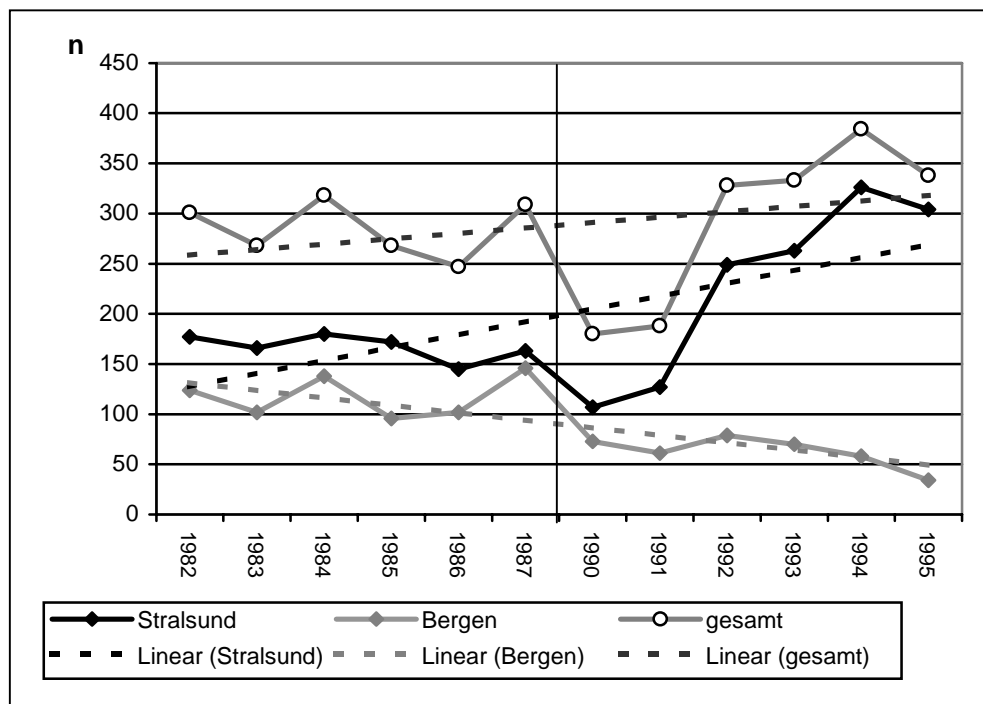


Abb.8 Anzahl der erfaßten histologischen Befunde von Patientinnen mit einer offenen Mammabiopsie/chirurgischen Therapie der Zeiträume 1982-1987 und 1990-1995 (für 1982-1987 n=1711; für 1990-1995 n=1751 ; gesamt n=3462)

Der Trend der Gesamtzahl der Excisionsbiopsien verläuft ansteigend. Ursächlich ist ein Anstieg der Zahl offener Biopsien in Stralsund, für Bergen ist im Gesamtzeitraum eine abfallende Tendenz nachzuweisen.

4.2. Altersverteilung

Im folgenden wird die Altersverteilung der Patientinnen mit einer offenen Mammabiopsie bzw. operativen Therapie analysiert.

Das mittlere Alter aller Patientinnen des Zeitraums 1990-1995 liegt bei 50,6 Jahren. Das mittlere Alter der in Stralsund untersuchten Patientinnen beträgt 51,5 Jahre, im Einzugsgebiet Bergen beträgt das ermittelte mittlere Alter 50,4 Jahre.

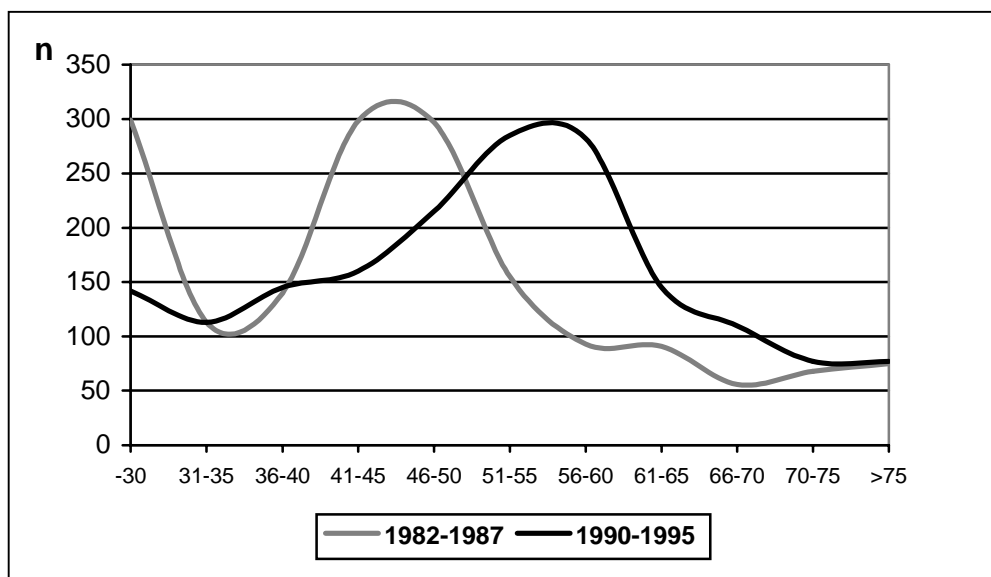


Abb.9 Altersverteilung der Patientinnen mit einer offenen Mammabiopsie bzw. operativen Therapie der Zeiträume 1982-1987 und 1990-1995

Für den Untersuchungszeitraum 1990-1995 sind hohe Untersuchungszahlen in den Altersgruppe 51-55 Jahre und 55-56 Jahre nachweisbar. Ein Vergleich der Altersverteilung aller Patientinnen der Zeiträume 1982-1987 und 1990-1995 zeigt eine Verschiebung des Häufigkeitsgipfels von den Altersgruppen 41-45 Jahre/ 46-50 Jahre (1982-1987) zu den Altersgruppen 51-55 Jahre /55-60 Jahre (1990-1995). Im folgenden werden die Altersverteilungen offener Biopsien der Zeiträume 1982-1987 und 1990-1995 für die Einzugsgebiete Stralsund und Bergen getrennt verglichen.

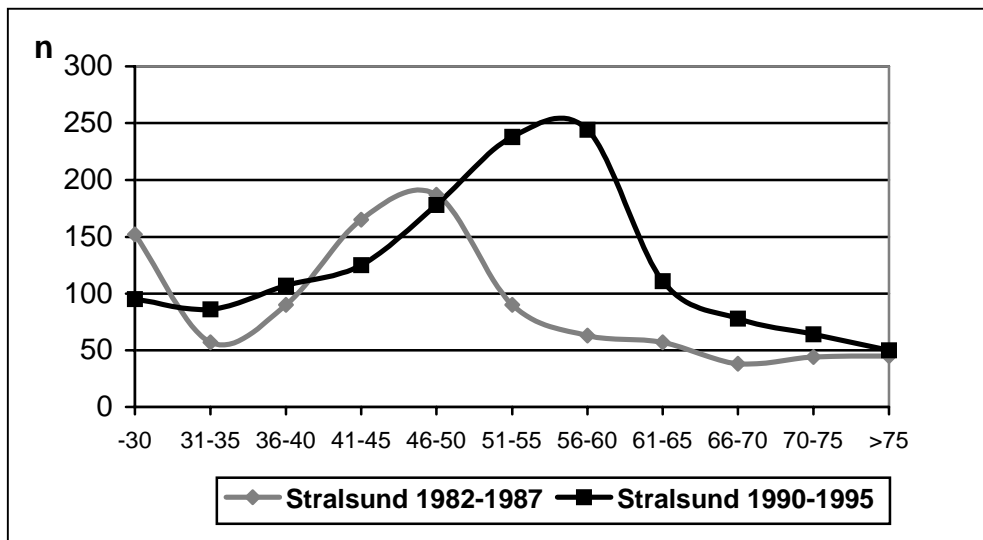


Abb.10 Vergleich der Altersverteilungen aller Stralsunder Patientinnen mit einer offenen Mammabiopsie bzw. operativen Therapie der Zeiträume 1982-1987 u. 1990-1995

Für Stralsund ist im Zeitraum 1990-1995 eine Verschiebung des Altersgipfels von der Altersgruppe 46-50 zu den Altersgruppen 51-55/56-60 Jahre nachzuweisen. Die Zahl der Untersuchungen ist in diesen Altersgruppen im Vergleich 1982-1987 deutlich angestiegen. Für Bergen ist Zeitraum 1990-1995 kein wesentlicher Altersgipfel nachzuweisen. Es zeigt sich ein schwacher Anstieg in der Altersgruppe 51-55 Jahre. 1982-1987 bestand ein Gipfel in der Altersgruppe 41-45 Jahre.

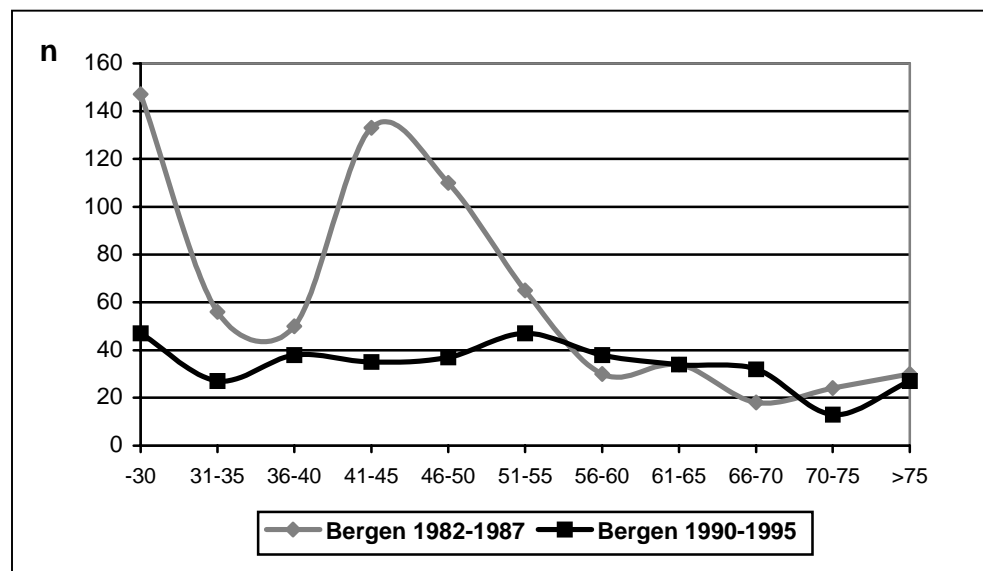


Abb.11 Vergleich der Altersverteilungen aller Bergener Patientinnen mit einer offenen Mammabiopsie bzw. operativen Therapie der Zeiträume 1982-1987 u. 1990-1995

4.3. Histologische Befunde

Im folgenden werden die erfaßten Befunde von Patientinnen, die sich einer offene Biopsie/operativen Therapie unterzogen, in Bezug auf die histologische Diagnose ausgewertet. Die Analyse stützt sich auf die Hauptdiagnose (s. Material und Methoden).

Im Zeitraum 1982-1987 waren von den insgesamt 1711 Befunden 499 maligne (Stralsund n=343; Bergen n=156), 1212 mal handelte es sich um einen gutartigen Befund (Stralsund n=660; Bergen n=552)

Von 1990-1995 (n=1751) wurde in insgesamt 613 Fällen ein Malignom diagnostiziert (Stralsund n=486, Bergen n= 127). Bei den übrigen 1138 Einträgen handelt es sich um benigne Veränderungen.

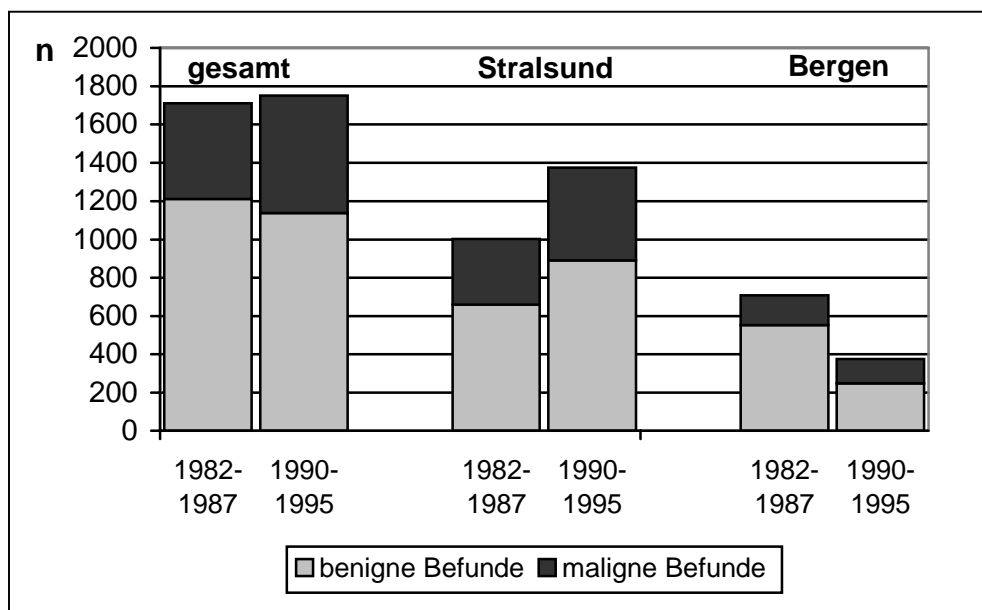


Abb.12 Vergleich der Anzahl der Patientinnen mit benignen und malignen Befunden beider Untersuchungszeiträume

4.3.1. Analyse der benignen Veränderungen und unauffälligen Befunde

Tab.8 Anzahl und Häufigkeit der Patientinnen mit benignen Mammaläsionen und unauffälligen Befunden im Zeitraum 1990-1995

Histologische Diagnose	Stralsund		Bergen		gesamt
Proliferative Mastopathie mit Atypien, atypische duktale/lobuläre Hyperplasie	160	11,6%	26	6,9%	186
Benigne epitheliale Tumoren	40	2,9%	16	4,3%	56
Benigne mesenchymale und gemischt mesenchymal-epitheliale Tumoren	180	13,1%	44	11,7%	224
Mastopathie mit Epithelhyperplasien (ohne Atypien)	211	15,3%	40	10,7%	251
Einfache Mastopathie/ unauffällig	217	15,8%	84	22,4%	301
Tumorartige Läsionen	82	6,0%	38	10,1%	120
Σ	890		248		1138

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 ist der Anteil von Patientinnen mit der Diagnose proliferativen Mastopathie mit Atypien, atypischen duktale/lobuläre Hyperplasie im Stralsunder Patientenkollektiv signifikant höher (χ^2 -Test: 6,84; $\alpha=1\%$) als im Raum Bergen. Benigne Tumoren traten in beiden Einzugsgebieten mit einer Häufigkeit von 16% auf. Die Häufigkeit von Patientinnen mit der Diagnose Mastopathie mit Epithelhyperplasien (ohne Atypien) ist im Raum Stralsund ebenfalls signifikant höher (χ^2 -Test: 5,23; $\alpha=5\%$) als im Einzugsgebiet Bergen. Einfache Mastopathien / unauffällige Befunde sowie tumorartige Läsionen wurden bei Bergener Patientinnen signifikant häufiger diagnostiziert (χ^2 -Test: 9,1/8,4; $\alpha=1\%$).

Von SCHIPP wurden die benignen histologischen Befunde des Zeitraumes 1982-1987 wie folgt eingeteilt:

- gutartige bzw. proliferative Mastopathie
- einfache Mastopathie/ Normalbefund
- sonstige Veränderungen.

Fast man alle Veränderungen dieser Art beider Untersuchungszeiträume zusammen, ergibt sich folgende Verteilung.

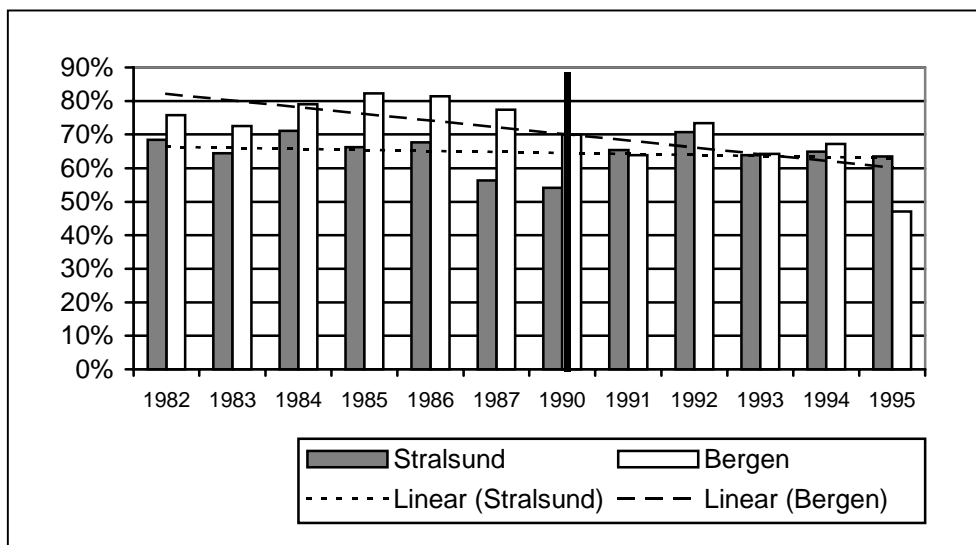


Abb.13 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit benignen Befunden an der Gesamtzahl von Patientinnen mit einer offenen Biopsie

Für Stralsund ist im Gesamtzeitraum eine gleichbleibende Tendenz abzulesen, im Raum Bergen nimmt die Zahl der benignen Befunde ab.

Um eine Vergleichbarkeit mit den Daten von SCHIPP [1] zu ermöglichen, wurden die proliferativen Mastopathie mit Atypien, die atypische duktaalen/lobulären Hyperplasien, die proliferativen Mastopathien ohne Atypien und die benignen Tumoren des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 in der folgenden Analyse zusammengefaßt.

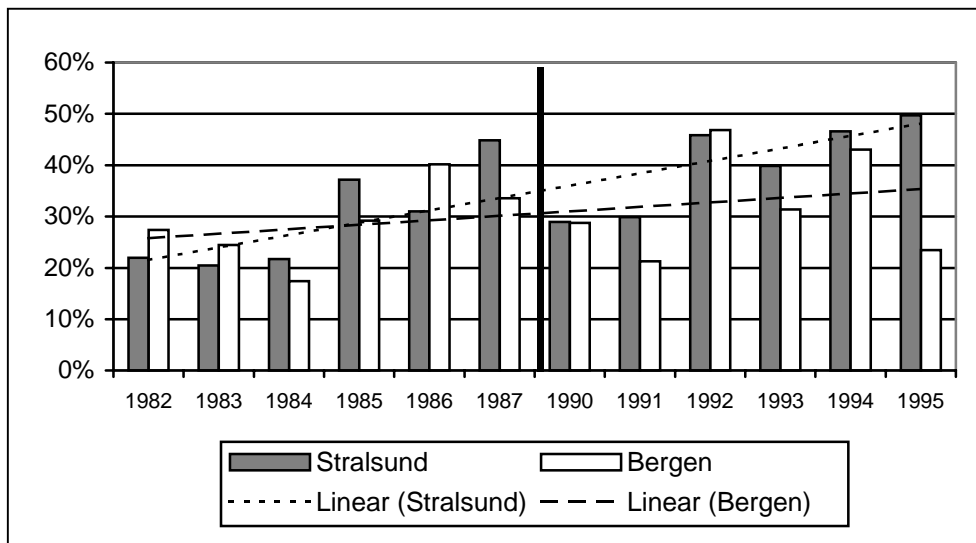


Abb.14 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit benignen Tumoren, proliferativen Mastopathien, duktafen/lobulären Hyperplasien an der Gesamtzahl der Patientinnen mit einer offenen Biopsie

Die Häufigkeit dieser Befunde steigt in der Tendenz in beiden Einzugsgebieten im Gesamtzeitraum an, es zeigen sich jedoch deutliche Schwankungen sowohl in Bergen, als auch in Stralsund.

Tab.9 Vergleich der Häufigkeiten benigner Tumoren und proliferativer Mastopathien beider Zeiträume für den Raum Stralsund

Stralsund	benigne Tumoren/ proliferative Mastopathie		Zahl der offenen Biopsien	Häufigkeit
	ja	nein		
1982-87	294	709	1003	29,3%
1990-95	591	785	1376	43,0%
	885	1494	2379	37,2%
chi ² –Test: 46,19				

Tab.9 zeigt eine signifikante Zunahme ($\alpha = 0,1\%$) der Häufigkeit benigner Tumoren/ proliferativer Mastopathien im Zeitraum 1990-1995 für den Raum Stralsund.

Tab.10 Vergleich der Häufigkeiten benigner Tumoren und proliferativer Mastopathien beider Zeiträume für das Einzugsgebiet Bergen

Bergen	benigne Tumoren/ proliferative Mastopathie		Zahl der offenen Biopsien	Häufigkeit
	ja	nein		
1982-87	201	507	708	28,4%
1990-95	126	249	375	33,6%
	327	756	1083	30,2%
chi² –Test: 3,16				

Für das Einzugsgebiet Bergen läßt sich ebenfalls eine leichte Zunahme der Häufigkeiten der Patientinnen nachweisen, bei denen benigne Tumoren bzw. proliferative Mastopathien diagnostiziert worden. Es liegt hier jedoch keine Signifikanz vor.

Für beide Einzugsgebiete ist im Gesamtuntersuchungszeitraum eine deutliche Abnahme der Häufigkeiten offener Biopsien erkennbar, in welchen lediglich eine einfache Mastopathie bzw. ein unauffälliger Befund diagnostiziert wurde.

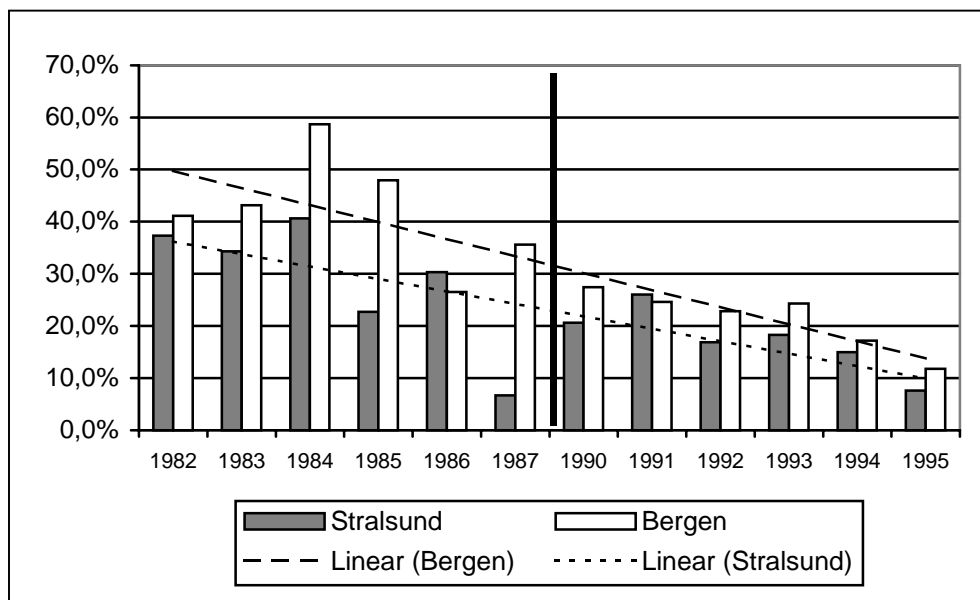


Abb.15 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit der Diagnose einfache Mastopathie/ unauffälliger Befund an der Gesamtzahl der Patientinnen mit einer offenen Biopsie

Tab.11 zeigt eine signifikante Abnahme ($\alpha = 0,1 \%$) einfacher Mastopathien/ unauffälliger Befunde im Zeitraum 1990-95 für das Stralsunder Einzugsgebiet.

Tab.11 Vergleich beider Zeiträume hinsichtlich der Häufigkeit der Diagnose einfache Mastopathie/ unauffälliger Befund für das Einzugsgebiet Stralsund

Stralsund	einfache Mastopathie/ unauffälliger Befund		Zahl der offenen Biopsien	Häufigkeit
	ja	nein		
1982-87	290	713	1003	28,9%
1990-95	217	1159	1376	15,8%
	507	1872	2379	21,3%
chi² –Test: 59,76				

Es läßt sich ebenfalls eine signifikante Abnahme ($\alpha = 0,1 \%$) einfacher Mastopathien/ unauffälliger Befunde im Zeitraum 1990-95 für den Raum Bergen nachweisen.

Tab.12 Vergleich beider Zeiträume hinsichtlich der Häufigkeit der Diagnose einfache Mastopathie/ unauffälliger Befund für das Einzugsgebiet Bergen

Bergen	einfache Mastopathie/ unauffälliger Befund		Zahl der offenen Biopsien	Häufigkeit
	ja	nein		
1982-87	301	407	708	42,5%
1990-95	84	291	375	22,4%
	385	698	1083	35,5%
chi² –Test: 43,29				

4.3.2. Analyse der Patientinnen mit einem Karzinom/CIS

Im Zeitraum 1990-1995 wurde insgesamt 613 mal ein Malignom diagnostiziert. In 568 Fällen lag ein bösartiger epithelialer Tumor vor, in 4 Fällen handelte es sich um einen Lymphombefall der Mamma. Des weiteren sind 41 Patientinnen mit einem in situ Karzinom erfaßt.

Insgesamt wurden 40 Rezidive diagnostiziert. 36 mal handelte es sich um ein invasives Karzinom, in 4 Fällen lag ein Rezidiv eines Carcinoma in situ vor.

Bei 8 Patientinnen wurde ein Lymphknoten – Rezidiv beschrieben, in 22 Fällen ein Narben/Brustwandrezidiv. Bei 10 Patientinnen trat ein Rezidivtumor ipsilateral auf.

Unter Ausschluß der Patientinnen mit einem Rezidiv ergibt sich folgende Verteilung im Untersuchungszeitraum 1990-1995.

Tab.13 Anzahl der Patientinnen mit einem invasiven Karzinom/ Carcinoma in situ im Untersuchungszeitraum 1990-1995

Histologische Diagnose	Stralsund	Bergen	Σ
Bösartige epitheliale Tumoren	413	119	532
Carcinoma in situ	35	2	37
Vermischte Tumoren	3	1	4
Σ	451	122	573

Tab.14 Art und Anzahl der Rezidive

Art des Rezidivs	n
Lymphknotenmetastase	8
Rezidiv ipsilateral	10
Narben/ Brustwandrezidiv	22
Σ	40

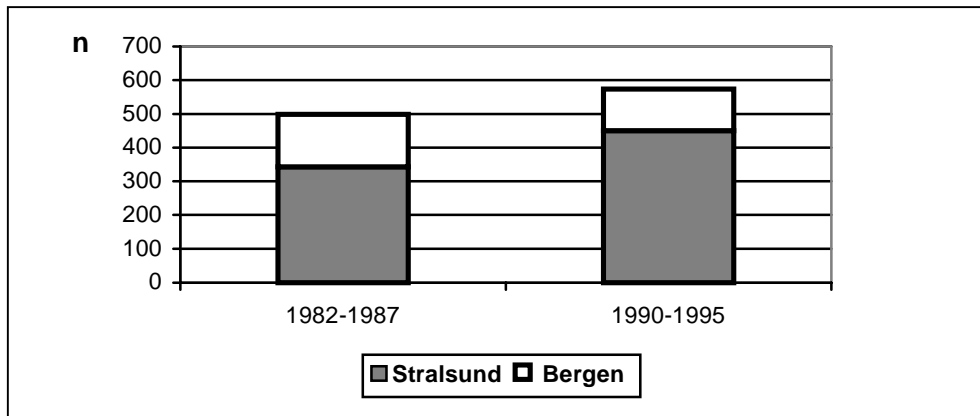


Abb.16 Verteilung der Patientinnen mit einem invasiven Karzinome / CIS in beiden Untersuchungszeiträumen

Die Anzahl der Malignome hat im Zeitraum 1990-1995 zugenommen. Es wurden 74 Neoplasien mehr diagnostiziert als im Vergleichszeitraum 1982-1987. In den Jahren 1990 und 1991 wurden in Stralsund weniger Karzinome diagnostiziert als von 1982-1987, ab 1992 ist ein deutlicher Anstieg erkennbar. Der Verlauf der ermittelten Trendlinie für den Gesamtzeitraum ist für Stralsund ansteigend, für das Bergener Einzugsgebiet zeigt sich eine abnehmende Tendenz.

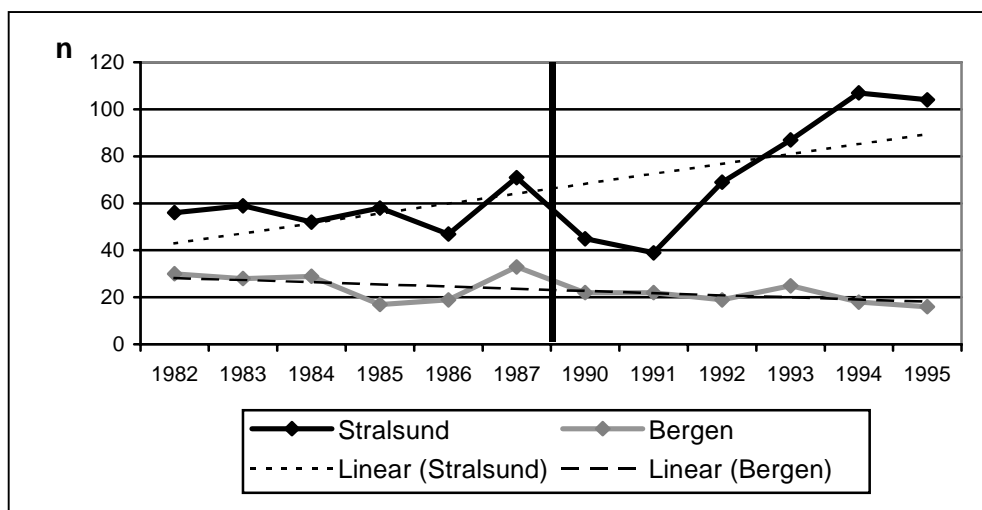


Abb.17 Anzahl der Patientinnen mit einem invasiven Karzinom/ Carcinoma in situ in beiden Untersuchungszeiträumen

Tab.15 Vergleich der Häufigkeiten von Patientinnen mit einem Karzinom/ CIS beider Zeiträume für Stralsund

Stralsund	Karzinom/CIS		Zahl der offenen Biopsien	Häufigkeit
	ja	nein		
1982-87	343	660	1003	34,2%
1990-95	451	925	1376	32,8%
Gesamt	794	1585	2379	33,4%
chi² –Test: 0,53				

Für Stralsund ist in Bezug auf die Anzahl der offenen Biopsien keine signifikante Veränderung der Häufigkeit von Patientinnen mit einem Karzinom/CIS im Vergleich beider Zeiträume nachweisbar, der Anteil der Malignome ist im wesentlichen unverändert.

In Bergen zeigt sich eine signifikante Zunahme der Häufigkeit maligner Befunde bezogen auf die Gesamtzahl der Excisionsbiopsien ($\alpha = 0,1\%$).

Tab.16 Vergleich der Häufigkeiten von Karzinomen/ CIS beider Zeiträume für Bergen

Bergen	Karzinom/CIS		Zahl der offenen Biopsien	Häufigkeit
	Ja	nein		
1982-87	156	552	708	22,0%
1990-95	122	253	375	32,5%
	278	805	1083	25,7%
chi² –Test: 14,16				

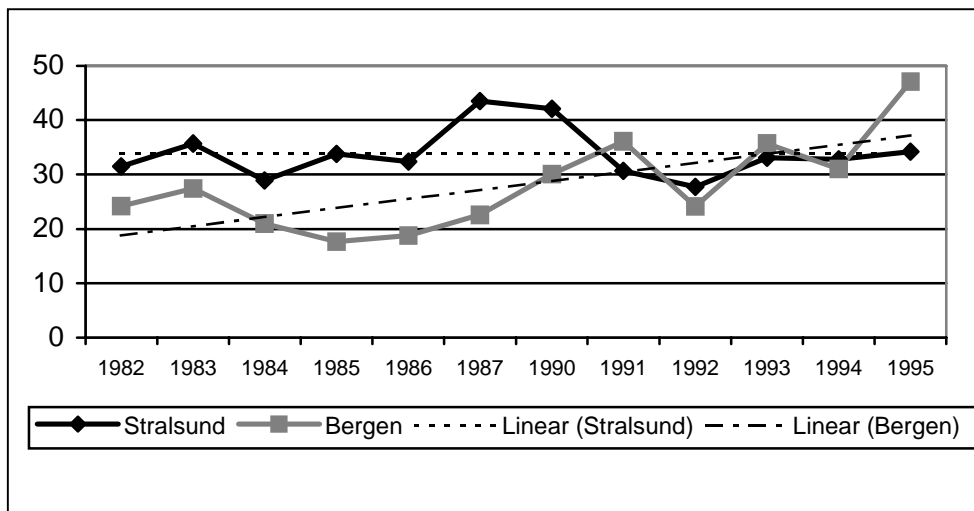


Abb.18 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit einem Karzinom an der Gesamtzahl der offenen Biopsien für beide Einzugsgebiete

Im Raum Stralsund liegt der durchschnittliche Anteil von Patientinnen mit einem invasiven Karzinom / CIS etwa bei 33%, d.h. das Verhältnis zwischen benignen und malignen Veränderungen (B/M - Index) beträgt in beiden Untersuchungszeiträumen 2:1. In den Jahren 1987 und 1990 war das Verhältnis günstiger, hier betrug es 1,3:1 (1987) bzw. 1,4:1 (1990).

In Bergen zeigt sich eine im Trend ansteigende Zunahme des Anteils von Patientinnen mit einem diagnostizierten invasiven Karzinom /CIS an der Gesamtzahl der Patientinnen mit einer offenen Biopsie. Im Untersuchungszeitraum 1982-1987 lag der B/M-Index bei 5:1. Im Zeitraum 1990-1995 betrug die Relation 2:1, im Jahr 1995 konnte ein Verhältnis von 1,1:1 erreicht werden.

Altersverteilung der Patientinnen mit einem Karzinom/CIS

Im Voruntersuchungszeitraum war eine Zweigipfligkeit in der Altersverteilung der Patientinnen mit einem Karzinom erkennbar.

Tab.17 Altersgipfel der Patientinnen mit einem Karzinom im Voruntersuchungszeitraum

	1. Gipfel	2. Gipfel
Stralsund (1982-1987)	46-50 Jahre	56-60 Jahre
Bergen (1982-1987)	41-45 Jahre	56-60 Jahre

In der Altersgruppe 46-50 Jahre läßt sich für Stralsund im Zeitraum 1990-1995 kein Gipfel mehr nachweisen. Es zeigt sich lediglich ein gehäuftes Vorkommen von Patientinnen mit einem invasiven Karzinom / CIS in der Altersgruppe 56-60 Jahre.

Im Raum Bergen kommen im Zeitraum 1990-1995 gehäuft von Patientinnen mit einem Malignom in der Altersgruppe 51-55 Jahre (n=21) vor,

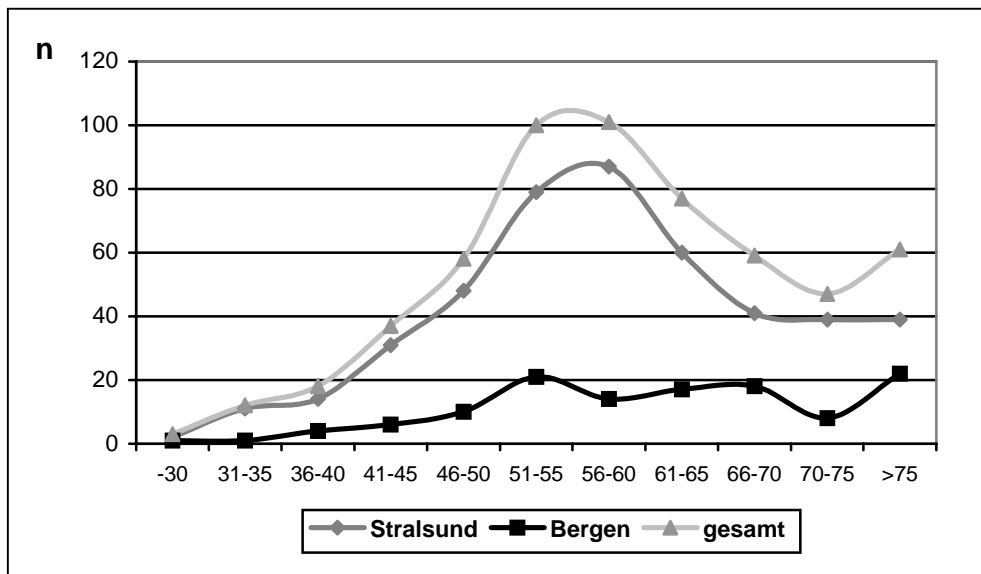


Abb.19 Altersverteilung der Patientinnen mit einem invasiven Karzinom/ Carcinoma in situ gesamt im Zeitraum 1990-95

wobei die Anzahl von Karzinompatientinnen in den Altersgruppen 61-65 Jahre (n=17) und 66-70 (n=18) Jahre und >75 Jahre (n=22) nur unwesentlich geringer ist. In der Altersgruppe der Patientinnen über 75 Jahren wurden im Raum Bergen die meisten Karzinome diagnostiziert (n=22).

In Stralsund ist die Anzahl der Patientinnen mit einem Karzinom ab dem 66. Lebensjahr relativ konstant.

Im Zeitraum 1990-1995 gehörte der überwiegende Teil der Patientinnen mit einem Carcinoma in situ des Stralsunder Einzugsgebietes der Altersgruppe 51-55 Lebensjahre an. Die beiden Carcinoma in situ aus dem Bergener Raum traten in der Altersgruppe 61-65 auf.

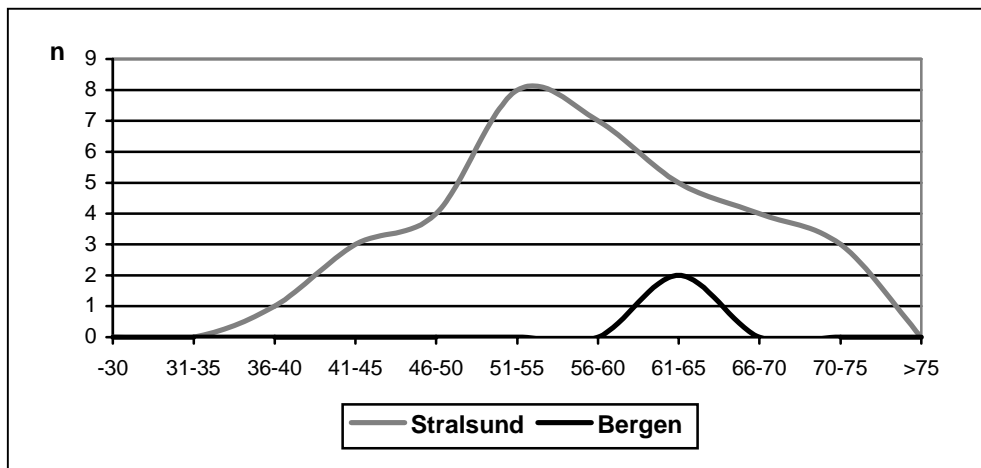


Abb.20 Altersverteilung der Patientinnen mit einem Carcinoma in situ im Zeitraum 1990-95

Für den Zeitraum 1990-1995 ist Verhältnis zwischen Patientinnen mit einem Malignom und der Gesamtzahl der offenen Biopsien für die entsprechenden Altersgruppen in beiden Regionen ähnlich. Insbesondere bei jüngeren Patientinnen (bis 40 Jahre) ist die Effektivität in beiden Einzugsgebieten gering (unter 20 %), wobei das Verhältnis im Raum Stralsund etwas günstiger ist .

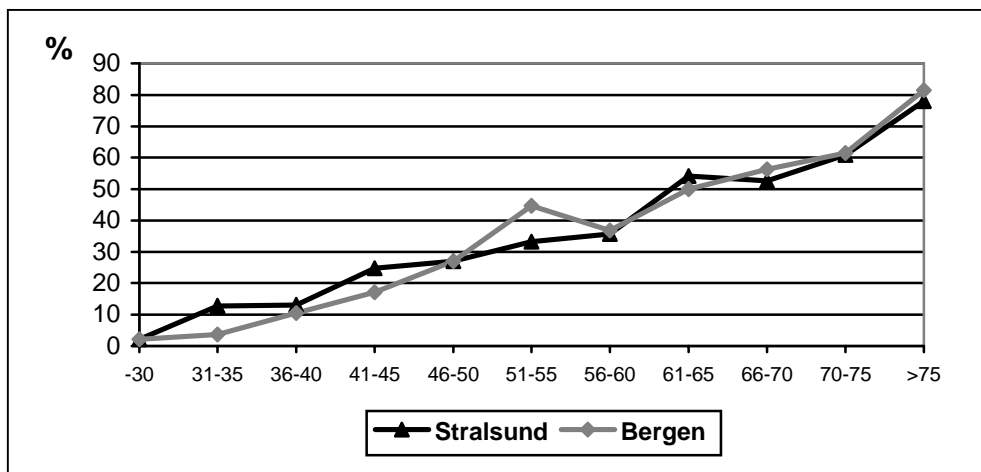


Abb.21 Prozentualer Anteil von Patientinnen mit einem Karzinom/ Cis an der Zahl der offenen Biopsien der entsprechenden Altersgruppe im Zeitraum 1990-1995

Im Vergleich beider Zeiträume zeigt sich für Stralsund ein ähnlicher Kurvenverlauf. In den Altersgruppen oberhalb 55 Jahren war der Anteil von Karzinompatientinnen im Voruntersuchungszeitraum etwas höher.

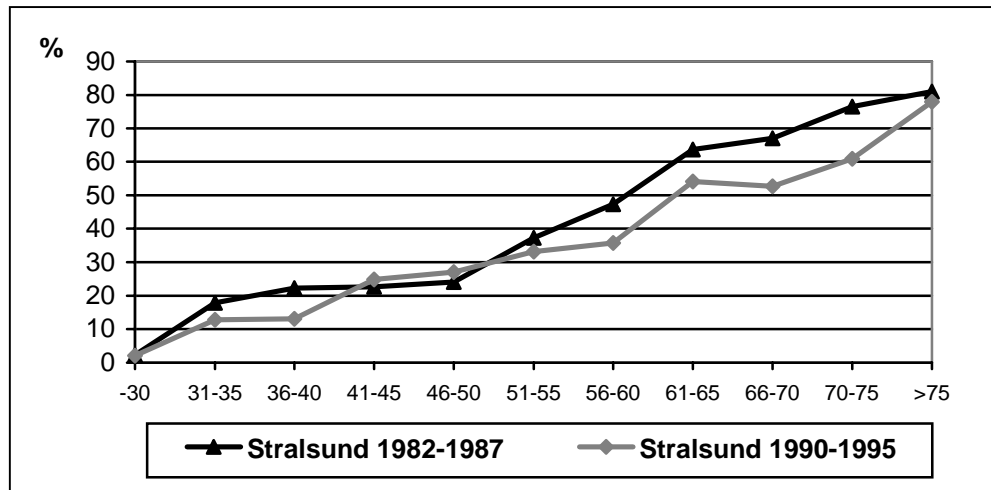


Abb.22 Prozentualer Anteil von Patientinnen mit einem Karzinom/ Cis an der Zahl der offenen Biopsien der entsprechenden Altersgruppe – Vergleich beider Untersuchungszeiträume für den Raum Stralsund

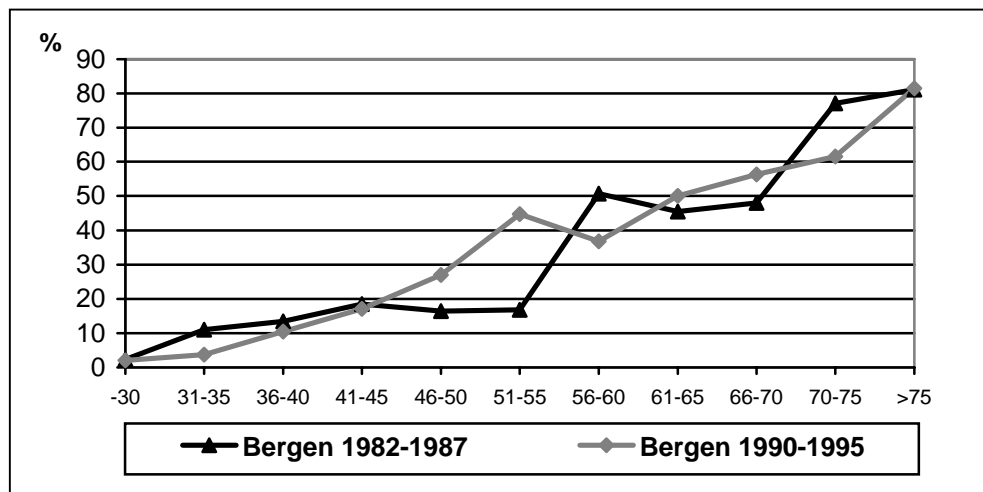


Abb.23 Prozentualer Anteil von Patientinnen mit einem Karzinom/ Cis an der Zahl der offenen Biopsien der entsprechenden Altersgruppe – Vergleich beider Untersuchungszeiträume für den Raum Bergen

Im Einzugsgebiet Bergen zeigt sich im Untersuchungszeitraum 1990-1995 eine deutliche Zunahme des Anteils von Patientinnen mit einem Karzinom/ CIS an der Zahl der offenen Biopsien in der Altersgruppe 51-55 Jahre im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum.

Tab.18 gibt Auskunft über das mittlere Alter der Patientinnen mit einem Malignom in beiden Einzugsgebieten. Für den Voruntersuchungszeitraum liegen keine entsprechenden Daten zum Vergleich vor.

Tab.18 Mittleres Alter der Patientinnen mit einem diagnostizierten Malignom (Untersuchungszeitraum 1990-1995)

mittleres Alter der Karzinompatientinnen beider Einzugsgebiete	59,1 Jahre
mittleres Alter der Karzinompatientinnen Stralsund	58,7 Jahre
mittleres Alter der Karzinompatientinnen Bergen	61,8 Jahre
mittleres Alter der Patientinnen mit einem CIS	57 Jahre

Karzinomgröße

Am häufigsten wurden in beiden Einzugsgebieten invasive Karzinome mit einer Größe von 11 bis 20 mm diagnostiziert (32,8% der Malignome). Bei 50,1 % der bösartigen Tumoren lag hinsichtlich der Tumorgöße ein Stadium \leq pT1 vor (pTis 6,5%, pT1 43,6%).

Im Zeitraum 1982-1987 wurden überwiegend Tumoren mit einer Größe zwischen 21 und 30 mm operiert (37,3 %), die Häufigkeit der Karzinome mit einem Stadium $<$ pT2 lag bei 27,2%.

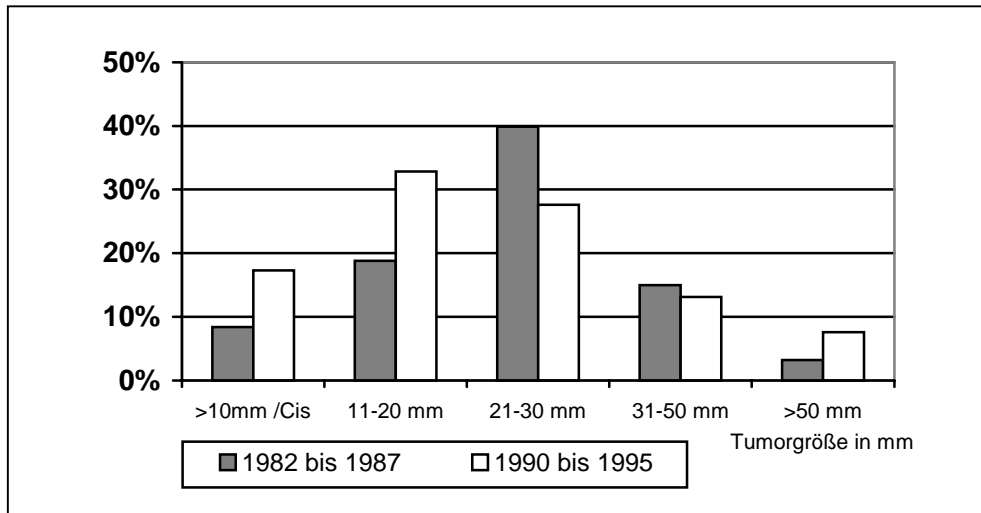


Abb.24 Vergleich der Verteilung der Karzinome beider Zeiträume hinsichtlich ihrer Größe

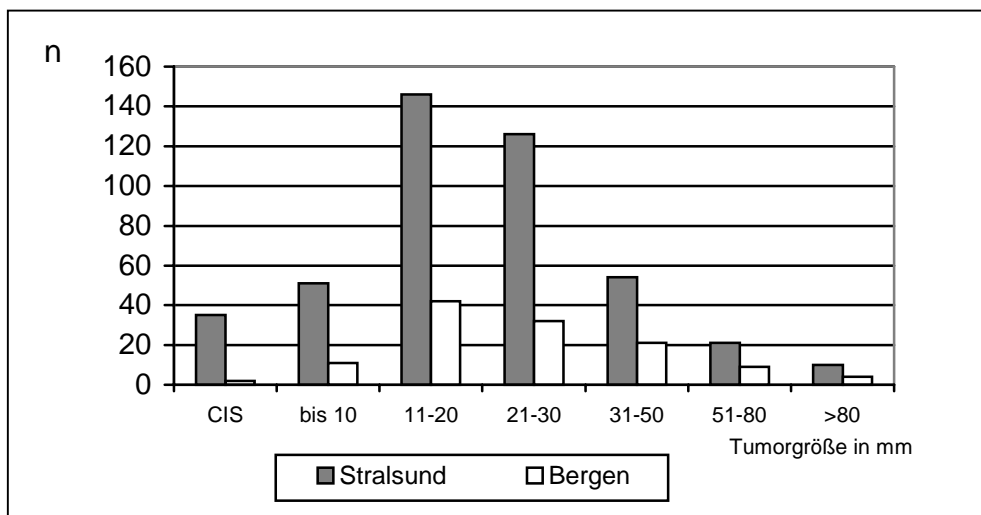


Abb.25 Verteilung der diagnostizierten Karzinome des Zeitraumes 1990-1995 hinsichtlich ihrer Größe, (* bei 9 der 573 Malignome [1,6%] liegt keine Größenangabe vor –8 Stralsund, 1 Bergen)

Im Zeitraum 1990-1995 hat der prozentuale Anteil der Malignome im Stadium Tis/T1a,b,c in Stralsund signifikant zugenommen ($\alpha = 0,1\%$). Für Bergen ist lediglich eine signifikante Zunahme der Tumoren im Stadium T1c nachweisbar.

Tab.19 Vergleich der Häufigkeiten der Karzinome entsprechend ihrer Größe in den Zeiträumen 1982-87 und 1990-95

		bis 10	11-20	21-30	31-50	>50
Stralsund	1982-87	9,0 %	21 %	37,3 %	13,7 %	3,5 %
	1990-95	19,1%*	32,4 %	27,9 %	12,0 %	6,9 %
	chi ² -Test	15,6	12,7	7,8	0,5	4,3
	Signifikanz	ja	ja	ja	nein	ja
Bergen	1982-87	7 %	14 %	45 %	18 %	2,5 %
	1990-95	10,6 %	34,4 %	26,2 %	17,2 %	10,7
	chi ² -Test	1,1	16,0	10,2	0,03	7,8
	Signifikanz	nein	ja	ja	nein	ja

*hier wurden die in situ Karzinome hinzugerechnet = „minimal breast cancer“

In beiden Gebieten nimmt die Häufigkeit von Karzinomen mit einer Größe von 21-30 mm signifikant ab ($\alpha = 1\%$). Der Anteil der Karzinome mit einer Größe von 30-50 mm ist in beiden Zeiträumen gleich. Fast man die Daten der Tumorgrößen 21-50mm zusammen (Stadium T2) ergibt sich für beide Einzugsgebiete eine signifikante Abnahme (chi²-Test = 10,24 bzw.10,36; $\alpha=1\%$) der Häufigkeit im Zeitraum 1990-1995 .

Sowohl im Raum Bergen, als auch im Einzugsgebiet Stralsund steigt die Häufigkeit von Patientinnen mit einem Malignomen über 50 mm im Zeitraum 1990-1995 signifikant an (Bergen n = 13; Stralsund n = 31). Das mittlere Alter dieser Patientinnen beträgt 61 Jahre (Median 61,5 Jahre; Standardabweichung 13,2)

Lymphknotenstatus

Bei 201 Patientinnen wurden im Zeitraum 1990-1995 zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose axilläre Lymphknotenmetasen festgestellt. Dies entspricht einer Häufigkeit von 35,1 % (bezogen auf die Gesamtkarzinomzahl $n = 573$). Die Häufigkeit der Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen hat sich in den Untersuchungszeiträumen 1982-1987 und 1990-1995 kaum verändert. Im Raum Bergen zeigt sich ein leichter, nicht signifikanter Anstieg (χ^2 -Test: 2,2) im Zeitraum 1990-1995. In Stralsund ist kaum eine Veränderung erkennbar.

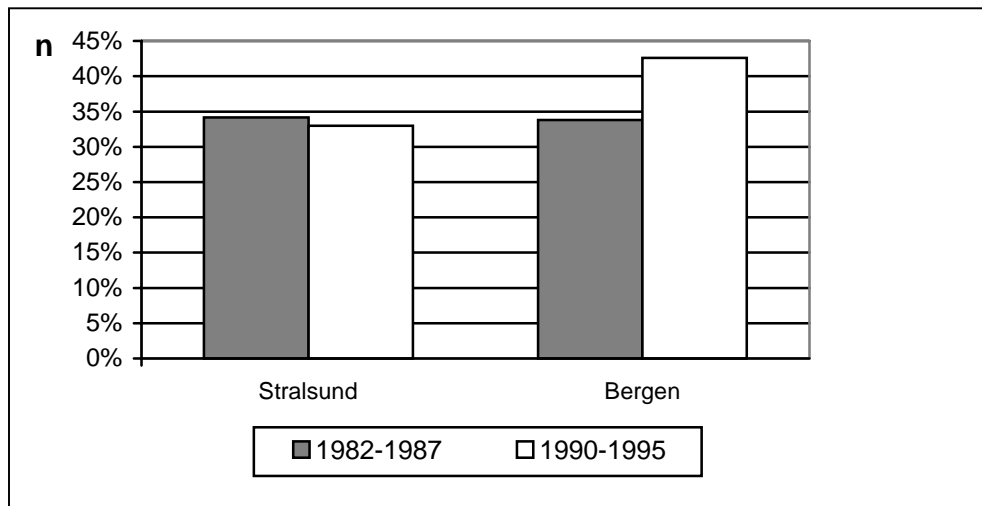


Abb.26 Vergleich der Häufigkeiten von Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen beider Untersuchungszeiträume gemessen an der Gesamtkarzinomzahl

Wie auch im Voruntersuchungszeitraum ist ein Anstieg der Häufigkeit von Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen mit zunehmender Tumorgroße erkennbar.

Bei einem Teil der Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Karzinom erfolgte keine Axilladisektion.

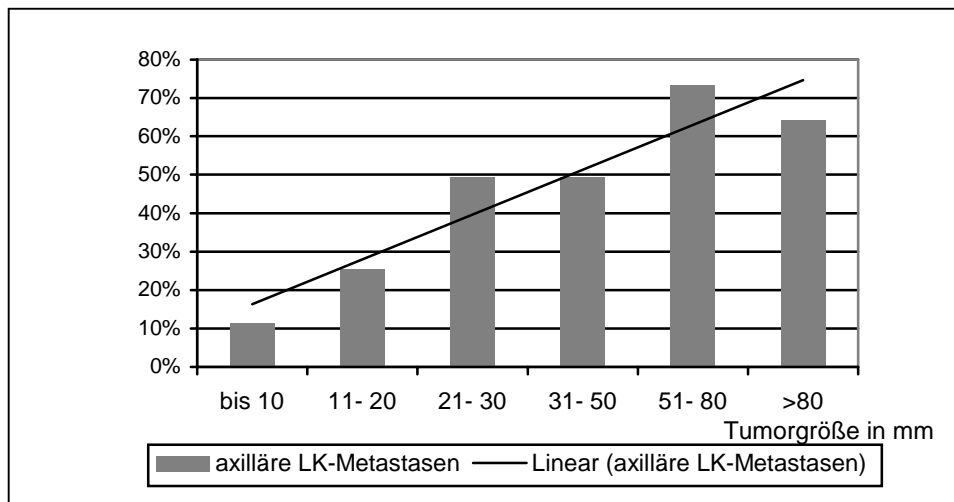


Abb.27 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen bezogen auf die Karzinomgröße im Untersuchungszeitraum 1990-1995

Im Zeitraum 1990-1995 haben 27,4% der Patientinnen mit einem Karzinom und axillären Lymphknotenmetastasen ein Tumorstadium $\leq T1$. Bei über $\frac{2}{3}$ der Patientinnen mit positivem Nodalstatus haben die Tumoren ein Stadium $\geq T2$.

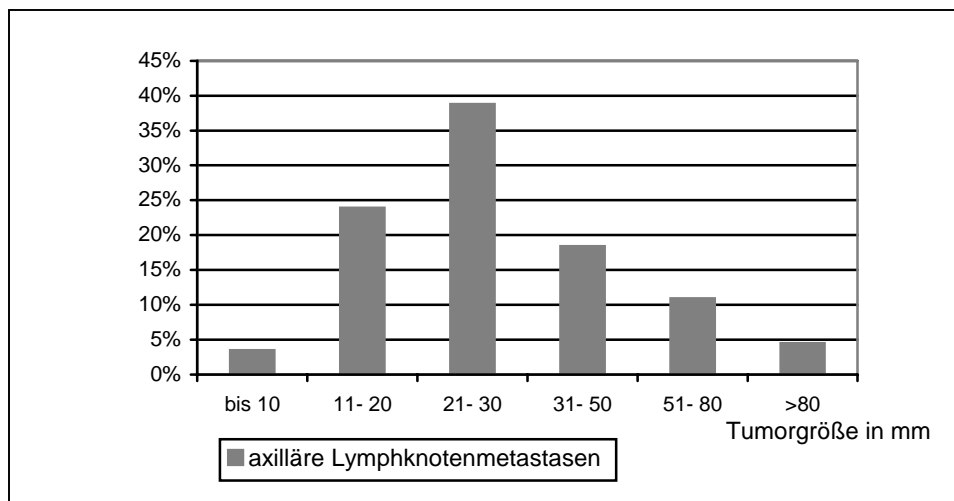


Abb.28 Prozentualer Anteil der Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen bezogen auf die Gesamtzahl der metastasierten Karzinome (n=201) im Untersuchungszeitraum 1990-1995

Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten hat im Zeitraum 1990-1995 zugenommen. Bei 58% der durchgeführten Axilladisektionen wurden mehr als 10 Lymphknoten extirpiert.

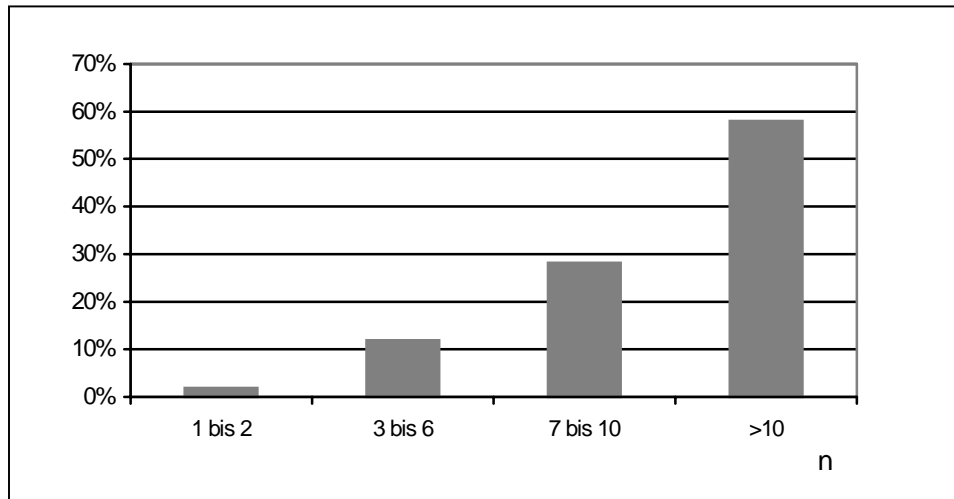


Abb.29 Entnommene Lymphknoten pro Axilladisektion im Zeitraum 1990-1995

Im von SCHIPP untersuchten Zeitraum wurden überwiegend 3-6 Lymphknoten entnommen (Zahlen für eine Vergleichsdarstellung liegen nicht vor).

Histologische Typenverteilung der Karzinome im Zeitraum 1990-1995

Wie auch im Voruntersuchungszeitraum überwiegen die Patientinnen mit einem invasiv duktalem Karzinom (66,1%). An zweiter Stelle stehen die invasiv lobulären Karzinome (16,2%), gefolgt von den Karzinomen mit speziellen Differenzierungsformen (8,9%). Die in situ Carcinome traten mit einer Häufigkeit von 6,5% auf (DCIS 4,4%, LCIS 2,1%)

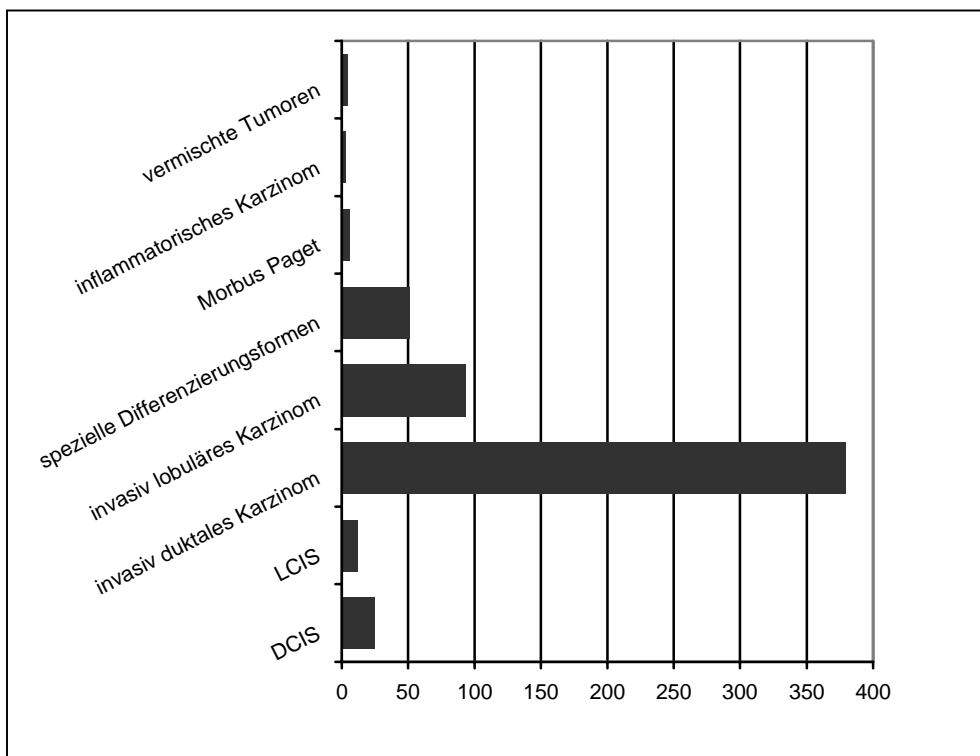


Abb.30 Histologische Typenverteilung der im Zeitraum 1990-1995 diagnostizierten Malignome

5. DISKUSSION

5.1. Diskussion der Resultate

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau. Für Frauen zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr stellt es die häufigste Todesursache überhaupt dar. Entscheidend für die Prognose ist der Ausbreitungszustand der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose. [2,4,6,8,21,24,30,74,77]. Es ist belegt, daß die Lebenserwartung bei Frühfällen des Brustkrebses günstiger ist als bei Patientinnen, welche sich zum Zeitpunkt der Primärbehandlung bereits in einem klinischen Tumorstadium befinden [75]. Von einer frühzeitigen Karzinomdiagnose ist eine Mortalitätsreduktion zu erwarten. Des weiteren bietet die Frühdiagnose die Möglichkeit der brusterhaltenden Operationsverfahren, welche im Vergleich zur Mastektomie zu gleichen Überlebensraten führen [31].

Die wichtigsten „klassischen“ prognostischen Parameter zur Einschätzung des Verlaufes der Erkrankung sind die Tumorgroße und der lokoregionäre Lymphknotenbefall [6,24,74,77,103]. Nach CARTER et al. [62] handelt es sich bei Tumorgroße und Lymphknotenbefall um unabhängige, jedoch additive Faktoren zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes. Der Lymphknotenstatus dient als ein Indikator der Tumorausbreitung. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert direkt mit dem Rezidivrisiko und der Überlebensrate. Eine positive Korrelation besteht zwischen der Größe des Primärtumors und dem Lymphknotenbefall [74,76]. Ein frühes TNM-Stadium ist somit entscheidend für die Gesamtprognose.[77,24]

Es sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob im Vergleich zum von SCHIPP [1] untersuchten „Zeitraum der Einführung der bildgebenden Mammadiagnostik 1982-1987“ eine frühere Diagnose des

Mammakarzinoms im „Zeitraum der allgemeinen Verfügbarkeit der bildgebenden Verfahren 1990-1995“ erfolgte.

Der Einfluß der bildgebenden Verfahren läßt sich direkt am Tumorstadium (TNM-Klassifikation) zum Zeitpunkt der histopathologischen Primärdiagnose ablesen.

Die Gesamtzahl der offenen Mammabiopsien ist im Zeitraum 1990-1995 im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 minimal von 1711 bioptischen Abklärung auf 1751 Biopsien angestiegen.

Für das Einzugsgebiet Stralsund liegt ein ansteigender Trend vor. Im Raum Bergen hingegen geht die Zahl der Diagnostischen Extirpationen zurück, der Trend verläuft abfallend.

Im Untersuchungszeitraum liegen 1990-1995 für Stralsund 1376 Datenbankeinträge von Patientinnen mit einer offenen Biopsie vor. Im Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 wurden lediglich 1003 Histologien erfaßt.

Für den Raum Bergen fiel die Anzahl der offenen Biopsien von 708 auf 375 (um ca. 47%) ab. Es ist somit eine Verlagerung der Mammadiagnostik nach Stralsund erkennbar.

Ursächlich dürfte die Entwicklung der Klinik für Gynäkologie Stralsund seit dem Anfang der 90iger Jahre zu einem anerkannten „Mammazentrum“ sein. Bestätigt wird dies durch die Tatsache, daß 58,5% der im Zeitraum 1990 - 1995 im Institut für Pathologie des Klinikums der Hansestadt Stralsund eingegangenen Mammabiopsien von der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Stralsund erbracht wurden, im Jahr 1995 waren es 82,5%. Des weiteren besteht lediglich im Stralsunder Klinikum die Möglichkeit der präoperativen Markierung nonpalpabler Läsionen. Diese wird je nach Befundkonstellation mammographisch (Stereotaxieeinheit Philips®) oder sonographisch durchgeführt.

Auffällig ist, daß sich in den Jahren 1990 und 1991 im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 weniger Patientinnen einer offenen Biopsie unterzogen. Ursächlich könnten lokale Umstrukturierungen des Gesundheitssystems in diesen Jahren sein. 1992 steigt die Zahl der Untersuchungen deutlich an. NEUMANN et al. [8] beschreiben während eines 4 Jahres Untersuchungszeitraumes (1989 bis 1992) an einem kleineren Krankengut (n=508) einen sprunghaften Anstieg der durchgeführten Probeextirpationen. Dieser läßt sich innerhalb des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 in der eigenen Studie ebenfalls nachweisen, wobei die Gesamtzahl der offenen Biopsien auf Grund der niedrigen Untersuchungszahlen 1990 und 1991 im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum nur unwesentlich ansteigt.

Das mittlere Alter der zwischen 1990 und 1995 biopsierten bzw. operierten Patientinnen beträgt 50,6 (\pm 14,4) Jahre. Dieser Altersdurchschnitt deckt sich in etwa mit den Angaben anderer Studien, SCHMITT et al. 52,1 Jahre [78], SJÖTE et al. 53,7 Jahre [79], HELBICH et al. 56,5 Jahre [80]. Im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum fällt eine Verschiebung des Häufigkeitsgipfels von offenen Biopsien von Patientinnen der Altersgruppen 41-45 Jahre/46-50 Jahre (1982-1987) zu Patientinnen der Altersgruppen 51-55 Jahre/55-60 Jahre (1990-1995) auf. Diese Verschiebung ist im Einzugsgebiet Stralsund deutlicher als bei den in Bergen untersuchten Frauen. Hier zeigt sich lediglich ein schwacher Anstieg der Häufigkeit in der Altersgruppe 51-55 Jahre. Die Verschiebung des Häufigkeitsgipfels zu höheren Altersgruppen könnte Ausdruck einer ungenügenden Aufklärung der jüngeren Patientinnen im erwerbsfähigen Alter sein.

Im Untersuchungszeitraum 1990-1995 wurde insgesamt 613 mal ein Malignom diagnostiziert (Stralsund n=486, Bergen n=127). 1138 handelte

es sich um benigne Veränderungen. Im Vergleich mit dem Zeitraum 1982-1987 hat die Anzahl der benignen Befunde insgesamt leicht abgenommen ($n=1212$). Betrachtet man beide Einzugsgebiete getrennt, so zeigt sich in Stralsund eine Zunahme der Zahl der Patientinnen mit einer diagnostizierten benignen Mammaläsionen im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum (1982-1987 $n=660$, 1990-1995 $n=890$), in Bergen ist die Zahl der Biopsien mit einem benignen Befund niedriger als im Voruntersuchungszeitraum (1982-1987 $n=552$; 1990-1995 $n=248$). Ursächlich hierfür sind die Zunahme der Gesamtzahl offener bioptischer Abklärungen am Stralsunder Klinikum bzw. die rückläufigen Untersuchungszahlen in Bergen.

Eine Analyse der Häufigkeiten benigner Tumoren und proliferativer Mastopathien beider Zeiträume zeigt eine signifikante Zunahme im Zeitraum 1990-1995 in Stralsund, für den Raum Bergen sind keine signifikanten Veränderungen nachweisbar.

Die Häufigkeit der bioptischen Abklärungen, bei welchen lediglich eine einfache Mastopathie diagnostiziert bzw. ein unauffälliger Befund erhoben wurde, ist in beiden Einzugsgebieten im Vergleich zu 1982-1987 signifikant niedriger, d.h. die Anzahl der unnötigen offenen Biopsien hat abgenommen. Dies ist als ein positiver Effekt der bildgebenden Diagnostik zu werten. Im Vergleich beider Einzugsgebiete wurden in Bergen 1990-1995 signifikant mehr Biopsien ohne pathologischen Befund durchgeführt.

Das Verhältnis von benignen zu malignen Veränderungen (B/M Index) lag in beiden Untersuchungszeiträumen in Stralsund bei 2:1. Für das Bergener Einzugsgebiet verbesserte sich der B/M Index von 5:1 im Zeitraum 1982-1987 auf 2:1 im Zeitraum 1990-1995.

Hinsichtlich des prozentualen Anteils von Patientinnen mit einem Malignom an der Zahl der offenen Biopsien der entsprechenden

Altersgruppe zeigt sich im Vergleich beider Zeiträume lediglich in der Region Bergen eine Veränderung. Hier liegt eine Zunahme des prozentualen Anteils von Patientinnen mit einem Malignom in der Altersgruppe 51-55 Jahre vor (1982-1987/16,8%, 1990-1995/ 44,7%). Insbesondere bei jüngeren Patientinnen (<40 Jahre) ist die Effektivität in beiden Einzugsgebieten unverändert gering, die Häufigkeit der diagnostizierten Malignome betrug unter 20%.

OHLINGER [81] untersuchte ein vergleichbares Kollektiv an der Universitätsklinik Rostock und ermittelte wie auch KUBISTAN et al. [82] ein Verhältnis von benignen zu malignen Befunden von 2:1. ROSENBERG et al. [83] sehen in ihrer Arbeit für nonpalpable Veränderungen einen B/M Index von 2,4:1 als akzeptabel an, HALL et al. fordern hingegen eine Karzinomrate von 40% [84]. Von HELBICH [80] wird für das eigene Krankengut ein B/M-Index von 1,3:1 angegeben, für zugewiesene auswärtige Patientinnen betrug der Index 1,9:1 (gesamt 1,7:1). NEUMANN et al. [8] geben einen B/M-Index von 1,2:1 an, in einer Studie von HARRISON et al. [85] betrug die Ratio zwischen benignen und malignen Läsionen 1,0:1,5. Nach FRIEDRICH ist nach einem intensiven mammadiagnostischen Training ein Verhältnis von 1:1 erreichbar und auch anzustreben, d.h. eine richtig positive Biopsieempfehlung auf eine falsch positive [86].

Das Verhältnis zwischen der Anzahl benigner und der Anzahl maligner Befunde liegt somit für den Raum Bergen und auch für das Stralsunder Einzugsgebiet im Bereich der Ergebnisse anderer Autoren. Die im Voruntersuchungszeitraum bestehenden regionalen Unterschiede hinsichtlich des B/M-Index sind nicht mehr nachweisbar. Die Zahl der operierten Patientinnen mit benignen Veränderungen ist in beiden Einzugsgebieten im Zeitraum 1990-1995 noch zu hoch, insbesondere die der Frauen mit einfachen Mastopathien/unauffälligen Befunden in Bergen.

Durch einen effektiveren Einsatz der bildgebenden Verfahren lässt sich die Zahl der unnötigen offenen Biopsien verringern [13,21,75,78,80,86,87]

Die Zahl der Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Karzinom hat im Zeitraum 1990-1995 (n=573) im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 (n=499) zugenommen. Auffällig ist ein ansteigender Trend innerhalb des Untersuchungszeitraumes 1990-1995. Nachdem in Stralsund die Zahl der diagnostizierten Karzinome in den Jahren 1990 und 1991 zunächst niedriger war als im Voruntersuchungszeitraum, stieg die Zahl der Patientinnen mit einem neu diagnostizierten Karzinom in den Jahren 1993 bis 1995 an.

In der Altersgruppe 56-60 Jahre wurden in Stralsund im Zeitraum 1990-1995 die meisten Patientinnen mit einem Malignom diagnostiziert. Das mittlere Alter der Patientinnen mit einem Mammakarzinom lag bei 58,7 Jahren. Im Raum Bergen ist kein eindeutiger Altersgipfel abzugrenzen, das mittlere Alter der Patientinnen mit einem Malignom betrug 61,8 Jahre. Patientinnen mit einem diagnostizierten CIS hatten einen Altersdurchschnitt von 57 Jahren.

Die für den Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 von SCHIPP [1] beschriebene Zweigipfligkeit in der Altersverteilung der Mammakarzinompatientinnen lässt sich 1990-1995 nicht mehr nachweisen.

Die Altersverteilung 1990-1995 ist vergleichbar mit den Literaturangaben. PATEROK et al. [88] beschreiben für den Freistaat Bayern eine Verschiebung des Altersgipfels der Frauen mit Brustkrebs zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (seit 1983) zu Patientinnen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (seit 1995). In der umfassenden Studie von LEONHARDT [90] hatte die altersbezogene Erkrankungshäufigkeit einen Gipfel zwischen dem 55. und 59. Lebensjahr. Ein Doppelgipfel ließ sich nicht nachweisen.

OHLINGER [81] gibt in seiner Studie ein durchschnittliches Alter von Patientinnen mit einem Mammakarzinom von 57,0 Jahren an, die Altersgruppe der 50-59jährigen Patientinnen war am häufigsten vertreten. Das Alter der von SCHLEICHER [2] untersuchten Patientinnen mit einem Mammakarzinom betrug im Median 58 Jahre. DE WAAL et al. [89] ermittelten einen Altersdurchschnitt von 57,8 Jahren. In der im Rahmen der Deutschen Mammographiestudie untersuchten Region Aurich gehörten die Brustkrebspatientinnen (n=588) überwiegend (28%) der Altersgruppe 50-59 Jahre an [13].

In beiden Einzugsgebieten zeigt sich im Vergleich beider Zeiträume in Bezug auf die Tumorgröße wie auch in der Untersuchung von RÜHLE et al. [77] eine signifikante Verschiebung zugunsten niedriger Tumorstadien. So hat sich der Häufigkeitsgipfel von Tumoren der Größe 21-30 mm zu Neoplasien mit einer Größe von 11-20 mm verlagert.

Im Untersuchungszeitraum 1990-1995 wurden 50,1% der Brustkrebspatientinnen in einem T-Stadium \leq pT1 operiert (pTis/6,5%; \leq 10mm/ 10.8%,); 11-20mm/32,8%).

In der Studie von LEONHARDT [90] betrug der Anteil der Patientinnen mit einem Tumorstadium \leq pT1 60,2 %, bei HAUSER et al. [91] 44 %, OHLINGER [81] gibt 50,2% an.

Auch die Angaben von SCHRAGE und BAUMANN [92] liegen mit 52,5% in diesem Bereich. In der Arbeit von NEUMANN et al. [8] hatten 40,9 % , bei KARESEN et al. [93] ca. 40% der Karzinompatientinnen ein Stadium \leq pT1. Nach Angaben von RÜHLE et al. [77] nehmen Tumoren < 2 cm im Zeitraum 1990 bis 1993 einen Anteil von ca. 40 % der Gesamtkarzinomzahl ein.

Die Häufigkeit der Patientinnen mit einem Tumor \leq 10 mm liegt im Bereich der Angaben von LEONHARDT [90] (17,3%) und OHLINGER [81] (17,1%), von NEUMANN et al. [8] werden 10,3% angegeben.

In Stralsund läßt sich sowohl für die Tumoren ≤ 10 mm (einschließlich CIS = minimal breast cancer), als auch für die Karzinome mit einer Größe von 11-20 mm eine signifikante Zunahme im Zeitraum 1990-1995 im Vergleich zu 1982-1987 nachweisen ($\alpha = 0,1\%$). Für den Raum Bergen liegt lediglich ein signifikanter Anstieg der Tumoren mit einer Größe von 11-20 mm im Vergleich zu 1982-1987 vor, die Häufigkeit des „minimal cancer“ hat nur gering zugenommen, sie ist in Bergen mit 10,6% um fast die Hälfte geringer als in Stralsund (19,1%). In Bergen wurden nur 2 Carcinoma in situ erfaßt, in Stralsund hingegen 35. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes 1990-1995 steigt die Zahl der Patientinnen mit einem diagnostizierten CIS an, 1990 wurde bei 2 Patientinnen ein CIS beschrieben, 1995 waren es 11 Fälle.

Die Zunahme der früheren Krankheitsstadien im Zeitraum 1990-1995, insbesondere der Tumoren mit einer Größe unter 10 mm (minimal breast cancer), ist auf die bessere Verfügbarkeit der bildgebenden Verfahren zurückzuführen. Hier kommt der sowohl in Stralsund, als auch seit 1992 in Bergen verfügbaren Mammographie der höchste Stellenwert zu. Ursächlich für die beschriebenen regionalen Unterschiede dürfte die fehlende Möglichkeit der präoperativen Lokalisation in Bergen sein. Ein Teil der Bergener Patientinnen wurde daher in Stralsund operiert. Die mammographische präoperative Lokalisation und die Präparatradiographie sind bei der Abklärung nicht tastbarer mammographisch suspekter Läsionen, insbesondere bei abklärungsbedürftigen Mikroverkalkungen, unverzichtbar und sollten auch aus Qualitätssicherungsgründen bei der Operation solcher Patientinnen zur Verfügung stehen [79,94,95,96]. In der eigenen Klinik werden zunehmend sonographische Markierungen nicht tastbarer Herdbefunde durch die Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe durchgeführt. Etabliert hat sich die intraoperative Präparatesonographie zur Qualitätssicherung [43]. Mammographische Markierungen erfolgen bei

nicht palpablen Läsionen ohne sonographisches Korrelat, wobei sich dieses nach RUHLAND et al. [97] bei invasiven okkulten Tumoren überwiegend nachweisen läßt. Isolierter Mikrokalk läßt sich nur mammographisch markieren.

In beiden Einzugsgebieten hat die Zahl der Patientinnen mit einem T-Stadium pT2 im Zeitraum 1990-1995 signifikant ($\alpha = 1\%$) abgenommen. Unterteilt man die Tumoren dieser Größe in 2 Gruppen, so läßt sich lediglich für die Neoplasien mit einer Größe von 21-30 mm eine signifikante Abnahme ($\alpha=1\%$) der Häufigkeit belegen. Der prozentuale Anteil der Tumoren mit einer Größe von 31-50 mm hat sich in beiden Gebieten kaum verändert.

Besorgniserregend ist ein signifikanter Anstieg der Häufigkeit von Malignomen mit einer Größe von über 50 mm (\geq pT3) in beiden Einzugsgebieten (Bergen n = 13, Stralsund n = 31). Das Durchschnittsalter dieser Frauen beträgt 61 Jahre und liegt somit nur gering über dem mittleren Alter aller Brustkrebspatientinnen beider Einzugsgebiete (59,1 Jahre).

Die immer noch große Zahl der Tumoren höherer Tumorstadien ist als unbefriedigend anzusehen, da sich nur durch die Erkennung des Mammakarzinoms in einem frühen Stadium günstigere Therapievorraussetzungen bieten. Die signifikante Zunahme fortgeschrittener Karzinome in beiden Einzugsgebieten muß auf eine unzureichende Aufklärung der Patientinnen zurückgeführt werden.

Im Zeitraum 1990-1995 traten bei 35,1% der Patientinnen axilläre Lymphknotenmetastasen auf. Eine zu erwartende Abnahme der Zahl der Patientinnen mit positivem Nodalstatus liegt im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 nicht vor.

In Bergen zeigt sich sogar ein nicht signifikanter Anstieg von 33,8% auf 42,6%.

Die positive Korrelation zwischen der Größe des Primärtumors und dem Lymphknotenbefall [74] ist auch im eigenen Krankengut erkennbar.

Bei 11,3% der Patientinnen mit einem Tumor $\leq 10\text{mm}$ wurden befallenen Lymphknoten nachgewiesen, LEONHARDT [98] gibt für Patientinnen mit Tumoren dieser Größe eine axilläre Metastasierung von ca. 27 % an, OHLINGER [81] ermittelte eine Häufigkeit von 15,9% (7 von 44 Patientinnen). In der Gruppe der Tumoren der Größe 11-20 mm lag der Anteil der Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen bei 25,5 %, 33,2% werden von CARTER et al.[62], ca. 41% von LEONHARDT [90] und 32,8% von OHLINGER [81] angegeben. Etwa 50% der Patientinnen mit einem Tumorstadium pT2 wiesen axilläre Metastasen auf. Bei den Tumoren $> 50\text{ mm}$ wurden bei 70% der Patientinnen axilläre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen.

Bei einem Teil der Patientinnen erfolgte keine Axilladisektion, bzw. es liegen keine Angaben vor, es ist daher von einem noch höheren Prozentsatz auszugehen. Der Anstieg der Metastasierungshäufigkeit mit zunehmender Tumorgöße entspricht den Angaben anderer Autoren [2,62,63,81,90,99]

Trotz der in Bezug auf die Tumorgöße oben beschriebenen Verschiebung zu einem prognostisch günstigerem Stadium ist keine Abnahme der Häufigkeit axillärer Filiae zu verzeichnen. Über $\frac{2}{3}$ der Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen des Zeitraumes 1990-1995 hatten ein Tumorstadium $\geq \text{pT2}$. Der Häufigkeitsgipfel hat sich im Vergleich beider Zeiträume von den pT2 zu den pT1 Tumoren verschoben. Auf Grund der oben beschriebenen Korrelation von Tumorgöße und axillärem Lymphknotenbefall wäre eine Abnahme der Frequenz axillärer Metastasen zu erwarten.

Ursächlich für das Ausbleiben dieses Effektes im Zeitraum 1990-1995 könnte die Zunahme der Zahl der entnommenen Lymphknoten pro Axilladissektionen sein. 1990-1995 wurden bei 58 % der Axilladissektionen mehr als 10 Lymphknoten entnommen. 1982-1987 überwog die Zahl der Axilladissektionen mit 3-10 extirpierten Lymphknoten. Aus Qualitätssicherungsgründen ist jedoch eine Entnahme von mindestens 10 Lymphknoten erforderlich [25]. Je höher die Zahl der entnommenen Lymphknoten ist, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, eine Metastasierung nachzuweisen. Es ist somit von einem genaueren und konsekutiv ansteigendem Nachweis von axillären Filiae auszugehen. Dies könnte die fehlende Abnahme der Häufigkeit von Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen im Zeitraum 1990-1995 erklären.

Seit 1992 liegen von Patientinnen der in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Stralsund operierten Patientinnen zusätzlich Angaben zur Rate der entnommenen und befallenen LK im Level I-III vor. Diese sind Grundlage für spätere statistische Auswertungen.

Der hohe Prozentsatz von Patientinnen, welche bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen axillären Lymphknotenbefall aufweisen ist besorgniserregend, da insbesondere diese Frauen eine ungünstige Prognose haben [7,77,90,99].

Der überwiegende Teil der Mammakarzinome wird durch die Patientinnen selbst, oder im Rahmen der klinischen Untersuchung diagnostiziert. WARM [100] untersuchte 210 Brustkrebspatientinnen welche zwischen dem 01.04.1991 und dem 28.02.1995 in der Frauenklinik des Klinikums Stralsund behandelt wurden. Diese sind in der eigenen Untersuchung miterfaßt. In 65,4% führte der von der Patientin selbst getastete Befund zur Einleitung der Diagnostik. In 10,4% war ein Tastbefund im Rahmen der

klinischen Untersuchung ausschlaggebend. In 23,7% wurde mammographisch, in 0,5% sonographisch ein Karzinomverdacht geäußert. In der Studie von LEONHARDT [98] wurden 85% der Karzinome von der Betroffenen selbst erkannt, SCHLEICHER [2] gibt 71,1% an, in der Arbeit von MÜHLENBERGER und LAUTH [101] kamen 73% der Karzinompatientinnen mit einem Tastbefund zur Untersuchung.

Das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der axilläre Lymphknotenbefall sind wichtige prognostische Parameter und als Maß für die Wirksamkeit der Früherkennungsmaßnahmen anzusehen. Die eigene Untersuchung zeigt diesbezüglich nur eine geringe Verbesserung im Vergleich beider Untersuchungszeiträume. Insbesondere die Zahl der Patientinnen mit einer prognostisch ungünstigen Lymphknotenmetastasierung ist zu hoch. Die Brustkrebsfrüherkennung ist regional trotz beschriebenen Gipfelverschiebung von pT2 zu pT1- Tumoren im Hinblick auf die Prognose der Patientinnen auch im Zeitraum 1990-1995 als unzureichend anzusehen.

5.2. Spezielle Diskussion unter dem Gesichtspunkt der Früherkennungsprogramme

Das gesetzliche Früherkennungsprogramm der Krankenkassen umfaßt derzeit lediglich die Anamnese und das Abtasten der Brustdrüsen und der regionären Lymphknoten einschließlich der Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung [102].

Für eine erfolgreiche Therapie ist es entscheidend, den Tumor in einem möglichst frühen Stadium zu erfassen. Tumorgroße und Nodalstatus sind die wichtigsten Prognosefaktoren. Der Krankheitsverlauf wird durch eine axilläre Lymphknotenmetastasierung verschlechtert, eine hämatogene Metastasierung läßt eine definitive Heilung nicht zu [6,21,24,61,63].

Die häufig empfohlene Selbstuntersuchung der Brust trägt nach kontrollierten Studien nicht zur Frühdetektion des Mammakarzinoms bei. Inspektion und Palpation alleine sind nicht empfindlich genug, ein kleines Mammakarzinom sicher auszuschließen. Ein mortalitätssenkender Effekt ist lediglich für die Mammographie als Einzelmethode bewiesen. Prognostisch günstige Tumoren unter 10 mm werden fast ausschließlich mammographisch entdeckt. Die Mammographie ist bisher in Deutschland als routinemäßige Früherkennungsmethode nicht zugelassen, dennoch werden gegenwärtig bundesweit pro Jahr 5,7 Millionen Mammographien angefertigt und von den Krankenkassen abgerechnet, davon 3-4 Millionen als sogenannte verdeckte (Screnning-)Mammographien [2,7,98,99,132].

Die qualitätsgesicherte Früherkennungs- Mammographie wird als wirkungsvollste Methode zur Mortalitätssenkung des Brustkrebses angesehen.

So ließ sich in zahlreichen Studien der Nutzen eines Mammographie-Screenings für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr nachweisen [6,7,4,23,32,99,103,104,105,110,106,118,123].

Die Reduktion der Brustkrebsmortalität beträgt in dieser Altersgruppe etwa 30% [23,123]. Rückgänge in der Sterblichkeit sind bereits 5 Jahre nach Einführung des Screenings zu verzeichnen.

Die Mortalitätsreduktion betrug in der amerikanischen HIP-Studie (Beginn 1963) bei Frauen zwischen 50 und 64 Jahren 32 %. In der randomisierten Studie von Kopparberg (1977) für 40-70jährige Frauen konnte die Mortalität um 31%, in der Nijmegen-Studie (1975) für über 35jährige Frauen um 50% vermindert werden. Lediglich in der kanadischen Studie NBSS (1980) konnte der positive Screeningeffekt nicht nachgewiesen werden, wobei hier das Studiendesign und die Durchführung der Studie in der Kritik stehen [4,99,107,108,109,110,114,123,125].

Die American Cancer Society und das National Cancer Advisory Board (NCAB) empfehlen die Durchführung einer jährlichen Mammographie, in den Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft wird ab dem 50. Lebensjahr eine Mammographie alle 1-2 Jahre empfohlen [103,110,111,123].

Ein Mammographie- Screening vor dem 50. Lebensjahr ist hinsichtlich seines Nutzens umstritten. Nach einer von ELWOOD et al. 1993 veröffentlichten Metaanalyse (grundlegend waren 6 randomisierte Studien) haben Frauen vom 40.-49 Lebensjahr keinen Nutzen vom Mammographie-Screening [112]. PEER et al.[113] ermittelten in einer holländischen Studie von 1995 für Frauen unter dem 50. Lebensjahr (Screening-Intervall 2 Jahre) lediglich eine nicht signifikante Reduktion der Brustkrebsmortalität von 6%. In der ersten Dekade des Screenings beobachtete man keine Abnahme der Mortalität, nach einem Zeitintervall von 10 Jahren war hingegen eine deutliche Mortalitätsreduktion zu verzeichnen.

In der Consensus Development Conference des National Institut of Health der USA vom Januar 1997 konnte keine Übereinstimmung zum Mammographie- Screening für Frauen vom 40.-50. Lebensjahr erzielt werden. Die Effektivität des Screenings wurde als zweifelhaft angesehen, ein Routinescreening wurde nicht empfohlen. Dennoch empfehlen die American Cancer Society und das National Cancer Institute (NCI) seit 1997 die Durchführung einer jährlichen Mammographieuntersuchung bei Frauen zwischen dem 40.-49. Lebensjahr. Diese Empfehlungen basieren auf eine Metaanalyse von 8 verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien (Malmö, Kopparberg, Ostergotland, Stockholm, Gothenburg, Edinburgh, HIP, NBSS). Hier zeigt sich eine Reduktion der Brustkrebsmortalität von etwa 17% für 40-49jährige Frauen, wobei sich der Screening- Effekt erst nach 15 Jahren auswirkt. Betrachtet man nur die schwedischen Studien allein, liegt die Senkung der Mortalitätsrate bei 23%. Das kurze jährliche

Screeningintervall ist nötig, um die bei jungen Patientinnen häufig vorkommenden schnell wachsende Karzinome zu erfassen [114,115,110,116,123]. Auch in den 1999 veröffentlichten Ergebnissen der Edinburgh-Studie und der UK Trial of Early Detection of Breast Cancer (TEDBC) zeigt sich eine Mortalitätssenkung in der Altersgruppe von 45–49 Jahren [117,118,119]. In den aktuellen Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft wird eine jährliche Mammographie in dieser Altersgruppe empfohlen [103]. Kosten- Nutzen Überlegungen lassen jedoch nach wie vor ein generelles Mammographie- Screening für diese Altersgruppe kontrovers erscheinen [7,23,99,120,121].

Um eine obere Altersgrenze für das Screening festzulegen sind noch weitere Forschungen nötig. Es ist derzeit nicht sicher bekannt, ab welchem Alter das Screenings keinen Nutzen mehr bringt. Die Zahl der teilnehmenden Frauen an den randomisierten Studien ist zu gering um verlässliche Analysen durchzuführen [123].

In der schwedischen 2-County-Trial wurden Frauen von 70 Jahren und älter in das Screening eingeschlossen. Wie auch in den 1997 von van DIJCK et al. veröffentlichten Ergebnissen einer Studie aus Nijmegen, welche den Screeningeffekt bei Frauen mit einem Alter von über 65 Jahre untersucht, ist eine Senkung der Mortalität erkennbar. Nach Ansicht des National Institutes of Health sollte das Screening individuell gehandhabt und vom Gesundheitszustand der Patientin abhängig gemacht werden [122,123].

Kritiker des Mammographie-Screenings führen an, daß durch das Screening auch histologisch maligne Veränderungen erkannt werden, welche klinisch gutartig sind und im Verlauf des Lebens der Patientin nie zu Problemen geführt hätten. Desweiteren wird kritisiert, daß die in den internationalen Studien angegebenen screeningbedingten Mortalitätssenkungen die Brustkrebsmortalität und nicht die Gesamtsterblichkeitsrate betreffen. Die

Entscheidung für oder gegen ein Brustkrebs-Screening wird nicht als medizinische, sondern als gesellschaftlich kulturelle Frage angesehen. Die Lösung könnte nach SCHMIDT darin bestehen, den Frauen nach umfassender Aufklärung über Vor- und Nachteile des Screenings die Entscheidung zur Screening-Mammographie selbst zu überlassen [124].

Studien aus Deutschland zu einem populationsbezogenen Screening liegen bisher nicht vor [23,125]. Gegenwärtig wird in „Modellprojekten zur Erprobung des qualitätsgesicherten Mammographie- Screenings in der gesetzlichen Krankenversicherung“ (Aachen, Bremen) die Einführung des Mammographie- Screenings als Bestandteil des Krebsfrüherkennungsprogramms geprüft.

Hinsichtlich des Kosten- Nutzen- Verhältnisses sind in schwedischen und niederländischen Studien die berechneten Gesamtbehandlungskosten im Screening pro erkrankter Patientin günstiger als bei Frauen ohne Screening. [121,125,126]. In einer Analyse von van INVELD et al. [127] wurden deutliche Unterschiede der Screening- Kosten für verschiedene Länder der Europäischen Gemeinschaft dargelegt, einheitliche politische Empfehlungen für ein Brustkrebs- Screening für alle EG- Länder sind somit nicht möglich. Entscheidend ist eine hohe Qualitätssicherung im Rahmen der Früherkennung. Es sind unnötige Biopsien auf Grund falsch positiver Befunde sowohl aus Kostengründen, als auch in Bezug auf unnötige psychische und körperliche Belastungen zu vermeiden.

In der eigenen Untersuchung zeigt sich diesbezüglich im Raum Bergen eine positive Entwicklung, in beiden Einzugsgebieten ist eine weitere Verbesserung des Verhältnisses von benignen zu malignen Befunden anzustreben.

Im dezentralen Versorgungssystem in Deutschland wird von v. FOURNIER die Etablierung eines Qualitätssicherungszentrums vorausgesetzt. Außerdem müssen Referenz- und Ausbildungszentren geschaffen werden, welche der Qualitätssicherung nach den Regeln der Europäischen Union für Brustkrebs– Screening Programme (EUREF) dienen [125,128]. In der Deutschen Mammographiestudie wurden flächendeckende und dezentrale Qualitätssicherungsmaßnahmen erprobt und deren dringende Notwendigkeit nachgewiesen. Diese umfassen Regelungen zur Sicherung der technisch-apparativen Qualität, Maßnahmen zur Fortbildung der mammographierenden Ärzte, Prozeß und Ergebnisindikatoren (z.B. Biopsieempfehlungen, Stadien der entdeckten Karzinome) sowie die Überwachung der Beteiligung der Bevölkerung am Screening, welche maßgeblich für die Effektivität ist. Hier haben die Haus- und Frauenärzte als unmittelbare Ansprechpartner eine entscheidende Rolle bei der Motivation der Patientinnen [129,130].

Eine hohe Beteiligung der Frauen an Früherkennungsprogrammen ist regional als problematisch anzusehen, dies zeigt die große Anzahl von Patientinnen mit fortgeschrittenen Karzinome in der eigenen Analyse. Eine Verbesserung der Aufklärung der Patientinnen wird als dringend notwendig angesehen.

Nach Ansicht von HÖLZEL und ENGEL [131] vom Tumorzentrum München gibt es in Deutschland bereits ein verdecktes Screening. In der Region München werden 66.000 Mammographien jährlich durchgeführt, würden diese bei 50 bis 70jährigen Frauen mit einem Abstand von 2 Jahren eingesetzt, so wäre ein Screening bei 70 % der Frauen ohne weitere Kosten durchführbar. Eine Senkung der Mortalität um 30% wird für Deutschland als unrealistisch angesehen. Die Mortalitätsrate für Frauen zwischen 55 und 75 Jahren sei durch ein sinnvolles Früherkennungsprogramm um ca. 10 %

zu senken, etwa 45% der brustkrebsbedingten Sterbefälle entfallen in der Region München gegenwärtig auf diese Altersgruppe.

Die Modellprojekte zur Erprobung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings in der Bundesrepublik Deutschland stehen in der Kritik. Die Ergebnisse werden erst in einigen Jahren vorliegen, ihre regionale Übertragbarkeit ist fraglich. Die Deutsche Gesellschaft für Senologie fordert auf Grund der großen deutschlandweiten Qualitätsunterschiede auf dem Gebiet der bildgebenden Diagnostik die möglichst baldige Schaffung folgender Voraussetzungen:

- Einführung einer Dokumentation, beginnend von der Primärdiagnostik bis hin zum Follow- Up
- rechtlich- verbindliche Umsetzung der europäischen Richtlinien in Deutschland und Schaffung eines unabhängigen Kontrollzentrums für die technisch- apparative Überwachung
- zwingende Einführung der Doppelbefundung
- intensives Training aller an der Brustkrebsdiagnostik Beteiligten
- Verbesserung der Ausbildungssituation.

Des weiteren wird angestrebt, neben der Qualitätssicherung der bildgebenden Verfahren auch ein qualitätsgesichertes Umfeld zu schaffen. So sind die histopathologische Auswertung und die operative Therapie einzubeziehen [132].

Auch der Berufsverband Deutscher Radiologen (BDR) strebt eine schnelle Verbesserung der Brustkrebsfrüherkennung an. So wurde der Qualitäts-Ring- Radiologie geschaffen. Dieser bietet Radiologen die Möglichkeit, technische Überprüfungen der Geräten gemäß den EUREF- Richtlinien durchführen zu lassen. Des weiteren werden über die Akademie für Fort- und Weiterbildung in der Radiologie verstärkt Fortbildungen zur persönlichen Qualifikation angeboten. Eine Zweitbefundung unklarer Befunde ist anzustreben um die Zahl unnötiger Biopsien zu vermindern.

Eine Nutzung der dezentralen Struktur des deutschen Gesundheitssystems wäre so möglich [133].

Nachteilig wirkt sich das duale System Deutschlands auf den Erwerb von mammadiagnostischem Wissen während der Facharztausbildung aus, da die Mammadiagnostik überwiegend auf dem ambulanten Sektor erfolgt und vielen Krankenhäusern – mittlerweile auch dem Stralsunder Klinikum- hier entsprechende Ermächtigungen fehlen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bekräftigen die Notwendigkeit der umgehenden Schaffung eines sinnvollen Früherkennungsprogramms. Die regional nachgewiesene Verschiebung des Häufigkeitsgipfels der Karzinome zu einem günstigeren Tumorstadium, die signifikante Zunahme der minimal breast cancer und die Verbesserung des Verhältnisses von benignen zu malignen Veränderungen offener Biopsien unterstreichen das Potential der bildgebenden Verfahren. Die große Zahl der Patientinnen mit prognostisch ungünstigen Karzinomen zeigt jedoch die dringende Erfordernis der Überarbeitung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms der Krankenkassen und die Schaffung geeigneter Qualitätssicherungsmaßnahmen. Dem Tumorzentrum Vorpommern könnte hier in Zukunft eine regionale Leitlinienkompetenz zukommen. Vorteilhaft ist eine Konzentration der Diagnostik und Therapie an Zentren, da die subtile Mammadiagnostik und die komplexen therapeutischen Maßnahmen einen hohen Erfahrungsschatz erfordern, der nur durch entsprechend hohe Fallzahlen erreicht werden kann.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Das Mammakarzinom ist in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau und die führende Todesursache bei malignen Erkrankungen. Die Inzidenz der Erkrankung steigt stetig an, zunehmend sind jüngere Frauen betroffen.

Gesicherte präventive Maßnahmen existieren bisher nicht. Eine Verbesserung der Heilungsraten ist derzeit nur über eine Erkennung der Erkrankung in einem möglichst frühen Stadium zu erreichen. Die Möglichkeiten der klinischen Untersuchung sind hier eingeschränkt, da insbesondere in der Tiefe liegende kleinere Tumoren dem Nachweis entgehen. Die Mammographie hat sich als geeignetes Verfahren in der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms etabliert, die Kombination mit der Mamasonographie erhöht die Nachweisquote klinisch okkulten Tumoren insbesondere bei jüngeren Frauen.

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die Effizienz der Mammadiagnostik und vergleicht hierbei das Einzugsgebiet des Stralsunder Klinikums mit dem des Bergener Krankenhauses. Es wurden die in der Dissertation von SCHIPP [1] erhobenen Daten des Untersuchungszeitraumes 1982-1987 mit Daten des Zeitraumes 1990-1995 verglichen. Die Wertigkeit der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren ist in zahlreichen Studien nachgewiesen und soll nicht Gegenstand dieser Untersuchung sein. Als Maß für die Effektivität der Diagnostik werden die Tumorgröße und der axilläre Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Erstdiagnose angesehen. Grundlage für die Auswertung ist der vom Institut für Pathologie des Klinikums Stralsund erstellte Histologiebefund.

Die Gesamtzahl der offenen Mammabiopsien stieg im Zeitraum 1990-1995 im Vergleich zum Voruntersuchungszeitraum 1982-1987 minimal von 1711 bioptischen Abklärung auf 1751 Biopsien an.

In Stralsund liegt ein Anstieg der Zahl der Diagnostischen Extirpationen vor, in Bergen nahm die Zahl der Excisionsbiopsien ab.

Das Verhältnis von benignen zu malignen Mammaläsionen hat sich im Vergleich beider Zeiträume in Bergen von 5:1 zu 2:1 verbessert.

Im Zeitraum 1990-1995 betrug das mittlere Alter der 573 Patientinnen mit einem Mammakarzinom 59,1 Jahre. Der Häufigkeitsgipfel lag in der Altersgruppe 55-60 Jahre. Ein von SCHIPP beschriebene zweite Gipfel vor dem 50. Lebensjahr ließ sich in beiden Einzugsgebieten nicht mehr nachweisen.

In beiden Einzugsgebieten zeigt sich im Vergleich beider Zeiträume in Bezug auf die Tumorgöße eine signifikante Verschiebung zugunsten niedriger Tumorstadien. Der Häufigkeitsgipfel hat sich von Tumoren der Größe 21-30 mm zu Neoplasien mit einer Größe von 11-20 mm verlagert. Im Untersuchungszeitraum 1990-1995 wurden 50,1% der Brustkrebspatientinnen in einem T-Stadium \leq pT1 operiert (pTis/6,5%; \leq 10mm/ 10.8%,); 11-20mm/32,8%).

Die Zunahme der kleineren Tumoren wird auf die Verfügbarkeit der bildgebenden Verfahren zurückgeführt. In Stralsund ist die Zahl der minimal breast cancer signifikant angestiegen, wobei lediglich hier die nötigen Voraussetzungen für eine operative Therapie derartiger Befunde (präoperative Markierung, Präparatradiographie/-sonographie) bestehen. Die Zahl der Patientinnen mit einem Karzinom der Größe 21-30 mm hat in beiden Einzugsgebieten im Vergleich zu 1982-1987 signifikant abgenommen. Die Häufigkeit der Neoplasien der Größe 31-50 mm ist

unverändert. Signifikant zugenommen hat sowohl in Bergen, als auch in Stralsund die Zahl der Patientinnen mit einem Tumor >50 mm.

Bei 35,1 % der Patientinnen traten 1990-1995 axilläre Lymphknotenmetastasen auf, in Stralsund liegt keine Veränderung im Vergleich zu 1982-1987 vor, in Bergen ist eine nicht signifikante Zunahme nachweisbar. Ursächlich dürfte ein empfindlicherer Nachweis befallener Lymphknoten sein, da die Zahl der entnommenen Lymphknoten pro Axilladisektion im Zeitraum 1990-1995 zugenommen hat.

Die Leistungsfähigkeit der bildgebenden Verfahren wird durch die signifikante Zunahme von Patientinnen mit einem günstigeren Tumorstadium, insbesondere den vermehrten Nachweis des „minimal breast cancer“ und die Verbesserung des Verhältnisses von benignen zu malignen Veränderungen unterstrichen.

Die dringende Erfordernis der Überarbeitung des gesetzlichen Früherkennungsprogramms der Krankenkassen zeigt die große Zahl der Patientinnen mit prognostisch ungünstigen Karzinomen. Die signifikante Zunahme fortgeschrittener Tumoren ist besorgniserregend und weist auf eine mangelnde Aufklärung der Patientinnen hin.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Schipp, A:** Untersuchung zur Einflußnahme der Mammographie auf das pathologisch-anatomische Befundspektrum in der Mammadiagnostik, speziell beim Mammakarzinom. Med. Diss., Dresden 1990.
2. **Schleicher, U.M.:** Entdeckung des Mammakarzinoms
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 163 (1995) 469-473.
3. **Statistisches Bundesamt (Hrsg.):** Statistisches Jahrbuch 1994 für die Bundesrepublik Deutschland.
Metzler/Poeschel, Wiesbaden 1994.
4. **Schulz-Wendtland, R., S. Krämer, K. Döinghaus, M. Säbel, N. Lang, W. Bautz:** Die Bedeutung der Röntgen-Mammographie für das Mammakarzinom-Screening.
Röntgenpraxis 50 (1997) 103-109.
5. **Meuret, G.:** Grundlagen.
In: Meuret, G.(Hrsg): Mammakarzinom,
Thieme Verlag, Stuttgart 1994, S. 1-25.
6. **Medizinische Universitätsklinik der Charité, Berlin:**
Onkologische Leitlinien für die
Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.
Internet, 20.06.99
(www.mammakarzinom.de).
7. **De Waal, Eiermann, Gauwerky, Hölzel, Keßler, Mahl, Sittek, Strigl, Untch:** Diagnostik.
In: Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome. Internet, 21.06.99
(www.med.uni-muenchen.de/tzm/empfehlung/mamma/).
8. **Neumann, P., D. Romann ,O. Camara, H.H. Riedel:**
Möglichkeiten und Grenzen der Mammographie unter besonderer Berücksichtigung des Mammakarzinoms.
Zentralbl. Gynäkol. 119 (1997) 154-159.
9. **Newman, J.:** Early detection techniques in breast cancer management.
Radiol. Technol. 68 (1997) 309-324.

10. **Nestle-Krämling, Holinski-Feder, Meindl, Untch:** Genetik beim Mammakarzinom.
In: Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome. Internet, 14.07.99 (<http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/empfehlung/mamma/>).
11. **Rebbeck, T.R., F.J. Couch, J. Kant, K. Calzone, M. DeShano, Y. Peng, K. Chen, J.E. Garber, B.L. Weber:** Genetic heterogeneity in breast cancer.
Am. J. Hum. Genet. 59 (1996) 547-553.
12. **Thorlacius, S., J.P. Strüwing, P. Hartge, G.H. Olafsdottir, H. Sigvaldason, L. Tryggvadottir, S. Wacholder, H. Tulinius, J.E. Eyfjörd:** Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation.
Lancet 352 (1998) 1337-1339.
13. **Frischbier, H.J., W. Hoeffken, B.P. Robra:** Mammographie in der Krebsfrüherkennung- Ergebnisse der Deutschen Mammographie-Studie.
Enke Verlag, Stuttgart 1994.
14. **Willett, W.C.:** Fat, energy and breast cancer.
J. Nutr. 127 (1997) 921-923.
15. **Rose, D.P., J.M. Connolly, X.H. Liu:** Diet and breast cancer.
Prog. Clin. Biol. Res. 396 (1997) 147-158.
16. **Veronesi, U., P. Maisonneuve, A. Costa, V. Sacchini, C. Maltoni, C. Robertson, N. Rotmensz, P. Boyle:** Prevention of breast cancer with tamoxifen.
Lancet 352 (1998) 93-97.
17. **Powles, T., R. Eeles, S. Ashley, D. Easton, J. Chang, M. Dowsett, A. Tidy, J. Viggers, J. Davey:** Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial.
Lancet 352 (1998) 98-101.
18. **Leinmüller, R.:** Primärprävention mit Tamoxifen – Einschätzungen zum vorzeitigen Studienabbruch.
Dtsch. Ärztebl. 95 (1998) 871-873.

- 19 **American Cancer Society:** Breast Cancer Prevention Trial with Tamoxifen. Internet, 20.07.99 (<http://www2.cancer.org/bcn/info/trial.html>).
- 20 **Pritchard, K.I.:** Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer?
Lancet 352 (1998) 80-81.
- 21 **Barth, V.:** Mammographie
Enke Verlag, Stuttgart 1994.
- 22 **Tabar, L., C.J. Fagerberg, A. Gad, L. Baldetorp, L.H. Holmberg, O. Gröntoft, U. Ljungquist, B. Lundström, J.C. Manson, G. Eklund:** Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography.
Lancet 1 (1985) 829-832.
- 23 **v. Fournier, D.:** Wissensstand zum Mammographie-Screening zur Einführung Deutschland in das gesetzliche Früherkennungsprogramm.
Zentralbl. Gynäkol. 121(1999) 159-165.
- 24 **Meuret, G.:** Diagnostik, Krankheitsstadien und Prognose.
In: Meuret, G.(Hrsg): Mammakarzinom.
Thieme Verlag, Stuttgart 1994, S. 26-38.
- 25 **Pestalozzi, B.C.: Mammakarzinom:** State of the art.
Schweiz. Med. Wochenschr. 126 (1996) 2049 – 2058.
- 26 **Frischbier, H. J., U. Lohbeck:** Frühdiagnostik des Mammakarzinoms.
Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 27 **Hill, D., V. White, D. Jolley, K. Mapperson:** Self examination of the breast: is it beneficial?
BMJ 297 (1988) 271-275.
- 28 **v. Fournier, D.:** Entwicklung der Senologie.
In: Barth, V.(Hrsg): Mammographie.
Enke Verlag, Stuttgart 1994, S. 3-8.
- 29 **Willgeroth, F., H. Sommer, N. Obletter:** Mammadiagnostik-Gibt es eine Rangordnung der Methoden?
Geburtsh. Frauenheilkd. 54 (1994) 131-132.

- 30 **Kaiser, W.A., K. Diedrich, M. Reiser, D. Krebs:** Moderne Diagnostik der Mamma.
Geburtsh. Frauenheilkd. 53 (1993) 1-14.
- 31 **Heywang-Köbrunner, S.H., I. Schreer:** Radiologische Diagnostik beim Mammakarzinom.
Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 84 (1995) 361-365.
- 32 **Bauer, B., R. Veit, E. Vogel, J.-H. Bernhardt:** Bildgebende Diagnostik der weiblichen Brust-Kongressbericht.
Dtsch. Ärztebl. 94 (1997) 2223-2224.
- 33 **Friedrich, M.:** Mammographie-Gerätetechnik, Einstelltechnik, Methodenbewertung.
In: Alart, I.P.(Hrsg): Mammakarzinom-Epidemiologie, aktuelle Diagnostik und Therapie.
Schnetztor-Verlag, Konstanz 1995 S. 18-25.
- 34 **Mödder, U., D.S. Mosny:** Rationelle radiologische Diagnostik des Mammakarzinoms.
Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 87 (1998) 499-503.
- 35 **Feig, S.A., R.E. Hendrick:** Radiation risk from screening mammography of woman aged 40-49 years.
J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 22 (1997) 119-124.
- 36 **Friedrich, M.:** Technik und Ergebnisse der Mammographie.
Radiologe 33 (1993) 243-259.
- 37 **Schönhofen, H., W. Arnold, Th. Hess, B. Allgayer:** Digitale Mammographie-Erfahrungen bei klinischer Anwendung.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 169 (1998) 45-52
- 38 **Schlecht, I., J. Hadijuana, N. Hosten, H. Oellinger, C. Minguillon, T. Bomhard, W. Lichtenegger, R. Felix:**
Sonographischer Nachweis des Mammakarzinoms bei unauffälliger Mammographie.
Aktuelle Radiol. 5 (1995) 297-300.
- 39 **Madjar, H., U. Makowiec, A. Munding, A. Du Bois, F. Kommos, H. Schillinger:** Einsatz der hochauflösenden Sonographie zur Brustkrebsvorsorge.
Ultraschall Med. 15 (1993) 20-23.

- 40 **Schlecht, I., J. Hadijuana, N. Hosten, H. Oellinger, C. Minguillon, W. Lichtenegger, R. Felix:** Ultraschalluntersuchung der weiblichen Brust. Aktuelle Radiol. 6 (1996) 69-73.
- 41 **Kolb T. M., J. Lichy, J.H. Newhouse:** Occult cancer in woman with dense breasts-detection with screening US-Diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 207 (1998) 1991-199.
- 42 **Keßler, M., P. Milz, H. Sittek, M. Reiser:** Bildgebende Verfahren zur Diagnostik und Differentialdiagnose des Mammakarzinoms. Bildgebung 62 (1995) 160-172.
- 43 **Heinrich, J., D. Radmann, M. Budner:** Präparatesonographie. Chir. Prax. 53 (1997/1998) 399-408.
- 44 **Radmann, D., Heinrich, J.:** Sonographische Diagnostik des Mammakarzinoms. Gynäkol. Prax. 17(1993) 675-684.
- 45 **Gerlach, A.:** Mamma-Sonographie. In: Alart I.P.(Hrsg): Mammakarzinom-Epidemiologie, aktuelle Diagnostik und Therapie. Schnetztor-Verlag, Konstanz 1995, S. 26-33.
- 46 **Teubner J., M. Bohrer, G. van Kaick, M. Georgi:** Echomorphologie des Mammakarzinoms. Radiologe 33 (1993) 277-286.
- 47 **Frohwein, V., H.W. Böttcher:** Frühdiagnostik des Mammakarzinoms. Gynäkol. Prax. 22 (1998) 685-702.
- 48 **Stuhrmann, M., R. Aronius, C. Roefke, M. Schietzel:** Vaskularisation von Mammatumoren. Fortschr. Geb. Röntgenstr. 169 (1998) 360-364.
- 49 **Milz, P., M. Kessler, A. Lienemann, N. Opitz, M. Reiser:** Blutflußdarstellung der Mamma mittels der Power-Doppler-Sonographie. Fortschr. Geb. Röntgenstr. 169 (1998) 236-244.

- 50 **Grüner, C., A. Schonwalder, R. Schulz-Wendtland, N. Lang, W. Bautz:** Welche Rolle spielt die Farbdopplersonographie, unterstützt mit dem Echosignalverstärker Levovist, in der komplementären Mammadiagnostik?
Aktuelle Radiol. 8 (1998) 58-62.
- 51 **Schröder, R.-J., J. Hadijuana, N. Hidajat, J. Mäurer, S. Venz, T. Vogl, S. Weber, R. Felix:** Farbkodierte signalverstärkte Duplexsonographie raumfordernder intramammärer Prozesse.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 168 (1998) 444-450.
- 52 **Schröder R.J., J. Hadjiuana, N. Hidajat, J. Mäurer, S. Vent, T. Vogl, S. Weber, R. Felix:** Farbkodierte signalverstärkte Duplexsonographie raumfordernder intramammärer Prozesse.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 168 (1998) 444-450.
- 53 **Umschaden, H.W., H. Haselbach:** MR-Mammographie-Aktueller Stand und Indikationen.
Acta Med. Austriaca 2 (1997) 39-45.
- 54 **Rieber, A., R. Tomczak, K. Nüssle, H.-J. Brambs:** Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma-Gegenwärtiger Stand I.
Röntgenpraxis 50 (1997) 290-294.
- 55 **Rieber, A., R. Tomczak, K. Nüssle, H.-J. Brambs:** Indikationen zur MR-Tomographie der Mamma-Gegenwärtiger Stand II.
Röntgenpraxis 50 (1997) 333-375.
- 56 **Fischer, U., R. Vosschenrich, D. v. Heyden, H. Knipper, J. Oestmann, E. Grabbe:** Entzündliche Veränderungen der Mamma-Indikation zur MR-Mammographie?
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 164 (1994) 307-311.
- 57 **Sommer, H., R. Tiling, M. Pechmann, G. Kindermann, K. Kress, R. Moser, K. Tatsch, K. Hahn, T. Pfluger, C. Assemi:** Differentialdiagnose mammographischer Mammaveränderungen mit der Tc-99m Sestamibi-Szintimammographie und Dynamischer Kontrastverstärkter MRT.
Zentralbl. Gynäkol. 119 (1997) 6-11.
- 58 **Biersack, H.J., H. Palmedo, H. Bender, I. Boldt, F. Grünwald:** Szintimammographie.
Dtsch. Ärztebl. 95 (1998) 1826-1829.

- 59 **Junkermann, H., M. Keßler:** Szintimammographie/Diskussion
Dtsch. Ärztebl. 96 (1999) 292-293.
- 60 **Görich, J., I. Hasan, H. Sittek, J. Jakschik, H. Werner, H.J. Hartlapp:** Superselektive intraarterielle Chemotherapie bei
Mammakarzinomen.
Radiologe 33 (1993) 308-312.
- 61 **Schnürch, H.-G.:** Relevante Indikatoren für den Krankheitsverlauf
beim Mammakarzinom.
Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 87 (1998) 504-510.
- 62 **Carter, C.L., C. Allen, D.E. Henson:** Relation of tumor size, lymph
node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.
Cancer 63 (1989) 181-187.
- 63 **Donegan, W.L.:** Prognostic factors. Stage and receptor status in
breast cancer.
Cancer 70 (1992) 1755-1764.
- 64 **Costa, S.D., G. von Minckwitz:** Report from the 6th International
Conference on adjuvant therapy of primary breast cancer, St.Gallen.
Tumordiagn. Ther. 19 (1998) 1-4.
- 65 **Bässler, R.:** Pathologie des Mammakarzinoms.
Schweiz Rundsch. Med. Prax. 84 (1995) 366-373.
- 66 **Böcker, W., T. Decker, M. Ruhnke, W. Schneider:** Duktale
Hyperplasie und Duktales Carcinoma in situ.
Pathologe 18 (1997) 3-18.
- 67 **Silverstein, M.J.:** Ductal carcinoma in situ of the breast.
BMJ 317 (1998) 734-739.
- 68 **Frykberg E.R., K.I. Bland:** Overview of the biology and
management of ductal carcinoma in situ of the breast.
Cancer 74 (1994) 350-361.
- 69 **Silverstein, M.J. et al.:** Developing a prognostic index for ductal
carcinoma in situ of the breast.
Cancer 78 (1996) 1138-1140.
- 70 **Silverstein, M.J. et al.:** Intraductal breast carcinoma.
Recent Results Cancer Res. 140 (1996) 139-153.

- 71 **Lebeau, Nathrat, Permanetter:** Pathomorphologie des Mammakarzinoms.
In: Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome. Internet, 24.01.00 (<http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/empfehlung/mamma/>).
- 72 **Sinn, H.P., N.M. Kellerhoff, R. Kellerhoff, G. Bastert, H.F. Otto:** Subtypisierung und Prognoseabschätzung beim invasiven lobulären Mammakarzinom.
Pathologe 18 (1997) 37-44.
- 73 **Adam, J.:** Mathematik und Informatik in der Medizin.
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1980.
- 74 **Funke, Classen, Eiermann, Harbeck, Konecny, Lebeau, Permanetter, Untch:** Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom.
In: Tumorzentrum München: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge – Mammakarzinome. Internet, 21.06.99 (<http://www.med.uni-muenchen.de/tzm/empfehlung/mamma/>).
- 75 **Paterok, E.M., E. Siebzehnrübl, R. Schulz-Wendtland, T. Koch:** Mammacarcinom - Erfolgreiche Frühdiagnose, steigende Mortalität.
Röntgenpraxis 48 (1995) 125-131.
- 76 **Harris J.R., Hellman, S.:** Natural History of Breast Cancer.
In: Harris, J.R, Lippmann, M.E., Morrow, M., Hellmann, S.(Hrsg): Diseases of the breast.
Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. S. 375-391
- 77 **Rühle, H., N. Grobe, S. Balschat, K.F. Ernst, D. Dewitz, L.Winkler:** 40 Jahre Mammakarzinombehandlung in der Region Neubrandenburg.
Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich. 91 (1997) 135-137.
- 78 **Schmitt, R., U. Gullotta, S. Spindler-Thiele, E. Keller, C.M. Büsing:** Präoperative Markierung nicht-palpabler Mammaläsionen: Technik und Ergebnisse.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 157 (1992) 512-517.

- 79 **Sjöte G., R. Waschkies, H. Burba, F. Freitag, Y. Baron:**
Präoperative Nadeldrahtmarkierung nichtpalpabler suspekter Mammaläsionen.
Aktuelle Radiol. 7 (1997) 253-255.
- 80 **Helbich, T.H., G.H. Mostbeck, T. Zontsich, G. Heinz-Peer, P. Cervenka, H. Wohlschlager, P. Fitzal, G. Wolf:** Erfahrungen einer radiologischen Spitalsabteilung mit auswärtigen Zuweisungen zur präoperativen Markierung suspekter Mammaläsionen.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 162 (1995) 492-496.
- 81 **Ohlinger R.:** Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Palpation, Mammographie, Sonographie und Zytologie beim primären Mammakarzinom.
Med. Diss., Rostock 1994
- 82 **Kubistan, E., A. Adker, M. Seifert, G. Wolf:** Klinisch okkultes Mammakarzinom.
Gynäkol. Geburtshilfliche Rundsch. 33 (1993) 82-84.
- 83 **Rosenberg, A.L., G.F. Schwartz, S.A. Feig, A.S. Patchefysky:**
Clinically occult breast lesions: localization and significance.
Radiology 162 (1987) 167-170.
- 84 **Hall, F.M., J.M. Storella, D.Z. Siverstone, G. Wyshak:**
Nonpalpable breast lesions.
Radiology 167 (1988) 353-358.
- 85 **Harrison R.I., D.C. Glenn, F.W. Niesche, W.G. Patrick, G. Ramsey-Steward, S.B. Renwick, M.T. Rickard, R.H. West:**
Surgical management of breast cancer.
Med. J. Aust. 160 (1994) 617-620.
- 86 **Friedrich M.:** Mammographie 1994, Teil II
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 160 (1994) 191-197.
- 87 **Burrell, H.C., S.E. Pinder, A.R. Wilson, A.J. Evans, L.J. Yeoman, C.W. Elston, I.O. Ellis:** The positive predictive value of mammographic signs.
Clin. Radiol. 51 (1996) 277-281.
- 88 **Paterok, E.M., E. Siebzehnrübl, M. Meyer:** Mortalität bei Brust- und Genitalkarzinomen.
Gynäkol. Prax. 22 (1998) 409-418.

- 89 **De Waal J.C., J. Baltzer, C. Muthmann-Nagy, M. Schmid, J. Zander:** Zur Wertigkeit von Palpation und Mammographie beim primären Mammakarzinom.
Geburtsh. Frauenheilkd. 47 (1987) 93-95.
- 90 **Leonhardt, H.:** Die klinische Erkennung von 2511 Mammakarzinomen der Jahre 1977 bis 1986.
Geburtsh. Frauenheilkd. 48 (1988) 92-98.
- 91 **Hauser, H., A. Beham, P. Steindorfer, M.G. Smola, H. Fruhwirth, M. Kimpfinger:** Das Mammakarzinom im Einzugsgebiet des Grazer Instituts für Pathologie.
Wien. Klin. Wochenschr. 104 (1992) 717-720.
- 92 **Schrage, R., T. Baumann:** Zur Bedeutung der Vorsorgeuntersuchung beim Mammakarzinom.
Frauenarzt 33 (1992) 611-618.
- 93 **Karesen R., U. Jacobson, T. Sauer, P. Skaane:** A prospective registration of diagnosis and treatment of breast tumors at the Ulleval hospital 1988-1995.
Tidsskr. Nor. Laegeforen 119 (1999) 3562-3566.
- 94 **Schmitt, R., U. Gullotta, S. Spindler-Thiele, E. Keller, C.M. Büsing:** Präoperative Markierung nicht palpabler Mammaläsionen.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 157 (1992) 512-517.
- 95 **Decker, T., M. Ruhnke, W. Schneider:** Standardisierte pathologische Untersuchung von Mamma- Excisionspräparaten.
Pathologie 18 (1997) 53-59.
- 96 **Anton, H.W., H. Junkermann, G. Wolf, J. Teubner:** Lokalisation nicht palpabler Läsionen in der Mammographie zur präoperativen Markierung und Gewebe- Entnahme.
Radiologe 33 (1993) 271-276.
- 97 **Ruhland, F., J. Heinrich, M. Budner, A. Jeschke:** Diagnostische Wertigkeit von Mammographie und Mamasonographie bei klinisch okkulten Mammaläsionen.
Geburtsh. Frauenheilkd. 60 (2000) 104-110.

- 98 **Leonhardt, A.:** Die Bedeutung der mammographischen Untersuchung bei der Erkennung von 2511 Mammakarzinomen der Jahre 1977 bis 1986.
Geburtsh. Frauenheilkd. 48 (1988) 72-77.
- 99 **Koch, M.G.:** Mammographie- Screening als Krebsfrüherkennungsmaßnahme.
Arch. Gynecol. Obstet. 259 (1996) 161-177.
- 100 **Warm, M.:** Zum Stellenwert der Mammographie und Sonographie im Vergleich zur Histologie und deren Wert für eine präoperative Therapieplanung beim Mammakarzinom.
Med. Diss., Greifswald 1996.
- 101 **Mühlenberger, G., G. Lauth:** Zur Wertigkeit des Tastbefundes bei der Brustuntersuchung.
Geburtsh. Frauenheilkd. 53 (1993) 772-775
- 102 **Kassenärztliche Bundesvereinigung:** Krebsfrüherkennungs-Richtlinien. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen.
Internet, 06.03.2000
(www.dgn-internet.de/doc/public/Anbieter/KABV/).
- 103 **Deutsche Röntgengesellschaft:** Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft. Internet, (16.10.99)
(<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/dirad030.htm>).
- 104 **v.Fournier, D., H.-W. Anton, H. Junkermann, G. Bastert, G. v.Kaick:** Brustkrebsscreening. Wissensstand und Einführung als Vorsorgeleistung.
Radiologe 33 (1993) 227-235.
- 105 **Peer, P.G., A.L. Verbeek, H. Straatman, J.H. Hendriks, R. Holland:** Age specific sensitivities of mammographic screening for breast cancer.
Breast Cancer Res. Treat. 38 (1996) 153-160.
- 106 **Lenner, P, H. Jonsson:** Excess mortality from breast cancer in relation to mammographie screening in northern Sweden.
J. Med. Screen. 4 (1997) 6-9.

- 107 **Frischbier, H.J.:** Beitrag zur kontroversen Einschätzung des Mammographie- Screenings bei asymptomatischen Frauen zwischen dem 40. Und 50. Lebensjahr.
Geburtsh. Frauenheilkd. 54 (1994) 1-11.
- 108 **Larsson, L.G., L. Nyström, S. Wall, L.E. Rutquist, I. Andersson, N. Bjurstam, G. Fagerberg, J. Frisell, L. Tabar:** The Swedish randomised mammography screening trials.
J. Med. Screen. 3 (1996) 129-132.
- 109 **Nyström, L., L.E. Rutquist, S. Wall, A. Lindgren, M. Lindquist, S. Ryden, I. Andersson, N. Bjurstam, G. Fagerberg, J. Frisell, L. Tabar, L.G. Larsson:** Breast cancer screening with mammographie: overview of Swedish randomised trials.
Lancet 341 (1993) 973-978.
- 110 **Feig, S.A., C.J. D'Orsi, R.E. Hendrick, V.P. Jackson, D.B. Kopans, B. Monsees, E.A. Sickles, C.B. Stelling, M. Zinniger, P. Wilcox-Buchalla:** American College of Radiology guidelines for breast cancer screening.
Am. J. Roentgenol. 171 (1998) 29-33.
- 111 **American Cancer Society:** Mammography Guidelines for asymptomatic woman. Internet, 03.09.99
(www3.cancer.org/cancerinfo/documents/cancer_5/asymptomaticguidelines.html).
- 112 **Elwood, J.M., B. Cox, A.K. Richardson:** The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women.
Online Journal of Current Clinical Trials 1993 (1993) Doc No 34.
- 113 **Peer, P.G., J.M. Werre, M. Mravunac, J.H. Hendriks, R. Holland, A.L. Verbeek:** Effect on breast cancer mortality of biennial mammographic screening of women under age 50.
Int. J. Cancer 60 (1995) 808-811.
- 114 **Kopans, D.B.:** The Breast Cancer Screening Controversy and the National Instituts of Health Consensus Development Conference on Breast Cancer Screening for Woman Ages 40-49.
Radiology 210: 4-9 (1999).
- 115 **Kopans, D.B.:** Updatet results of the trials of screening mammography.
Surg. Oncol. Clin. N. Am. 6 (1997) 233-263.

- 116 **Bjurstam, N., L. Björnheld, S.W. Duffy, T.C. Smith, E. Cahlin, O. Eriksson, L.O. Hafström, H. Lingaas, J. Mattson, S. Persson, C.M. Rudenstam, J. Säre-Söderbergh:** The Gothenburg Breast Screening Trial.
Cancer 80 (1997) 2091-2099.
- 117 **UK Trial of Early Detection of Breast Cancer group:** 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast cancer.
Lancet 353 (1999) 1909-1914.
- 118 **Dickersin, K.:** Breast screening in womam aged 40-49 years: what next?
Lancet 353 (1999) 1896-1897.
- 119 **Alexander, F.E., T.J.Anderson, H.K. Brown, A.P.M. Forrest, W. Hepburn, A.E. Kirkpatrick, B.B. Muir, R.J. Prescott, A. Smith:** 14 years follow up from the Einburgh randomised trial of breast-cancer screening.
Lancet 353 (1999) 1903-1908.
- 120 **v. Fournier, D., S. Darai, H. Ditzen, A. Harcos, L. Broitmann, H.-W. Anton, J. Bürkelbach, J. Zaers, S. van Woudenberg, A.I. v.Brenndorf:** Klinische Erfahrungen mit der direkten Vergrößerungsmammographie mit dem Gerät DIMA Plus M11.
Zentralbl. Gynäkol. 121 (1999) 1-6.
- 121 **van der Maas, P.J., H.J. de Koning, B.M van Ineveld, G.J. van Oortmarssen, J.D. Habbema, K.T. Lubbe, A.T. Geerts, H.J. Collette, A.L. Verbeek, J.H. Hendriks:** The cost- effectiveness of breast cancer screening.
Int. J. Cancer 43 (1989) 1055-1060.
- 122 **van Dijck, J.A., A.L. Verbeek, L.V. Beex, J.H. Hendriks, R. Holland, M. Mravunac, H. Straatman, J.M. Werre:** Breast-cancer mortality in a non-randomized trial on mammographic screening in women over age 65.
Int. J. Cancer 70 (1997) 164-168.
- 123 **National Cancer Institute:** Screening for breast cancer.
Internet, 25.07.98
(http://cancernet.nci.nih.gov/clinpdq/screening/Screening_for_breast_cancer_Physician.html#10).

- 124 **Schmidt, J.G.:** Was bringt das Screening beim Brustkrebs? Contra-
Standpunkt.
Arch. Gynecol. Obstet. 259 (1996) 178-198.
- 125 **v. Fournier, D.:** Kosten- Nutzenanalyse beim Mammographie-
Screening.
Radiologe 36 (1996) 300-305.
- 126 **de Koning HJ, B.M. van Ineveld, G.J. van Oortmarssen, J.C. de
Haes, H.J. Collette, J.H. Hendriks, P.J. van der Maas:** Breast
cancer screening and cost- effectiveness; policy alternatives, quality
of life considerations and the possible impact of uncertain factors.
Int. J. Cancer 49 (1991) 531-537.
- 127 **Van Ineveld, B.M., G.J. Oortmarssen, H.J. de Koning R. Boer,
P.J. van der Maas:** How cost- effective is breast cancer screening in
different EC- countries.
Eur. J. Cancer 12 (1993) 1663-1668.
- 128 **Seveldt, P.:** Die Vorsorge des Mammakarzinoms.
Gynakol. Geburtshilfliche Rundsch. 33 (1993) 128-9.
- 129 **Robra, B.P., E. Swart, M.L. Diercks:** Deutsche Mammographie-
Studie: Auftrag, Kooperationsstruktur, Ergebnisse und
Konsequenzen.
Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich. 91 (1997) 541-542.
- 130 **Swart, E., B.P. Robra, M.L. Dierks, H.J. Frischbier, W.
Hoeffken:** Qualitätssicherung durch bessere Kooperationsstrukturen.
Geburtsh. Frauenheilkd. 55 (1995) 556-565.
- 131 **Engel, J., J. Baumert, D. Hölzel:** Brustkrebsfrüherkennung in
Deutschland.
Radiologe 40 (2000) 177-183.
- 132 **Deutschen Gesellschaft für Senologie:** Kongreßbericht.
Jahrestagung 1999.
Radiologe 39 (1999) M191-193.
- 133 **Berufsverband Deutscher Radiologen:** Mammographie:
Überprüfen Sie Ihren Qualitätsstandard.
Radiologe 39 (1999) M179-181.