



Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
(Direktor Univ.- Prof. Dr. Marek Zygmunt)  
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

## Die Prävalenz von Fernmetastasen bei primärem Mammakarzinom

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Medizinischen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2009

vorgelegt von:  
Daniela Müller  
geb. am: 14.11.1979  
in: Bad-Cannstatt

## 2. Seite der Dissertation

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Gutachter: PD Dr. med. R. Ohlinger (Greifswald)

2. Gutachter: Prof. Dr. med. K. Münstedt (Magdeburg)

Ort, Raum: Universitäts-Frauenklinik Greifswald, Kasino

Tag der Disputation: 14. September 2009

## Abkürzungsverzeichnis

CLIS	Carcinoma lobulare in situ
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ER	Östrogenrezeptor
G	Grading
L	Lymphgefäßeinbruch
LK	Lymphknoten
MRT	Kernspintomographie
N	Lymphknotenstatus
neg.	negativ
NPW	negativer prädiktiver Wert
pos.	positiv
PPW	positiver prädiktiver Wert
PR	Progesteronrezeptor
S-3 Leitlinie	Stufe-3 Leitlinie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UICC	Union internationale contre le cancer
UFK	Universitätsfrauenklinik
V	Blutgefäßeinbruch
WHO	World Health Organization

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1 Fragestellung.....	4
2 Patienten und Methoden .....	5
3 Ergebnisse .....	9
3.1 Patientenkollektiv.....	9
3.1.1 Alter der Patientinnen .....	9
3.1.2 Histologie.....	10
3.1.3 Lokalisation der Karzinome .....	10
3.2 Tumorstadium .....	11
3.2.1 Tumorgröße.....	11
3.2.2 Lymphknotenstatus.....	13
3.2.3 Fernmetastasen.....	16
3.3 Prognostische Parameter .....	19
3.3.1 Grading.....	19
3.3.2 Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa .....	22
3.3.3 Hormonrezeptorstatus .....	25
3.3.4 Gruppe pT1pN0.....	28
3.4 Untersuchungsmethoden .....	28
3.4.1 Röntgenaufnahme des Thorax .....	28
3.4.2 Skelettszintigraphie.....	29
3.4.3 Oberbauchsonographie .....	31
3.4.4 Kostenanalyse .....	32
4 Diskussion .....	33
5 Zusammenfassung und kritische Auseinandersetzung .....	41
6 Literaturverzeichnis .....	43
7 Anhang .....	52
7.1 Tabellenverzeichnis.....	52
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	53
7.4 Lebenslauf.....	55
7.5 Danksagung .....	55

## Einleitung

Seit Januar 2004 ist die Screening Mammographie in Deutschland für Frauen von 50 Jahren bis zum Ende des 69. Lebensjahres in den Krebsfrüherkennungsrichtlinien verankert und kann alle 24 Monate wiederholt werden, zusätzlich wird bei Patientinnen mit familiärem Risiko eine Mammographie bereits zwischen 40 und 49 Jahren empfohlen<sup>1-4</sup>.

Während die Inzidenz aufgrund der Früherkennungsmaßnahmen ansteigt, fällt gleichzeitig die brustkrebsbedingte Mortalität und zu keiner Zeit war die Sterblichkeit so gering wie heute. Gründe hierfür sind der Rückgang großer Tumore um etwa 10 %, die Abnahme des axillären Lymphknotenbefalls und die relative und absolute Zunahme von nicht invasiven Vorstadien<sup>5</sup>.

Die wesentlichen Risikofaktoren beim Mammakarzinom ergeben sich aus dem Stadium der Erkrankung, das heißt der Tumorgroße, dem Lymphknotenstatus und dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Des Weiteren ist seit vielen Jahren bekannt, dass Tumorgroße und Lymphknotenstatus korrelieren und prognostischen Wert besitzen und gekoppelt mit anderen prognostischen Parametern wie histologischem Grading, Hormonrezeptorstatus, Invasion in Blut- und Lymphgefäße und Alter der Patientinnen die individuelle Prognose beeinflussen können und damit eine Einteilung in Risikogruppen möglich machen<sup>6-10</sup>. Diese Einteilung wurde auf der neunten St. Gallen Konsensus Konferenz im Jahre 2005 neu definiert, 2007 bestätigt und wie folgt vorgenommen<sup>11,12</sup>.

### Niedriges Risiko

N0 *und alle* nachfolgenden Faktoren:

- pT ≤ 2cm
- G1
- V0, L0
- Alter ≥ 35 Jahre
- Her-2/neu negativ
- ER/PR positiv

## Mittleres Risiko

N0 und *mindestens eines* der nachfolgenden Kriterien

- Alter < 35 Jahre
- pT > 2cm
- G 2-3
- V1
- ER/PR negativ
- Her-2/neu positiv

Oder N 1-3 (ein bis drei positive LK) *und*

- ER/PR positiv
- Her-2/neu negativ

## Hohes Risiko

N 1-3 (ein bis drei positive LK) und *eines* der nachfolgenden Kriterien

- Her-2/neu positiv
- ER/PR negativ

Oder N positiv mit vier und mehr betroffenen LK

Für Patientinnen mit einem neu diagnostizierten primären Mammakarzinom werden laut S3-Leitlinie Staging-Untersuchungen vor Beginn der systemischen Primärtherapie zur Abklärung einer metastatischen Erkrankung empfohlen, welche aufgrund der Häufigkeit in Lunge, Knochen und Leber aus Röntgen-Thorax, Skelettszintigraphie und Sonographie des Abdomens bestehen<sup>13-16</sup>. Bei unklaren Befunden sollen weitere Untersuchungen wie Computer Tomographie (CT) oder Magnet Resonanz Tomographie (MRT) den Verdacht auf eine Fernmetastasierung bestätigen oder entkräften. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen und der histopathologischen Untersuchung der Präparate sollen dazu dienen, die Prognose des Karzinoms abzuschätzen und die Therapie entsprechend anzupassen.

Gleichzeitig stellt eine Ergänzung der 1. Aktualisierung aus 2008 die Indikation des Stagings bei Patientinnen mit gesicherten invasiven Karzinomen in den Stadien pT1pN0 in Frage, eine eindeutige Empfehlung ist somit nicht gegeben<sup>17</sup>.

Die Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgt zum einen lymphogen vor allem in die regionären Lymphknoten der Axilla, aber auch supraklavikulär und retrosternal,

hämato-gen bevorzugt in das Skelettsystem, Pleura, Lunge, Leber und auch in das Gehirn<sup>18</sup>.

Werden regionäre Lymphknotenmetastasen nachgewiesen, ist eine hämatogene Metastasierung wahrscheinlich. Die stadienunabhängige Prävalenz von Fernmetastasen bei Diagnosestellung wird in der Literatur zwischen 3,9 und 6,4 % angegeben. Davon nimmt die Metastasierung des Skelettsystems mit 35 % den größten Anteil ein, gefolgt von Lungen- und Lebermetastasen<sup>15,16,19,20</sup>.



## **1 Fragestellung**

Ziel der retrospektiven Arbeit ist, die Prävalenz von Fernmetastasen bei Erstdiagnose eines neu aufgetretenen Mammakarzinoms zu untersuchen sowie Zusammenhänge zwischen Befund und prognostischen Parametern zu erkennen, um Subgruppen zu definieren, die eine besondere Gefährdung zur Metastasierung zeigen.

Es sollen die einzelnen apparativen Untersuchungsmethoden Röntgen-Thorax, Skelettszintigraphie und Leberonographie auf ihre Wertigkeit bei der Detektion von Tochtergeschwülsten neu überprüft und die Rate an erforderlichen weiterführenden Untersuchungen vor dem Hintergrund des erheblichen Arbeitsaufwandes, des Kostenfaktors und der Angst und Verunsicherung der Patientinnen erfasst werden, die bei unklaren Untersuchungsbefunden nötig werden.

In Anbetracht der steigenden Inzidenz und den damit steigenden Kosten für Untersuchungen, die bisher in jedem Tumorstadium routinemäßig eingesetzt werden, und bei der insgesamt geringen Anzahl der primären Fernmetastasen, soll untersucht werden, in welchen Stadien mit einer Fernmetastasierung zu rechnen ist und ob weiterhin die Notwendigkeit des Stagings in jedem Tumorstadium gerechtfertigt ist.

## 2 Patienten und Methoden

Das Patientenkollektiv wurde aus 508 Patientinnen, die sich im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2006 an der UFK Greifswald mit der Diagnose eines Mammakarzinoms vorstellten, rekrutiert. Von diesen 508 Patientinnen wurden nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 466 in die retrospektive Arbeit aufgenommen.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patientinnen mit der Diagnose eines primären Mammakarzinoms

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patientinnen mit der Diagnose eines Zweitkarzinoms
- Patientinnen mit bilateralem Befund und gleichzeitiger Fernmetastasierung
- Patientinnen mit dem Rezidiv einer bekannten Erkrankung

Patientinnen mit einer neoadjuvanten Therapie wurden für die statistische Auswertung zur Wertigkeit der Staging-Untersuchungen und der Prävalenz von Fernmetastasen eingeschlossen, für die Definition der Subgruppen zur Risikogruppeneinteilung allerdings ausgeschlossen, da genaue Aussagen über die Tumorgröße, Lymph- und Blutgefäßeinbrüche und Anzahl der befallenen Lymphknoten aufgrund der vorausgegangenen Chemotherapie nicht möglich waren.

Bei allen Patientinnen wurden routinemäßig Staging-Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert. Zur Datenerhebung mit Hilfe von Excel wurden anhand der Krankenblätter folgende Daten aufgenommen:

- Namen, Geburtsdaten und OP-Daten zur Identifikation der Patientinnen
- Alter der Patientinnen bei Diagnosestellung
- Tumorhistologie nach WHO-Klassifikation
- Betroffene Seite
- Tumorgröße in cm
- TNM Klassifikation der Tumore

- Prognostische Parameter wie Grading (G), Hämangiosis carcinomatosa (V), Lymphangiosis carcinomatosa (L)
- Rezeptorstatus (Östrogen, Progesteron)
- Staging-Untersuchungen mit Resultat und eventuell weiterführender Diagnostik
- Lokalisation der Metastasen, wenn vorhanden

Nach numerischer Codierung der in Excel erstellten Tabelle wurden alle folgenden Analysen mit dem Statistikpaket SPSS für Windows Version 14.1.0 durchgeführt. Aufgrund der Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der Literaturangaben wurde  $\alpha$  auf den Wert 0,05 festgesetzt und zweiseitig Signifikanztests durchgeführt, folglich sprechen p-Werte unter 0,05 für signifikante Zusammenhänge zwischen Gruppen.

Zunächst wurde für alle metrisch erhobenen Daten deskriptive Statistik durchgeführt, das heißt, die Berechnung von Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Varianz und die Untersuchung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests.

Zur Überprüfung von Abhängigkeiten zwischen einzelnen Faktoren wurden bivariate Korrelationsanalysen durchgeführt und anhand des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten für ordinal und nominal skalierte bzw. des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten für metrisch skalierte Daten unter Einbeziehung des Signifikanzniveaus mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests interpretiert.

Die Zuverlässigkeit diagnostischer Tests wurde mit den Maßzahlen Sensitivität und Spezifität, dem Positiven und Negativen Vorhersagewert sowie der Testeffizienz beschrieben. Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit für ein positives Untersuchungsergebnis wenn der Patient wirklich erkrankt ist (richtig positiv), die Spezifität die Wahrscheinlichkeit für ein negatives Untersuchungsergebnis wenn der Patient gesund ist (richtig negativ).

**Sensitivität** =  $\frac{\text{Anzahl der Kranken mit positivem Untersuchungsergebnis}}{\text{Anzahl aller Kranken}}$

**Spezifität** =  $\frac{\text{Anzahl der Gesunden mit negativem Untersuchungsergebnis}}{\text{Anzahl aller Gesunden}}$

Der positive Vorhersagewert ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung vorliegt, wenn das Untersuchungsergebnis positiv ist, der negative Vorhersagewert ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Erkrankung nicht vorliegt, wenn die Untersuchung negativ ist.

**Pos. Vorhersagewert** =  $\frac{\text{Anzahl der Kranken mit positivem Untersuchungsergebnis}}{\text{Anzahl aller Patienten mit pos. Untersuchungsergebnis}}$

**Neg. Vorhersagewert** =  $\frac{\text{Anzahl der Kranken mit negativem Untersuchungsergebnis}}{\text{Anzahl aller Patienten mit neg. Untersuchungsergebnis}}$

Die Testeffizienz beschreibt den Anteil der richtigen Tests im Verhältnis zur Summe aller Tests.

Die Berechnung der Kosten für die einzelnen Untersuchungen erfolgte auf der Grundlage des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM), einem Verzeichnis, nach dem vertragsärztlich erbrachte, ambulante Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet werden. Es handelt sich somit um ein Vergütungssystem der ambulanten Versorgung in Deutschland. Jede abrechenbare Leistung hat eine Ziffer, die EBM-Nummer, und einen Punktwert, der kalkulatorisch bei 5,11 Cent liegt. Durch Multiplikation der EBM-Nummer mit dem kalkulatorischen Punktwert ergibt sich der Preis für die erbrachte Leistung. Natürlich fallen bei der Durchführung im Zuge der Vor- und Nachbereitung einer Untersuchung, der Lagerung von Medikamenten, der Berichterstattung über das Ergebnis der Untersuchung und dem Mitwirken verschiedener Abteilungen Kosten an, die hier nicht im Einzelnen berücksichtigt werden konnten.

Bei der Aufarbeitung retrospektiver Daten konnte nur auf das vorhandene Material zurückgegriffen werden, unvollständiges und fehlendes Material war nicht zu komplettieren. Zur Auswertung wurde der Chi-Quadrat Test in Gruppen mit sehr

kleinen Fallzahlen durch den Exakten Test nach Fisher ersetzt, um auch hier Signifikanzen zu berechnen. Diese kleinen Fallzahlen entstanden durch das geringe Vorkommen extremer Tumorgrößen, sowohl extrem kleiner als auch extrem ausgedehnter Befunde. Für exakte Aussagen in diesen Bereichen wäre eine größere Fallzahl angebracht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

##### 3.1.1 Alter der Patientinnen

Das Alter der 466 Patientinnen, die sich im beschriebenen Zeitraum mit einem primären Mammakarzinom an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe vorstellten, liegt zwischen 23 und 92 Jahren, das Durchschnittsalter bei 59,9 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt, wobei sich zwei Häufigkeitsgipfel bei 50 und 70 Jahren abzeichnen, eine Normalverteilung liegt nicht vor.

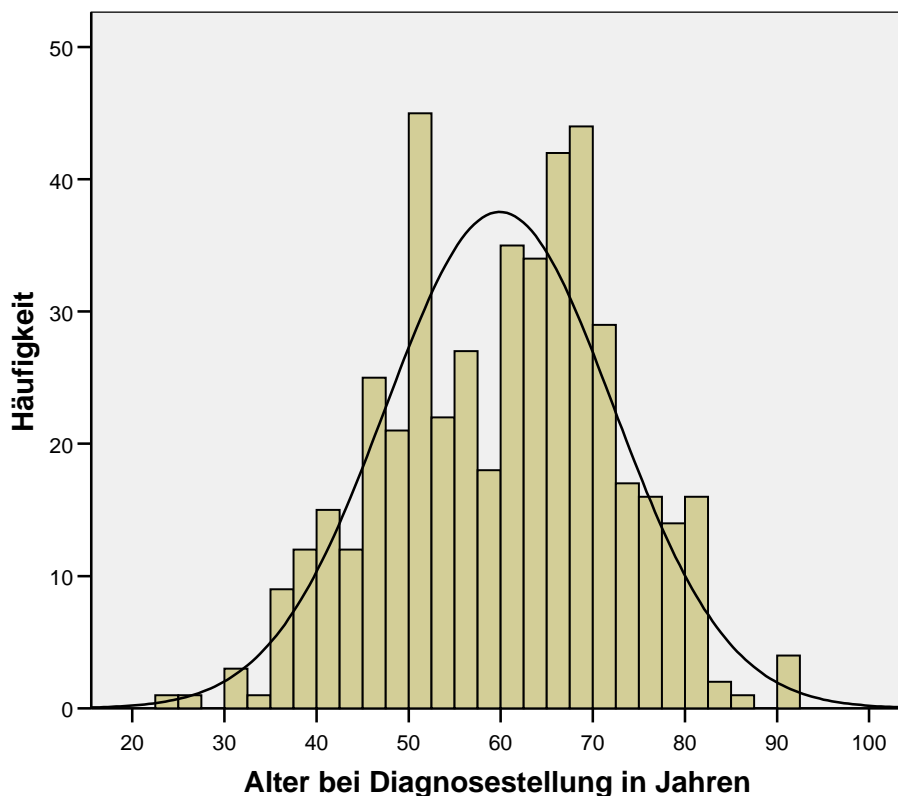


Abbildung 1: Altersverteilung der 466 rekrutierten Patientinnen anhand eines Histogrammes

### 3.1.2 Histologie

Bei der histologischen Einteilung gemäß der WHO-Klassifikation durch den Pathologen zeigt sich in 74,5 % ein invasiv duktales Karzinom, in 7,1 % der Fälle ein invasiv lobuläres Karzinom gefolgt von muzinösen und tubulären Karzinomen im Bereich zwischen 3,2 und 2,6 %. Die selteneren Formen wie das medulläre, apokrine und papilläre Karzinom liegen in einem Bereich unter 1 % und werden unter sonstige zusammengefasst. Die nicht invasiven Karzinome treten in einer Häufigkeit von 10,5 % in Form des DCIS auf und nur 0,2 % der Patientinnen weisen ein CLIS auf.

Histologie	Häufigkeit (n = 466)	Prozent
invasiv duktal	347	74,5 %
invasiv lobulär	33	7,1 %
muzinös	15	3,2 %
tubulär	12	2,6 %
DCIS	49	10,5 %
CLIS	1	0,2 %
sonstige	9	1,9 %

Tabelle 1: Auftreten der jeweiligen histologischen Typen bezogen auf das gesamte Kollektiv

### 3.1.3 Lokalisation der Karzinome

Die Metastasenlokalisierung ist beidseitig gleichmäßig verteilt mit einem Anteil der rechten Seite von 48,3 % und der linken Seite von 51,7 %. Multifokale und multizentrische Befunde finden sich in 7,7 %, wobei 72,2 % hiervon ein multifokales Wachstum aufweisen und nur 27,8 % multizentrisch lokalisiert sind. Bei 88,9 % der 36 Patientinnen mit multifokalem oder multizentrischem Tumorwachstum ist der histologische Befund vom invasiv duktalem Typ, 2,8 % zeigen einen invasiv lobulären und 8,3 % einen invasiv tubulären Typ.

Wachstum	Häufigkeit (n = 36)	Prozent	gültige Prozente
multifokal	10	2,1 %	27,8 %
multizentrisch	26	5,6 %	72,2 %
Gesamt	36	7,7 %	100,0 %

Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens von Multizentrität und Multifokalität, n = 36

## 3.2 Tumorstadium

### 3.2.1 Tumorgröße

Bei Betrachtung der Tumorstadien anhand der T-Klassifikation lässt sich erkennen, dass 36,1 % der Tumore einem pT2 Tumor entsprechen, das heißt, in einem Größenbereich zwischen 2 und 5 cm liegen, der mittlere Tumordurchmesser liegt bei 2 cm. Mit absteigender Häufigkeit folgt mit 30,9 % das Stadium pT1c, somit lässt sich feststellen, dass sich insgesamt 67 % der Patientinnen mit einem Tumor der Stadien pT1c und pT2 vorstellten.

T-Stadium postoperativ	Häufigkeit (n = 466)	Prozent
pTis	50	10,7 %
pT1mic	2	0,4 %
pT1a	15	3,2 %
pT1b	52	11,2 %
pT1c	144	30,9 %
pT2	168	36,1 %
pT3	22	4,7 %
pT4a	1	0,2 %
pT4b	10	2,1 %
pT4c	1	0,2 %
pT4d	1	0,2 %

Tabelle 3: Verteilung der Tumordurchmesser im Zeitraum 2003 bis 2006, n = 466

Betrachtet man nun die Entwicklung der Tumorgröße im Laufe des Beobachtungszeitraumes unter der Tatsache der Einführung des Mammascreeblings 2005 zeigt sich, dass die Zahl der pT2 Tumore im Gegensatz zu der der pT1c Tumore fällt bzw. die Zahl der pT1b und pT1c Tumore in den letzten Jahren ansteigt.

	pTis	pTmic	pT1a	pT1b	pT1c	pT2	pT3
<b>2003</b>	6 (6,7 %)	0(0,0 %)	2 (2,2 %)	8 (9,0 %)	26 (29,2 %)	42 (47,2 %)	2 (2,2 %)
<b>2004</b>	14 (13,2 %)	1(0,9 %)	5 (4,7 %)	6 (5,7 %)	36 (34,0 %)	35 (33,0 %)	7 (6,6 %)
<b>2005</b>	14 (11,6 %)	0(0,0 %)	2 (1,7 %)	13 (10,7 %)	31 (25,6 %)	50 (41,3 %)	9 (7,4 %)
<b>2006</b>	16 (10,7 %)	1(0,7 %)	6 (4,0 %)	25 (16,7 %)	51 (27,3 %)	41 (27,3 %)	4 (2,7 %)
<b>Gesamt</b>	50 (10,7 %)	2(0,4 %)	15 (3,2 %)	52 (11,2 %)	144 (30,9 %)	168(36,1 %)	22 (4,7 %)

Tabelle 4: Entwicklung der Tumorgröße im Beobachtungszeitraum

In Tabelle 5 wird der Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Lymphknotenstatus



deutlich, denn je größer das T-Stadium ist, desto geringer ist der Anteil der Patientinnen ohne befallene Lymphknoten, das bedeutet je weiter fortgeschritten das T-Stadium ist, desto eher muss mit Lymphknotenmetastasen gerechnet werden. Dieser Zusammenhang ist statistisch hoch signifikant bei einem  $p < 0,001$ .

		pN				
			N0	N1	N2	N3
<b>pT</b>	<b>pTmic</b>	Häufigkeit	1	1	0	0
		% von pT	50,0 %	50,0 %	0 %	0 %
	<b>pT1a</b>	Häufigkeit	14	0	0	0
		% von pT	<b>100,0 %</b>	0 %	0 %	0 %
	<b>pT1b</b>	Häufigkeit	45	5	0	0
		% von pT	<b>90,0 %</b>	<b>10,0 %</b>	0 %	0 %
	<b>pT1c</b>	Häufigkeit	101	33	5	3
		% von pT	<b>71,1 %</b>	<b>23,2 %</b>	<b>3,5 %</b>	<b>2,1 %</b>
	<b>pT2</b>	Häufigkeit	67	38	14	9
		% von pT	<b>52,3 %</b>	<b>29,7 %</b>	<b>10,9 %</b>	<b>7,0 %</b>
	<b>pT3</b>	Häufigkeit	5	3	2	4
		% von pT	<b>35,7 %</b>	<b>21,4 %</b>	<b>14,3 %</b>	<b>28,6 %</b>
	<b>pT4b</b>	Häufigkeit	1	1	2	2
		% von pT	<b>16,7 %</b>	<b>16,7 %</b>	<b>33,3 %</b>	<b>33,3 %</b>

Tabelle 5: Häufigkeit der Lymphknotenmetastasierung im Bezug auf das T-Stadium bei Diagnosestellung,  $p < 0,001$

Bei Betrachtung der Fernmetastasierung im Zusammenhang mit dem Tumordurchmesser fällt auch eine Abhängigkeit auf, die sich im Chi-Quadrat Test bestätigen lässt. Mit einem Wert von  $p < 0,001$  ist die Abhängigkeit hoch signifikant. Während in den Stadien pTis und pTmic keine Fernmetastasen auftreten, weisen im Stadium pT1 1,4 % der Patientinnen Fernmetastasen auf. Mit steigendem T-Stadium steigt auch der prozentuale Anteil der Patientinnen mit Fernmetastasen.

	pTis	pTmic	pT1	pT2	pT3	pT4	Gesamt
<b>M0 Häufigkeit (%)</b>	50 (100 %)	2 (100 %)	204 (98,6 %)	152 (92,1 %)	18 (85,7 %)	10 (76,9 %)	436 (95,2 %)
<b>M1 Häufigkeit (%)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>	<b>0 (0,0 %)</b>	<b>3 (1,4 %)</b>	<b>13 (7,9 %)</b>	<b>3 (14,3 %)</b>	<b>3 (23,1 %)</b>	<b>22 (4,8 %)</b>

Tabelle 6: Häufigkeit der Fernmetastasen im Bezug auf das T-Stadium bei Diagnosestellung,  $p < 0,001$

Bei Unterteilung des pT1-Stadiums in die Unterstadien pTmic, pT1a, b und c lassen sich weitere Aussagen treffen, denn sowohl in pTmic und pT1a, als auch in pT1b finden sich keine Patientinnen mit Fernmetastasen. Die vorhandenen Fernmetastasen im Stadium pT1 lassen sich somit auf die Tumore >1 cm beschränken.

	<b>pTmic</b>	<b>pT1a</b>	<b>pT1b</b>	<b>pT1c</b>
<b>M0 Häufigkeit (%)</b>	2 (100 %)	15 (100 %)	50 (100 %)	139 (97,9 %)
<b>M1 Häufigkeit (%)</b>	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (100 %)	3 (2,1 %)

Tabelle 7: Häufigkeit der Fernmetastasen im Stadium T1, n = 206

### 3.2.2 Lymphknotenstatus

Bei Betrachtung des Lymphknotenstatus aller Patientinnen im beobachteten Zeitraum zeigt sich, dass knapp zwei Drittel (65,2 %) ein pN0 Stadium aufweisen, d.h. keine Lymphknotenmetastasen durch den Pathologen nachweisbar sind. In 22,8 % der Fälle wird ein pN1-Status, in 6,5 % ein pN2-Status und in 5,1 % ein pN3-Status festgestellt.

<b>pN</b>	<b>Häufigkeit (n = 359)</b>	<b>Prozent (%)</b>
<b>pN0</b>	234	65,2 %
<b>pN1</b>	14	3,9 %
<b>pN1a</b>	58	16,2 %
<b>pN1b</b>	3	0,8 %
<b>pN1c</b>	6	1,7 %
<b>pN2</b>	1	0,3 %
<b>pN2a</b>	20	5,6 %
<b>pN2b</b>	2	0,6 %
<b>pN3</b>	2	0,6 %
<b>pN3a</b>	12	3,3 %
<b>pN3b</b>	4	1,1 %
<b>pNx</b>	3	0,8 %

Tabelle 8: Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen pN im Beobachtungszeitraum, n = 359

In der folgenden Abbildung werden die pN-Stadien aus Übersichtsgründen zusammengefasst dargestellt.

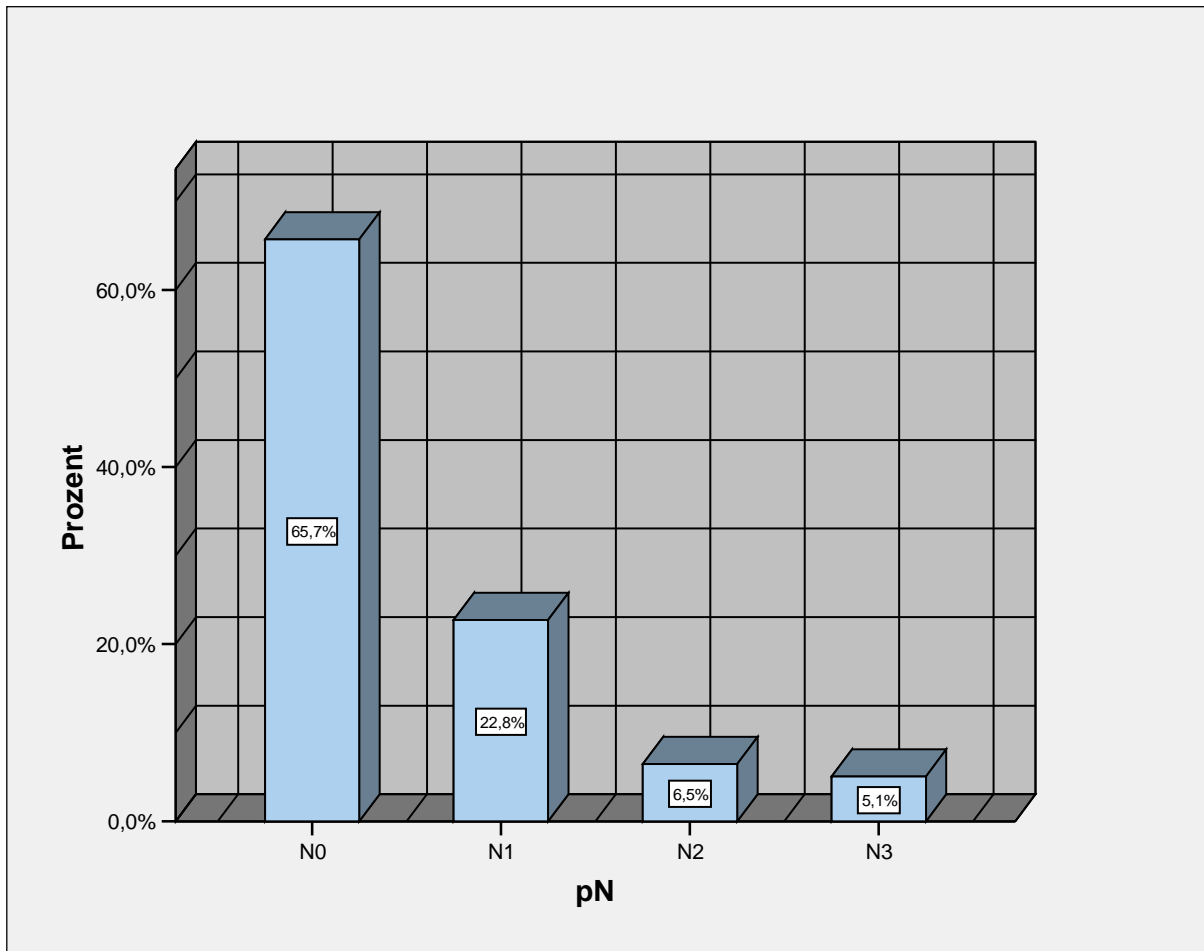


Abbildung 2: modifizierte Darstellung der Lymphknotenstadien pN im Beobachtungszeitraum

Bei Vergleich der Lymphknotenstadien in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes lassen sich Abweichungen erkennen, die in Abbildung 4 dargestellt werden. Während die Häufigkeit der nodal negativen Patientinnen von 58,1 % im Jahr 2003 auf 76,3 % im Jahr 2006 ansteigt, fällt die Zahl der N1-Stadien von 30,6 auf 14,4 %.

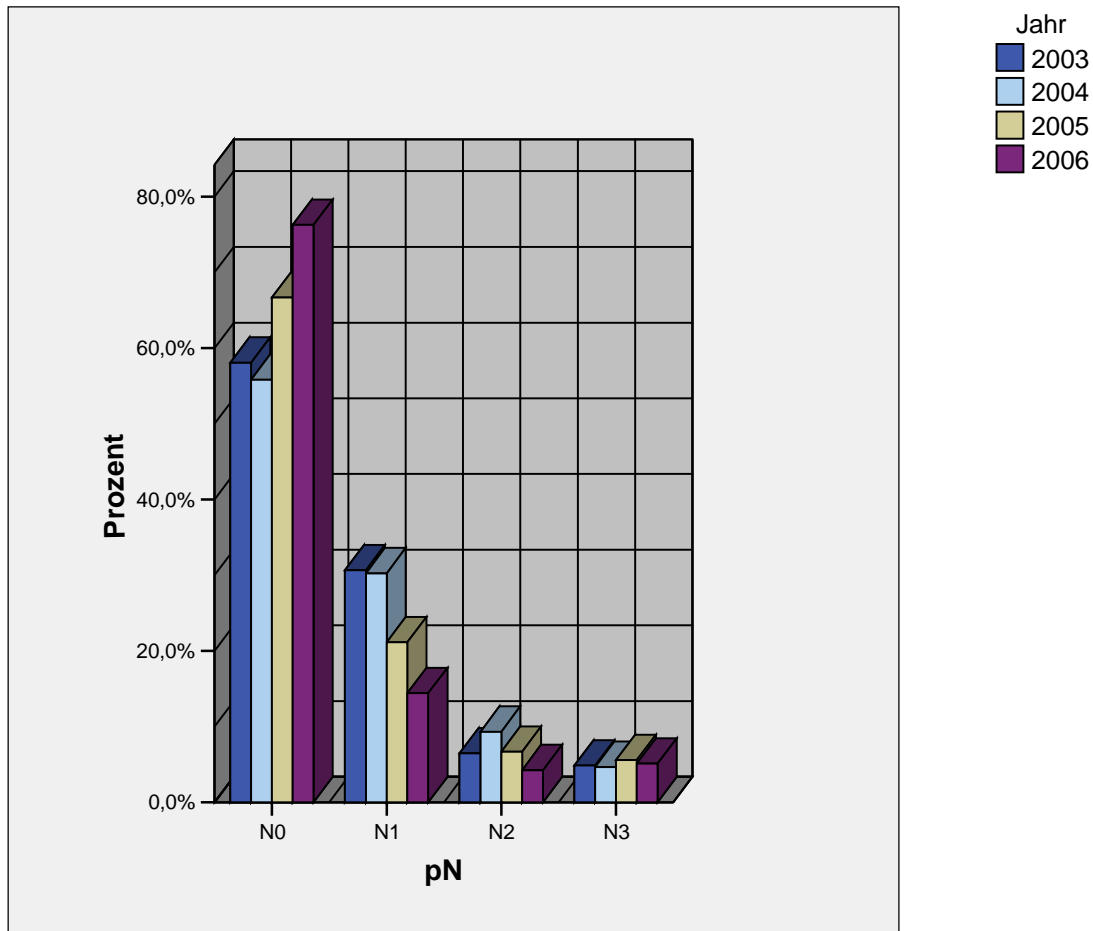


Abbildung 3: Entwicklung der Lymphknotenstadien pN im Beobachtungszeitraum

Um den Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus und einer Fernmetastasierung darzustellen, wird Abbildung 4 erstellt. Hier wird deutlich, dass 1,7 % der nodalnegativen Patientinnen Fernmetastasen aufweisen, bei Patientinnen mit bis zu 3 positiven Lymphknoten steigt die Zahl der Fälle auf 3,8 % und nimmt bei 4 und mehr positiven Lymphknoten sprunghaft zu. Bereits 21,7 % der Patientinnen, die sich zur Diagnosestellung mit 4 bis 9 positiven Lymphknoten vorstellen, haben zu diesem Zeitpunkt ein metastasiertes Mammakarzinom und ähnlich stellt sich die Situation der Frauen mit 10 und mehr positiven Lymphknoten dar, die sich in 17,6 % der Fälle mit bereits metastasierter Erkrankung vorstellten. Der Zusammenhang ist signifikant bei einem  $p < 0,001$ .

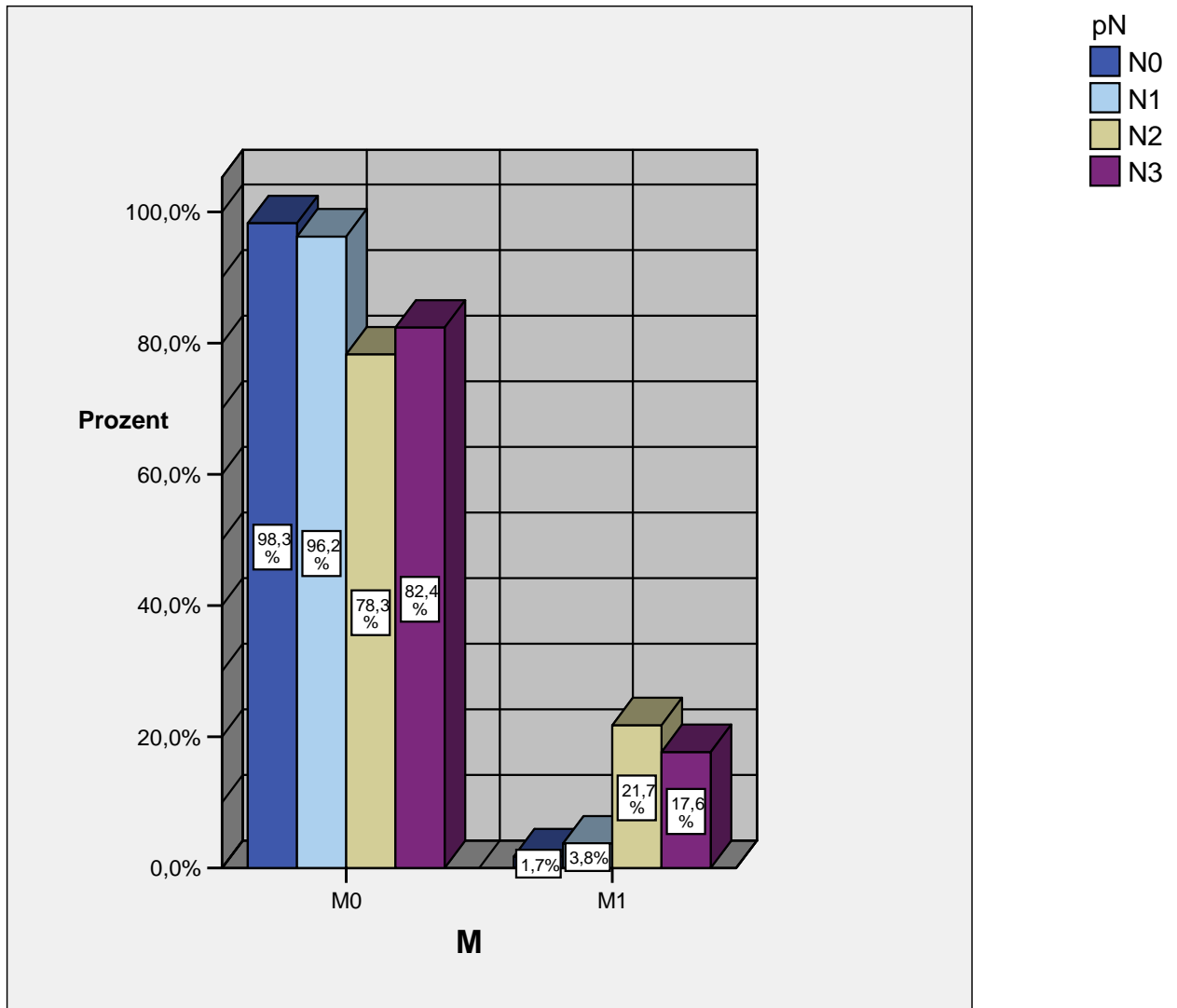


Abbildung 4: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus pN und einer metastasierten Erkrankung M,  $p < 0,001$

### 3.2.3 Fernmetastasen

Von 466 Patientinnen konnte eine Auswertung der Fernmetastasen nur anhand der Daten von 458 Patientinnen ausgeführt werden, da bei 8 Patientinnen der Nachweis von Fernmetastasen nicht erfolgen konnte, sie hatten ein Stadium Mx. Bei Auswertung der Prävalenz von Fernmetastasen bei primärer Erkrankung der Brust findet sich in 4,8 % der 458 auswertbaren Fälle eine metastatische Ausbreitung, bei 95,2 % der Patientinnen wird durch die Staging-Untersuchungen keine Fernmetastasierung festgestellt. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen mit

Fernmetastasierung liegt bei 64,2 Jahren, die jüngste Patientin ist 45, die Älteste 81 Jahre alt.

	Häufigkeit (n = 458)	Prozent
<b>M0</b>	436	95,3 %
<b>M1</b>	22	4,7 %

Tabelle 9: Häufigkeit der primären Metastasierung, n = 458

Die häufigste Lokalisation der Metastasen findet sich mit 59 % in den Knochen, mit absteigender Häufigkeit in Leber (22,7 %), Lunge (18,1 %), Gehirn, Knochenmark und supraklavikulären Lymphknoten (jeweils 4,5 %). Zwei Patientinnen weisen mehr als eine Lokalisation auf, während bei einer der beiden Patientinnen sowohl in Lunge und Leber Metastasen detektiert werden, werden bei der anderen Patientin gleichzeitig Metastasen in Gehirn, Knochen und Knochenmark festgestellt worden.

Lokalisation	Häufigkeit (n = 25)	Prozent
<b>Knochen</b>	13	59,0 %
<b>Leber</b>	5	22,7 %
<b>Lunge</b>	4	18,1 %
<b>Gehirn</b>	1	4,5 %
<b>Knochenmark</b>	1	4,5 %
<b>supraklavikuläre LK</b>	1	4,5 %

Tabelle 10: Lokalisation der Fernmetastasen, n = 25

Bei der histologischen Untersuchung der Gewebe werden in 86,4 % der Fälle invasiv duktale Karzinome und in jeweils 4,5 % der Fälle invasiv lobuläre, muzinöse und tubuläre Karzinome diagnostiziert.

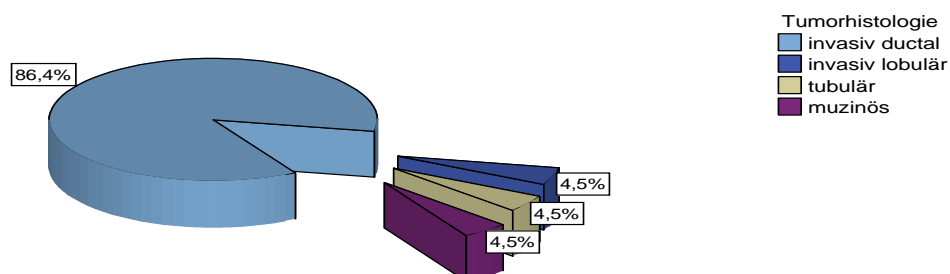


Abbildung 5: Häufigkeit der histologischen Typen im Bezug auf eine Fernmetastasierung, n = 25

Betrachtet man die Tumorgrößen anhand der pT-Stadien im Bezug auf die metastasierten Karzinome, nimmt pT2 mit über 59 % der Fälle den größten Anteil ein, gefolgt von pT1c, pT3 und pT4 mit einem Anteil von jeweils 13,6 %. Bezogen auf die Gesamtzahl des Patientenkollektives im Beobachtungszeitraum zeigt sich, dass der prozentuale Anteil mit höherem Tumorstadium ansteigt. Während im Stadium pT1c 1,4 % der Patientinnen bei Diagnosestellung primär metastasiert sind, sind im Stadium pT2 7,9 % der Frauen betroffen und mit steigendem Tumordurchmesser steigt die Zahl von 14,3 % im Stadium pT3 bis auf 23,1 % im Stadium pT4 ( $p < 0,001$ ).

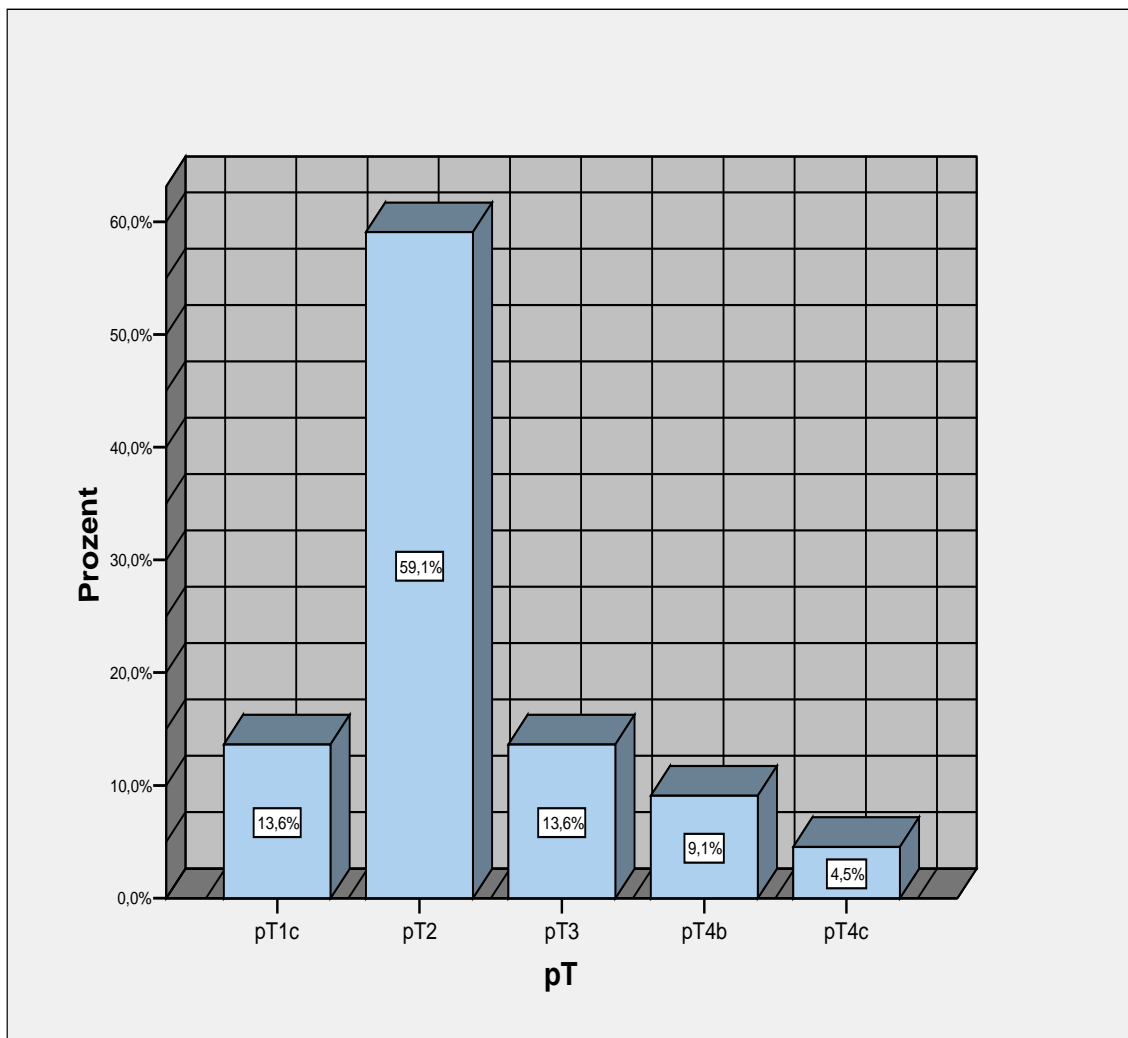


Abbildung 6: pT-Stadien bezogen nur auf die metastasierten Karzinome

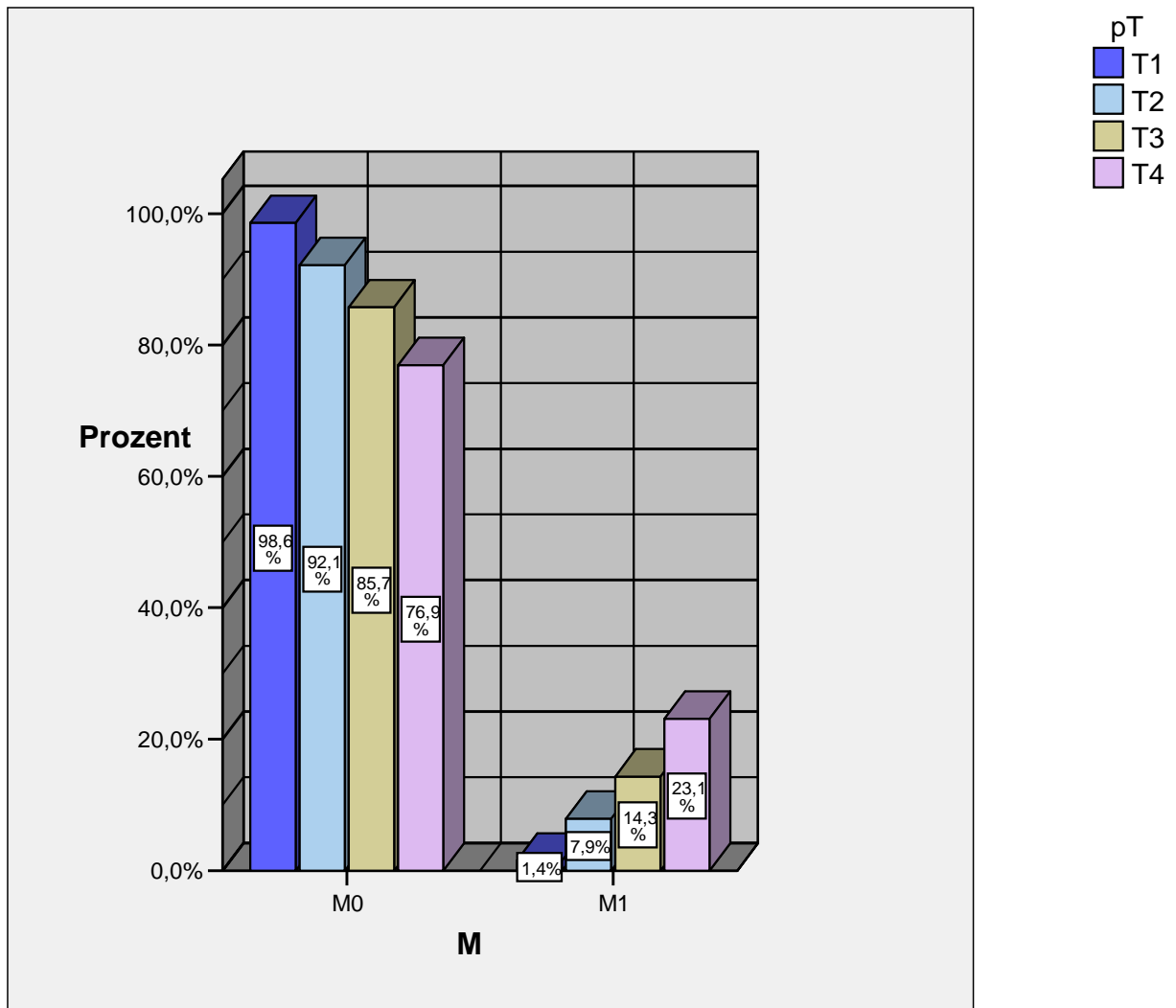


Abbildung 7: pT-Stadien der Patientinnen mit Fernmetastasen bezogen auf das Gesamtkollektiv,  $p < 0,001$

### 3.3 Prognostische Parameter

#### 3.3.1 Grading

Hier konnten die Daten von 415 Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom genutzt werden, da eine Einteilung nach dem Differenzierungsgrad bei den 50 nicht invasiven Vorstufen nicht üblich ist. Das Grading einer Patientin war nicht dokumentiert. In 63,6 % der Fälle wurde ein Tumor mit mittlerem Differenzierungsgrad G2 diagnostiziert, in 28,7 % der Fälle wurde ein undifferenzierter Tumor festgestellt und bei 7,7 % der Patientinnen ermittelte der Pathologe einen G1 differenzierten Tumor.



Differenzierungsgrad	Häufigkeit (n = 415)	Prozent
<b>G1</b>	32	7,7 %
<b>G2</b>	264	63,6 %
<b>G3</b>	119	28,7 %
<b>Gesamt</b>	415	100,0 %

Tabelle 11: Verteilung der Differenzierungsgrade aller Patientinnen, n = 415

Vergleicht man den Differenzierungsgrad der Karzinome mit deren histologischer Typisierung und schlüsselt die einzelnen Grade nach ihnen auf, zeigt sich, dass G1 zu 90,6 % von drei histologischen Typen zu etwa gleichen Teilen dominiert wird, dem invasiv duktalem Karzinom mit 34,4 % und den muzinösen und tubulären Typen mit jeweils 28,1 %. Das Karzinom vom lobulären Typ hat hier mit 3,8 % keinen großen Anteil. Bei der Aufschlüsselung von G2 stellt das invasiv duktales Karzinom mit 84,8 % den größten Anteil, gefolgt vom invasiv lobulären Typ mit 9,8 %, die übrigen Typen liegen jeweils unter 2 %, ähnlich verhält sich die Zusammensetzung des undifferenzierten Karzinoms (siehe Tabelle 12).

	invasiv duktal	invasiv lobulär	muzinös	tubulär	sonstige
<b>G1</b>	34,4 %	3,1 %	28,1 %	28,1 %	3,1 %
<b>G2</b>	84,8 %	9,8 %	1,5 %	1,1 %	2,7 %
<b>G3</b>	93,3 %	5,0 %	0,8 %	0,0 %	0,8 %

Tabelle 12: Zusammensetzung der Differenzierungsgrade nach histologischem Typ, n = 415

Die histologischen Typen verhalten sich in ihrem Differenzierungsmuster unterschiedlich. Während das invasiv duktales und invasiv lobuläre Karzinom zu über 90 % mittelgradig differenziert und undifferenziert wachsen (G2 und G3), sind die meisten muzinösen und tubulären Karzinome gut differenziert (G1).

		Histologie				
		invasiv duktal	invasiv lobulär	muzinös	tubulär	
<b>G</b>	<b>G1</b>	Häufigkeit (n=30)	11	1	9	9
		% von Histo	3,2%	3,0%	<b>64,3%</b>	<b>75,0%</b>
	<b>G2</b>	Häufigkeit (n=257)	224	26	4	3
		% von Histo	<b>64,7%</b>	<b>78,8%</b>	28,6%	25,0%
	<b>G3</b>	Häufigkeit (n=118)	111	6	1	0
		% von Histo	32,1%	18,2%	7,1%	,0%

Tabelle 13: Häufigkeiten der Differenzierung der histologischen Typen, n = 415

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading des Tumors und der Tumorgröße pT ( $p < 0,001$ ). Je fortgeschrittener der Tumor sich in seiner Ausdehnung präsentiert, desto höher ist der Anteil der G3 differenzierten Tumore.

		pT						
			Tis	Tmic	T1	T2	T3	T4
<b>G</b>	<b>G1</b>	Häufigkeit (n = 32)	1	0	21	10	0	0
		% von G	3,1%	,0%	65,6%	31,3%	,0%	,0%
	<b>G2</b>	Häufigkeit (n = 264)	0	2	148	99	9	6
		% von G	,0%	,8%	56,1%	37,5%	3,4%	2,3%
	<b>G3</b>	Häufigkeit (n = 119)	0	0	41	58	13	7
		% von G	,0%	,0%	34,5%	48,7%	10,9%	5,9%

Tabelle 14: Häufigkeiten der Differenzierung in Abhängigkeit von der Tumorgröße, n = 415,  $p < 0,001$

Um einen Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Lymphknotenbefund darzustellen, wurde Tabelle 16 angefertigt. Der Zusammenhang wird im Chi-Quadrat Test mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  bestätigt. Je undifferenzierter der Tumor wächst, desto größer wird sein Anteil an den positiven Lymphknoten. Zur vereinfachten Darstellung werden Unterstadien zusammengefasst.

		pN				
			N0	N1	N2	N3
<b>G</b>	<b>G1</b>	Häufigkeit (n = 28)	26	2	0	0
		% von G	92,9 %	7,1 %	0 %	0 %
	<b>G2</b>	Häufigkeit (n = 225)	158	49	15	3
		% von G	70,2 %	21,8 %	6,7 %	1,3 %
	<b>G3</b>	Häufigkeit (n = 103)	50	30	8	15
		% von G	48,5 %	29,1 %	7,8 %	14,6 %

Tabelle 15: Einfluss des Differenzierungsgrades auf den Lymphknotenstatus, n = 356,  $p < 0,001$

Für einen Zusammenhang zwischen G und M gibt es statistisch keinen Anhalt bei einem  $p > 0,1$  (Tabelle 16).

		<b>G</b>			
		<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	
<b>M</b>	<b>M0</b>	Häufigkeit (n = 385)	28	249	108
		% von M	7,3%	64,7%	28,1%
	<b>M1</b>	Häufigkeit (n = 22)	1	12	9
		% von M	4,5%	54,5%	40,9%

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad G und Fernmetastasierung M, n = 466, p > 0,1

### 3.3.2 Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa

Eine Lymphangiosis carcinomatosa, ein Einbruch des Tumors in Lymphgefäße, kommt bei 36,1 %, eine Hämangiosis carcinomatosa, Einbruch des Tumors in Blutgefäße, kommt bei 30,1 % der Patientinnen vor.

Betrachtet man das Vorkommen der Lymphangiosis carcinomatosa und bestimmt die Häufigkeit des histologischen Typs erhält man folgende Tabelle, die zeigt, dass das invasiv duktal wachsende Karzinom mit 89,1 % den größten Anteil einnimmt.

<b>Histologie</b>	<b>L1 (n = 128)</b>	<b>% Anteil von histologischem Typ</b>
<b>invasiv duktal</b>	89,1 %	38,8 %
<b>invasiv lobulär</b>	7,8 %	34,5 %
<b>tubulär</b>	0,0 %	0,0 %
<b>medullär</b>	0,0 %	0,0 %
<b>pappillär</b>	0,0 %	0,0 %
<b>muzinös</b>	1,6 %	16,7 %
<b>apokrin</b>	1,6 %	100,0 %
<b>kribriform</b>	0,0 %	0,0 %

Tabelle 17: Häufigkeit des histologischen Typs bei Lymphangiosis carcinomatosa, n = 128

In gleicher Form wurde die folgende Tabelle für die Hämangiosis carcinomatosa angefertigt, die ein ähnliches Ergebnis hervorbringt.

<b>Histologie</b>	<b>V1 (n = 107)</b>	<b>% Anteil von histologischem Typ</b>
<b>invasiv duktal</b>	86,0 %	31,3 %
<b>invasiv lobulär</b>	9,3 %	34,5 %
<b>tubulär</b>	0,9 %	8,3 %
<b>medullär</b>	0,0 %	0,0 %
<b>pappillär</b>	0,0 %	0,0 %
<b>muzinös</b>	1,9 %	16,7 %
<b>apokrin</b>	1,9 %	100,0 %
<b>kribriform</b>	0,0 %	0,0 %

Tabelle 18: Häufigkeit des histologischen Typs bei Hämangiosis carcinomatosa, n = 107

Die erwartete Korrelation zwischen dem Tumordurchmesser und dem Einbruch in Blut- und Lymphgefäße lässt sich in einem Chi-Quadrat-Test mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  bestätigen und je größer der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, desto eher hat eine Invasion stattgefunden. Während L1 bzw. V1 bei pT1 Tumoren nur in etwa 15-20 % der Fälle vom Pathologen festgestellt werden, sind es bei den pT4 Tumoren schon über 80 %.

		pT				
		T1	T2	T3	T4	
<b>L</b>	<b>L0</b>	Häufigkeit (n = 226)	162	58	5	1
		% von pT	79,0 %	45,3 %	35,7 %	16,7 %
	<b>L1</b>	Häufigkeit (n = 127)	43	70	9	5
		% von pT	21,0 %	54,7 %	64,3 %	83,3 %
<b>V</b>	<b>V0</b>	Häufigkeit (n = 247)	172	68	6	1
		% von pT	83,9 %	53,1 %	42,9 %	16,7 %
	<b>V1</b>	Häufigkeit (n = 106)	33	60	8	5
		% von pT	16,1 %	46,9 %	57,1 %	83,3 %

Tabelle 19: Häufigkeit der Invasion in Lymph- und Blutgefäße in Abhängigkeit von der Tumorgöße,  $p < 0,001$

Bei der Auswertung des Zusammenhanges von L, V und des nodalen Status ergibt sich folgende Tabelle und die Überprüfung der Abhängigkeit zeigt eine signifikante Korrelation dieser Variablen mit einem  $p < 0,001$ . Tabelle 20 zeigt, dass 83,5 % bzw. 85,7 % aller nodalnegativen Patientinnen keine Gefäßinvasion zeigen und deren Anteil mit steigendem Lymphknotenbefall abfällt. Genau umgekehrt verhält sich der Befund der Tumore mit Invasion der Gefäße.

		pN				
		N0	N1	N2	N3	
<b>L</b>	<b>L0</b>	Häufigkeit (n = 224)	192	27	3	2
		% von pN	83,5 %	33,8 %	13,0 %	11,1 %
	<b>L1</b>	Häufigkeit (n = 127)	38	53	20	16
		% von pN	16,5 %	66,3 %	87,0 %	88,9 %
<b>V</b>	<b>V0</b>	Häufigkeit (n = 245)	197	39	6	3
		% von pN	85,7 %	50,0 %	29,2 %	16,7 %
	<b>V1</b>	Häufigkeit (n = 106)	33	41	17	15
		% von pN	14,3 %	51,3 %	73,9 %	83,3 %

Tabelle 20: Häufigkeiten der Gefäßinvasionen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus,  $p < 0,001$

Bei den Patientinnen, die eine Lymph- und/oder Hämangiosis carcinomatosa aufwiesen, zeigte sich ein erheblicher Anteil der G2 und G3 differenzierten Tumore.

	L0	L1	V0	V1
G1	100,0 %	0,0 %	96,6 %	3,4 %
G2	69,4 %	30,6 %	74,3 %	25,7 %
G3	42,3 %	57,7 %	52,9 %	47,1 %

Tabelle 21: Prozentualer Anteil der Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa an den unterschiedlich differenzierten Tumoren

Statistisch signifikante Zusammenhänge werden für die Korrelation der Fernmetastasierung von L und V erwartet und mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  bestätigt (Abbildung 8 und 9).

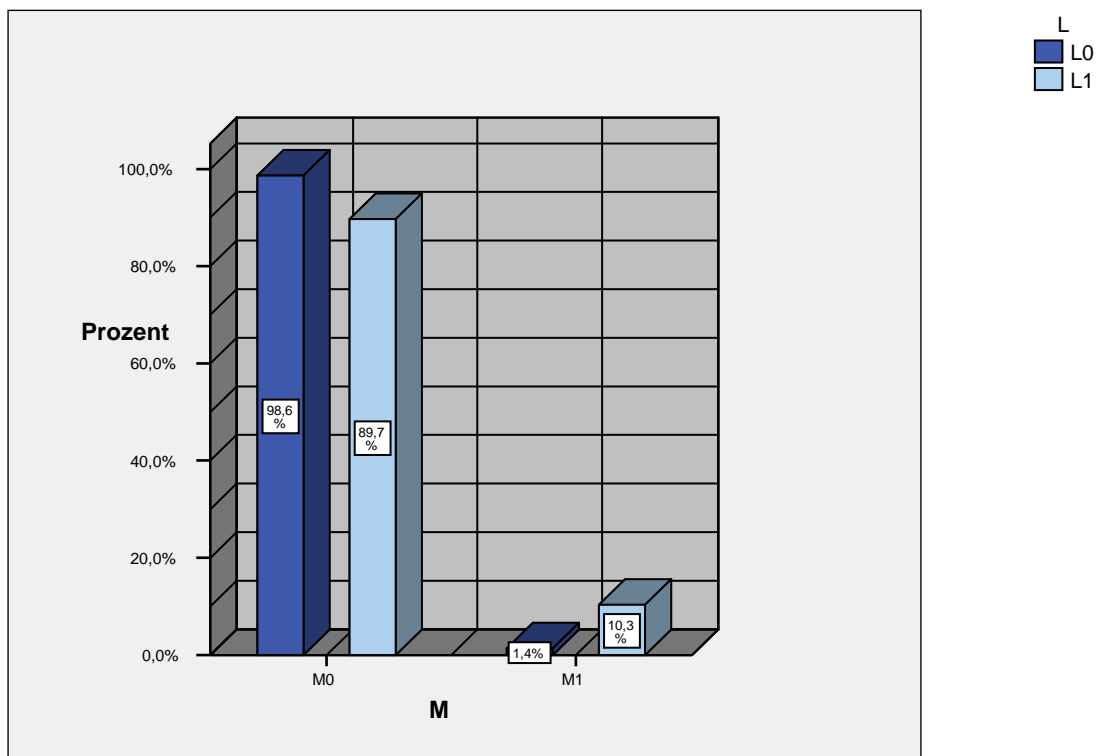


Abbildung 8: Häufigkeit der Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Invasion des Tumors in Lymphgefäße,  $p < 0,001$

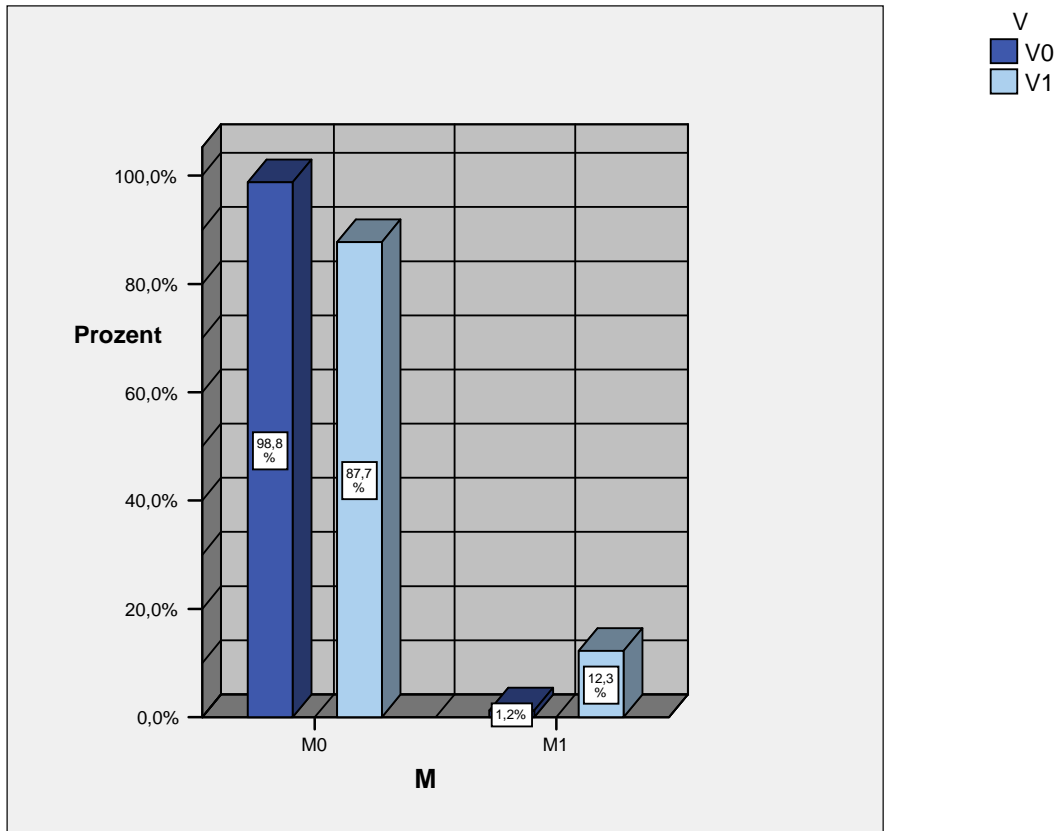


Abbildung 9: Häufigkeit der Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Invasion des Tumors in Blutgefäße,  $p < 0,001$

### 3.3.3 Hormonrezeptorstatus

Ein positiver Nachweis des Östrogenrezeptors konnte bei 78,4 %, der des Progesteronrezeptors bei 63,9 % der Patientinnen durch den Pathologen erfolgen. Von 100 Patientinnen mit negativem Östrogenrezeptor befinden sich 19,0 % in der Altersklasse der 50 bis 54-jährigen und bilden damit den größten Anteil an einer Altersklasse, der maximale Anteil, der 182 auf Progesteronrezeptor negativ getesteter Patientinnen, liegt mit 18,0 % ebenso zwischen 50 und 54 Jahren. Das Maximum bei Patientinnen mit positivem Nachweis eines Östrogen- bzw. Progesteronrezeptors liegt in der Altersklasse der 65 bis 69-jährigen. Es bestehen keine Zusammenhänge zwischen Hormonrezeptoren, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung ( $p > 0,1$ ).

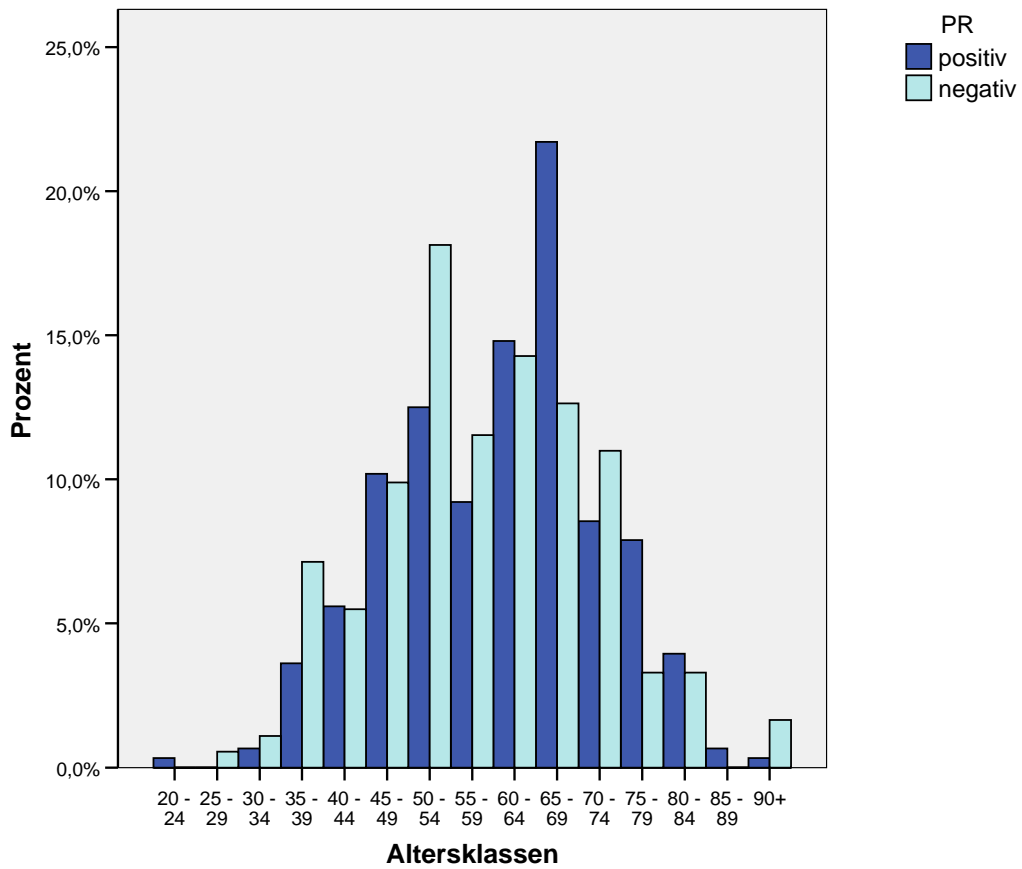
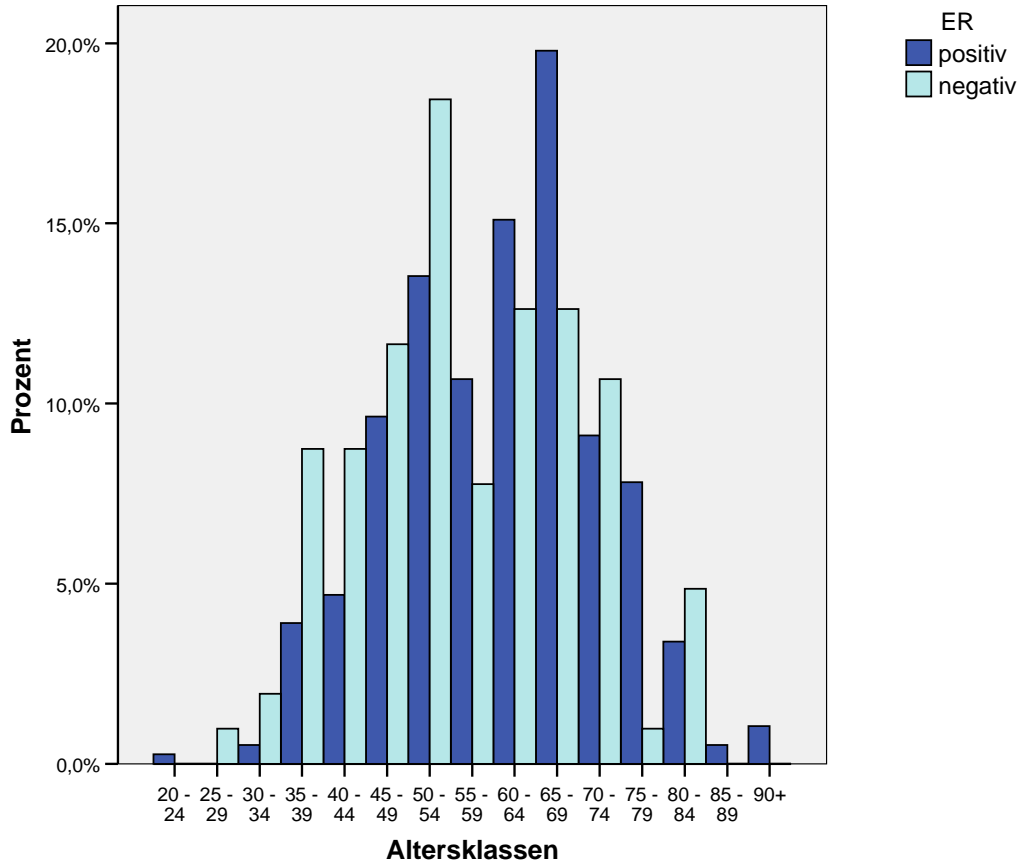


Abbildung 10 und 11: Maxima der Hormonrezeptoren in den jeweiligen Altersklassen

Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen Hormonrezeptoren und Tumorgröße bzw. Hormonrezeptoren und Lymphknotenstatus ergibt keine Signifikanz und kann damit nicht bewiesen werden. Bei der Untersuchung des Zusammenhanges von Hormonrezeptoren und Fernmetastasierung kann nur für den Progesteronrezeptor eine Signifikanz bestätigt werden mit einem  $p < 0,05$  (Tabelle 22-25).

		pT						
		Tis	Tmic	T1	T2	T3	T4	
<b>ER</b>	<b>positiv</b>	Häufigkeit (n = 363)	37	2	171	129	16	8
		% von ER	10,2%	,6%	47,1%	35,5%	4,4%	2,2%
	<b>negativ</b>	Häufigkeit (n = 100)	10	0	40	39	6	5
		% von ER	10,0%	,0%	40,0%	39,0%	6,0%	5,0%
<b>PR</b>	<b>positiv</b>	Häufigkeit (n = 296)	31	2	145	99	13	6
		% von PR	10,5%	,7%	49,0%	33,4%	4,4%	2,0%
	<b>negativ</b>	Häufigkeit (n = 167)	16	0	66	69	9	7
		% von PR	9,6%	,0%	39,5%	41,3%	5,4%	4,2%

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Hormonrezeptoren ER/PR und Tumorgröße pT, n = 463,  $p > 0,1$

		pN				
		N0	N1	N2	N3	
<b>ER</b>	<b>positiv</b>	Häufigkeit (n = 282)	190	63	20	9
		% von ER	67,4%	22,3%	7,1%	3,2%
	<b>negativ</b>	Häufigkeit (n = 74)	44	18	3	9
		% von ER	59,5%	24,3%	4,1%	12,2%
<b>PR</b>	<b>positiv</b>	Häufigkeit (n = 231)	158	51	15	7
		% von PR	68,4%	22,1%	6,5%	3,0%
	<b>negativ</b>	Häufigkeit (n = 125)	76	30	8	11
		% von PR	60,8%	24,0%	6,4%	8,8%

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen Hormonrezeptoren ER/PR und Lymphknotenstatus pN, n = 356,  $p > 0,1$

		M		
		M0	M1	
<b>ER</b>	<b>positiv</b>	Häufigkeit (n = 356)	340	16
		% von ER	95,5%	4,5%
	<b>negativ</b>	Häufigkeit (n = 99)	93	6
		% von ER	93,9%	6,1%

Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Östrogenrezeptor ER und Fernmetastasierung M, n = 455,  $p > 0,1$



		pM		
			M0	M1
<b>PR</b>	<b>positiv</b>	Häufigkeit (n = 291)	282	9
		% von PR	96,9%	3,1%
	<b>negativ</b>	Häufigkeit (n = 164)	151	13
		% von PR	92,1%	7,9%

Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Progesteronrezeptor PR und Fernmetastasierung M, n = 455, p < 0,05

### 3.3.4 Gruppe pT1pN0

In dieser Gruppe befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 161 (34,5%) der 466 Patientinnen und in einem Fall wird eine Fernmetastasierung nachgewiesen (0,6 %).

## 3.4 Untersuchungsmethoden

### 3.4.1 Röntgenaufnahme des Thorax

Eine Röntgenaufnahme des Thorax wurde routinemäßig bei 407 Patientinnen bei Diagnosestellung im Rahmen des Stagings durchgeführt. Die Zusammenhänge zwischen den Befunden der Thoraxaufnahmen und dem Nachweis einer Metastasierung durch eine der folgenden Untersuchungsmethoden werden in Tabelle 22 dargestellt.

Bei 407 angestellten Untersuchungen wird bei 16 Patientinnen der Verdacht auf eine Metastase im Bereich des Thorax gestellt, der sich aber nur bei 4 Patientinnen bestätigen ließ. Insgesamt 12 Folgeuntersuchungen in Form der computertomographischen Untersuchung des Thorax mussten den Verdacht bestätigen oder ausräumen. Der Anteil der gesunden Patientinnen unter denen mit unauffälligem Röntgenbefund (NPW) lag bei 100 %, Der Anteil der Patientinnen mit Metastasen im Thoraxbereich unter den Frauen mit auffälligem Röntgenbefund (PPW) betrug 25 %.

	Patientinnen <b>mit</b> Metastasen im Thoraxbereich n = 4	Patientinnen <b>ohne</b> Metastasen im Thoraxbereich n = 403
Patientinnen mit <b>auffälligem</b> Röntgenbefund n = 16	4	12
Patientinnen mit <b>unauffälligem</b> Röntgenbefund n = 391	0	391

Tabelle 26: Vierfeldertafel zur Röntgenuntersuchung des Thorax bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n = 407

<b>Sensitivität</b>	100,0 %
<b>Spezifität</b>	97,0 %
<b>PPW</b>	25,0 %
<b>NPW</b>	100,0 %
<b>Testeffizienz</b>	97,1 %

Tabelle 27: Eigenschaften des diagnostischen Tests Röntgen-Thorax

Die Kosten der Röntgenaufnahme des Thorax belaufen sich bei insgesamt 407 untersuchten Patientinnen, und einem Einzelpreis pro Aufnahme von 20,91 €, auf einen Betrag von 8510,37 €. Für die 14 weiterführenden Untersuchungen, die in diesem Falle alle in Form der CT-Untersuchung des Thorax durchgeführt wurden, fielen Kosten in Höhe von 1049,64 € an.

Untersuchung	Häufigkeit (n = 419)	Preis pro Untersuchung	Gesamt
Rö-Thorax	407	20,91 €	8.510,37 €
CT-Thorax	12	87,47 €	1.049,64 €

Tabelle 28: Kosten einzelner Untersuchungen

### 3.4.2 Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie gehört, genau wie die Röntgenaufnahme des Thorax und die Oberbauchsonographie, zu den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen im Rahmen des von den S-3 Leitlinien empfohlenen Stagings. Die folgende Tabelle stellt den Zusammenhang zwischen den Befunden der Skelettszintigraphie und dem Nachweis einer tatsächlichen Metastasierung durch weiterführende Diagnostik dar.

Bei 409 untersuchten Patientinnen wurde eine szintigraphische Untersuchung des Skelettes zur Detektion von Knochenmetastasen durchgeführt und bei 72

Untersuchungen der Verdacht auf eine ossäre Metastasierung geäußert. Von diesen 72 verdächtigen Befunden konnte, durch verschiedene weitere Untersuchungsmethoden wie dem Röntgen des Skelettes und CT- und MRT-Untersuchungen einzelner Knochenstrukturen, bei 15 Patientinnen eine Fernmetastasierung diagnostiziert werden. Insgesamt wurden 64 Röntgenuntersuchungen des Skelettes, 7 CT Untersuchungen des Thorax, 6 CT Untersuchungen des Schädels, 6 Kernspinuntersuchungen der Wirbelsäule, 3 CT Untersuchung des Abdomen, eine Kernspinuntersuchung von Schulter und jeweils zwei CT Untersuchungen von Wirbelsäule und Halsweichteilen zur weiteren Diagnostik durchgeführt. Der Anteil der gesunden Patientinnen unter denen mit unauffälligem Untersuchungsbefund (NPW) lag bei 100 %. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasen im Skelettsystem unter den Frauen mit auffälligem Untersuchungsbefund (PPW) betrug 21 %.

	Patientinnen <b>mit</b> Metastasen im Skelettsystem n = 15	Patientinnen <b>ohne</b> Metastasen im Skelettsystem n = 394
Patientinnen mit <b>auffälligem</b> Befund der Skelettszintigraphie n = 72	15	57
Patientinnen mit <b>unauffälligem</b> Befund der Skelettszintigraphie n = 337	0	337

Tabelle 29: Vierfeldertafel zur Szintigraphie des Skelettsystems bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n = 409

<b>Sensitivität</b>	100,0 %
<b>Spezifität</b>	86,0 %
<b>PPW</b>	21,0 %
<b>NPW</b>	100,0 %
<b>Testeffizienz</b>	86,1 %

Tabelle 30: Eigenschaften des diagnostischen Tests Skelettszintigraphie

Die Kosten der Skelettszintigraphie belaufen sich bei insgesamt 409 untersuchten Patientinnen, und einem Einzelpreis pro Untersuchung von 64,77 €, auf einen Betrag von 26490,93 €. Für die insgesamt 91 weiterführenden Untersuchungen, die in diesem Falle zum größten Teil in Form Röntgenuntersuchung des Skelettes durchgeführt wurden, fielen Kosten in Höhe von 3598,88 € an.

Untersuchung	Häufigkeit (n = 500)	Preis pro Untersuchung	Gesamt
Skelettszintigraphie	409	64,77 €	26.490,93 €
Rö-Skelett	64	10,71 €	685,44 €
CT-Abdomen	3	108,63 €	325,89 €
CT-Thorax	7	87,47 €	612,29 €
CT-Schädel	6	81,35 €	488,10 €
MRT-WS	6	155,04 €	930,24 €
MRT Schulter	1	155,04 €	155,04 €
CT-WS	2	98,94 €	197,88 €
CT-Halsweichteile	2	102,00 €	204,00 €

Tabelle 31: Kosten einzelner Untersuchungen

### 3.4.3 Oberbauchsonographie

Die Sonographie des Oberbauches wurde bei 407 Patientinnen im Rahmen des Stagings durchgeführt und in der folgenden Tabelle soll der Zusammenhang zwischen den Befunden der Oberbauchsonographie und dem Nachweis einer Metastasierung durch weiterführende Diagnostik dargestellt werden. Bei 407 durchgeführten Untersuchungen wurde in 34 Fällen der Verdacht auf eine Metastasierung geäußert, der in 5 Fällen durch weiterführende Untersuchungen wie CT, MRT und Röntgen bestätigt werden konnte. Insgesamt wurden 31 computertomographische Untersuchungen des Oberbauches, 1 computertomographische Untersuchung des Thorax, 5 Kernspununtersuchungen der Leber und eine Röntgenuntersuchung des Skelettes zur weiterführenden Diagnostik angeordnet. Der Anteil der Patientinnen mit Metastasen im Oberbauchbereich unter den Frauen mit auffälligem Sonographiebefund lag bei 15 % (PPW), der Anteil der Patientinnen ohne Metastasen im Oberbauchbereich mit unauffälligem Röntgenbefund bei 100 % (NPW).

	n Patientinnen <b>mit</b> Metastasen im Oberbauchbereich n = 5	n Patientinnen <b>ohne</b> Metastasen im Oberbauchbereich n = 402
n Patientinnen mit <b>auffälligem</b> Befund der Sonographie n = 33	5	29
n Patientinnen mit <b>unauffälligem</b> Befund der Sonographie n = 373	0	373

Tabelle 32: Vierfeldertafel zur Oberbauchsonographie bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n = 407

<b>Sensitivität</b>	100,0 %
<b>Spezifität</b>	93,0 %
<b>PPW</b>	15,0 %
<b>NPW</b>	100,0 %
<b>Testeffizienz</b>	93,1 %

Tabelle 33: Eigenschaften des diagnostischen Tests Oberbauchsonographie

Die Kosten der Oberbauchsonographie belaufen sich bei insgesamt 407 untersuchten Patientinnen auf einen Betrag von 8823,76 €. Für die insgesamt 37 weiterführenden Untersuchungen, die in diesem Falle zum größten Teil in Form der CT-Untersuchung des Oberbauches durchgeführt wurden, fielen Kosten in Höhe von 4240,91 € an.

<b>Untersuchung</b>	<b>Häufigkeit (n = 445)</b>	<b>Preis pro Untersuchung</b>	<b>Gesamt</b>
Oberbauchsonographie	407	21,68 €	8.823,76 €
CT-Abdomen	31	108,63 €	3.367,53 €
Rö-Skelett	1	10,71 €	10,71 €
MRT-Leber	5	155,04 €	775,20 €
CT-Thorax	1	87,47 €	87,47 €

Tabelle 34: Kosten einzelner Untersuchungen

#### 3.4.4 Kostenanalyse

In 115 Fällen wurde ein suspekter Befund dokumentiert und weitere Untersuchungen angeschlossen. Insgesamt wurden 141 zusätzliche Untersuchungen angeordnet um einen Verdacht zu bestätigen oder zu entkräften, in 20 (17,4 %) dieser Fälle wurden Fernmetastasen festgestellt und damit nur 2 aller Patientinnen mit Fernmetastasen im Rahmen des routinemäßigen Staging diagnostiziert. Dieses Ergebnis zeigt, dass beinahe jeder Verdacht auf eine Metastasierung mit weiteren Untersuchungsmethoden abgeklärt wurde. Die Kosten für das routinemäßige Staging beliefen sich auf insgesamt 43.823,03 € und erhöhten sich aufgrund von weiterführenden Untersuchungen auf insgesamt 52.969,37 €.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde die Prävalenz von Fernmetastasen bei Erstdiagnose eines neu aufgetretenen Mammakarzinoms im Hinblick auf die steigende Inzidenz des Mammakarzinoms durch das im Jahre 2004 für Deutschland beschlossene Mammographiescreening untersucht und die Wertigkeit einzelner apparativer Untersuchungsmethoden des routinemäßig durchgeführten Staging überprüft. Im Mittelpunkt der Diskussion steht die Frage der Effizienz des Staging und dessen Notwendigkeit in Bezug auf die steigenden Kosten bei steigender Inzidenz der Erkrankung, der psychischen Verunsicherung der Patientinnen bei Verdacht auf positiven Befund und bevorstehenden weiterführenden Untersuchungen und der insgesamt geringen Anzahl der Fernmetastasen bei Erstdiagnose. Laut Empfehlung der S-3 Leitlinie sollten alle Patientinnen „hinsichtlich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersucht und klinisch nach dem TNM-System der UICC klassifiziert werden. Eine Mammographie der Gegenseite ist obligat. Insbesondere bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor müssen die Zeichen des lokalen Tumorwachstums exakt beschrieben werden (entzündliche Komponente, Ulzerationen, Satellitenmetastasen, Brustwandbefall). Bei Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom werden Staging-Untersuchungen vor Beginn der systemischen Primärtherapie zur Abklärung einer metastatischen Erkrankung empfohlen“. Gleichzeitig stellt eine Ergänzung der 1. Aktualisierung aus 2008 die Indikation des Stagings bei Patientinnen mit gesicherten invasiven Karzinomen in den Stadien pT1pN0 in Frage, eine eindeutige Empfehlung ist somit nicht gegeben. Es gibt seit vielen Jahren „Stimmen“, die die radiologischen Staging Methoden aufgrund der niedrigen Prävalenz von Fernmetastasen bei neu diagnostiziertem Mammakarzinom als überbewertet und nicht kosteneffektiv ansehen, sie fordern die Eingrenzung und Beschränkung der routinemäßigen Untersuchungen auf Patientinnen mit fortgeschrittenen Tumorstadien und/oder symptomatischen Beschwerden<sup>14,15,19-30</sup>.

Maßnahmen zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Brust werden altersadaptiert durchgeführt und umfassen die gezielte Anamnese vom Beginn des 20. Lebensjahres an, zusätzlich, vom Beginn des 30. Lebensjahres an, die klinische Untersuchung der Brustdrüsen, der regionären Lymphknoten und die Anleitung zur

regelmäßigen Selbstuntersuchung, die zusammen und präzise durchgeführt einen hohen Stellenwert besitzen<sup>1,31,32</sup>. Zusätzlich wird bei Patientinnen mit familiärem Risiko eine Mammographie bereits zwischen 40 und 49 Jahren empfohlen, während es bei Frauen ohne erhöhtes Risiko besonders effektiv zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr erscheint<sup>2,5,33-37</sup>. Auch wenn diese Maßnahme seit einiger Zeit kontrovers diskutiert und Kritik an der Durchführung und Interpretation von Studien laut wird, gibt es Gründe, die für das Mammographie-Screening sprechen<sup>38</sup>. In den 80er Jahren wurden in den USA Früherkennungsmaßnahmen und die Mammographie eingeführt und in den darauf folgenden Jahren fiel eine starke Zunahme der Inzidenz der Erkrankung auf. Die Stabilisierung der Zahlen der Neuerkrankten in den 90er Jahren lässt sich am ehesten als der Effekt einer besseren Früherkennung sehen, der durch Entdeckung okkulten Tumore, deren Diagnosestellung durch die Maßnahmen vorverlegt wurden, beeinflusst wird<sup>39-41</sup>. Tabar et al.<sup>42</sup> führten eine randomisiert kontrollierte Studie in Schweden durch und konnten feststellen, dass die Inzidenz des fortgeschrittenen Karzinoms gesenkt werden und damit der Verlauf der Brustkrebserkrankung durch eine frühe Diagnosestellung eingegrenzt werden konnte. Auch wenn die Überlebensraten für Patientinnen mit pT1a und pT1b besonders gut waren, konnte in jedem pT-Stadium ein verbessertes Überleben in der Gruppe der durch Screening diagnostizierten Patientinnen beschrieben werden<sup>43</sup>. Dieser Effekt erschließt sich aus dem Einfluss des Screenings auf die wichtigsten prognostischen Faktoren, Tumorgröße und Lymphknotenstatus, jedoch muss die Senkung der Mortalität auch als Erfolg neuer Therapiemaßnahmen gesehen werden<sup>44-47</sup>.

In diesem Patientenkollektiv stellten sich über 70 % aller Patientinnen mit einem Tumor > 1 cm vor, im Stadium pT1c 30,9 % und im Stadium pT2 36,1 % als größte Gruppen, der durchschnittliche Tumordurchmesser lag bei 2 cm. Es zeichnete sich eine Entwicklung der Tumorgröße in Abhängigkeit der Entdeckungszeiträume ab, die einen deutlichen Zuwachs der pT1 Stadien in den letzten Jahren zeigte und gleichzeitig mit einem Abfall der fortgeschrittenen Stadien einherging. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Tan et al. (2005) in der sich, mit jeweils über 40 %, insgesamt 84,1 % der Patientinnen in den Stadien T1c und T2 befanden und auch die Ergebnisse von Cetintas et al. (2006) kamen auf einen Anteil in dieser Gruppe von über 70 %<sup>48,49</sup>. Der Anstieg der kleineren Tumore im Gesamtkollektiv lässt sich auf den Einfluss der Mammographie zurückführen<sup>50</sup> und auch der Anstieg der

präinvasiven Formen wie des DCIS und CLIS<sup>51</sup>, deren Anteil am Gesamtkollektiv von 6,7 % auf 10,7 % im Zeitraum von 2003 bis 2006 anstieg. Ernster et al. (2002) haben aus dem Datenbestand des Breast Cancer Surveillance Consortium der Jahre 1996 und 1997 den Einfluss der Mammographie auf die Entdeckung der präinvasiven Formen des Mammakarzinoms beschrieben<sup>52</sup>. Zum einen konnte gezeigt werden, dass der Anteil der DCIS, die im Screeningverfahren entdeckt werden konnten, mit dem Alter kleiner wurde und zum anderen die Erkennungsraten mit dem Alter zunahm. Zudem wurde eine höhere Sensitivität der Untersuchung für die Entdeckung des DCIS in allen Altersklassen gegenüber den invasiven Formen beschrieben (86 % vs. 75,1 %).

In dieser Arbeit zeigte sich, dass besonders Tumorgöße und Tumordurchmesser bestimmende Faktoren für das Vorhandensein von Metastasen darstellten. Bei Patientinnen mit einem Tumorbefund von bis zu 1 cm konnte keine Metastasierung festgestellt werden und der Anteil der Patientinnen mit Metastasen bei einer Tumorgöße bis zu 2 cm war mit einem prozentualen Anteil von 1,4 % gering im Vergleich zum sprunghaften Anstieg bei Befunden über 2 cm auf 7,9 %. Ähnlich auch der zu erwartende Zusammenhang in Bezug auf den Lymphknotenstatus. Während hier der Anteil der Patientinnen mit Fernmetastasen bei nodalnegativem Befund bei 1,7 % und bei bis zu drei positiven Lymphknoten bei 3,8 % lag, kam es auch hier zu einem sprunghaften Anstieg bei mehr als 3 positiven Lymphknoten auf 21,7 %. Die Kombination beider Risikofaktoren als eine Gruppe pT1N0 ergab in 0,6 % aller Fälle eine Fernmetastasierung und somit ein niedriges Risiko zur Streuung bei Diagnosestellung.

Für das Risiko des axillären Lymphknotenbefalls können mehrere Faktoren in Zusammenhang gebracht werden, denn sowohl das Grading, die Häm- und Lymphangiosis carcinomatosa, als auch die Tumorgöße beeinflussen sich gegenseitig und zeigen eine Signifikanz im Chi-Quadrat Test. Bei Frauen mit einem pT1a Tumor konnte in keinem der Fälle eine Metastasierung in die axillären Lymphknoten nachgewiesen werden, bei Frauen mit einem Tumor bis 2 cm messend waren bereits 28,8 % betroffen und bei Patientinnen mit einem pT4 Tumor waren in 83,3 % der Fälle Lymphknotenmetastasen durch den Pathologen diagnostiziert worden ( $p < 0,001$ ). Patientinnen mit Lymphgefäßeinbrüchen (L1) hatten in 70 % der Fälle einen Befall der Lymphknoten verglichen mit 14,3 % bei Patientinnen ohne L1,



gleichzeitig wurde bei Frauen mit einem G3 differenzierten Tumor in 42,3 % der Fälle eine nodale Invasion diagnostiziert, die verglichen mit 0 % aller gut differenzierten Mammakarzinome (G1) signifikant ist ( $p < 0,001$ ). Woo et al. (2002) konnten in einer prospektiven Studie über 12 Jahre an 1258 Patientinnen in den Stadien I, II und III einen Einfluss der Lymphgefäßbeteiligung auf das Überleben feststellen. Lymphgefäßeinbrüche waren mit einem schlechteren Ergebnis für das 12-Jahres Überleben bei Patientinnen mit nodalnegativem Status assoziiert (89 % versus 80 %) und ebenso bei Patientinnen mit nodalpositivem Status (70 % versus 51 %) <sup>53</sup>. Die Ergebnisse der Blutgefäßeinbrüche verhielten sich ähnlich. Barth et al. (1997) beschrieben vier unabhängige Faktoren zur Vorhersage von Lymphknotenmetastasen und konnten zeigen, dass deren Prävalenz mit der Tumorgröße, dem Differenzierungsgrad, der Tastbarkeit und vor allem dem Einbruch des Tumors in Blut-/Lymphgefäße ansteigt und wurden durch weitere Arbeiten in darauf folgenden Jahren bestätigt <sup>48,49,54-57</sup>.

Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Überleben ist schon seit langem bekannt und wurde bereits 1969 von Fisher et al. (1969) in einer Studie an 2578 Brustkrebspatientinnen erkannt und beschrieben <sup>58</sup>. Carter et al. (1989) untersuchten in einer Studie an 24740 Fällen die Relation von Tumorgröße, Lymphknotenstatus und Überleben von Mammakarzinompatientinnen und konnten den Zusammenhang bestätigen. Jeder einzelne Faktor war für sich für die Prognose bestimmend, wirkte sich additiv jedoch stärker auf die Prognose der Erkrankten aus <sup>7</sup>. Bei Tumoren unter 2 cm konnte gezeigt werden, dass die 5-Jahres Überlebensrate bei Patientinnen ohne/mit bis zu drei positiven Lymphknoten bei 77 bis 99 % lag und bei einem Befall von vier oder mehr Lymphknoten auf 64 % abfiel. Die auffällig kürzere 5-Jahres Überlebensrate bei Patientinnen mit mehr als vier befallenen Lymphknoten konnte in allen T-Stadien nachgewiesen werden.

Fernmetastasen werden nur selten zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung des Mammakarzinoms festgestellt, können sich aber dennoch nur Monate bis Jahre später manifestieren. In dieser retrospektiven Arbeit konnten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 4,7 % der Patientinnen Fernmetastasen festgestellt werden und diese Angaben decken sich weitestgehend mit denen anderer Autoren, die Werte zwischen 2,8 und 8,6 % nennen <sup>16,21,23,27,59</sup>. Der häufigste Manifestationsort für die Tochtergeschwülste findet sich im Skelettsystem und wird in der Literatur mit

prozentualen Anteilen am Gesamtkollektiv zwischen 1,4 und 6,8 % angegeben<sup>15,16,21,24,26,28,59,60</sup>, für Lebermetastasen werden Bereiche zwischen 0,6 und 2,6 % und für Lungenmetastasen Anteile zwischen 0,4 und 3,7 % angegeben<sup>15,16,21,59</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Fernmetastasen zwar insgesamt niedrig ist, jedoch mit fortgeschrittenem Tumorwachstum und Lymphknoteninvasion ansteigt (pT1: 1,4 %; pT2: 7,9 %; pT3: 14,3 %; pT4: 23,1 %; pN0: 1,7 %; pN1: 3,8 %; pN2: 21,7 %; pN3: 17,6 %). Berclaz et al.(2000) führten eine retrospektive Analyse anhand der Daten von 266 Patientinnen mit einem kompletten initialen Staging durch und bei 8,6 % konnten Fernmetastasen nachgewiesen werden<sup>59</sup>. Die anschließende statistische Auswertung ergab nicht nur eine ausschließliche Metastasierung ab dem T2 Stadium, sondern auch nur bei Patientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde angekündigt, Skelettszintigraphie und Leberzonographie in Zukunft bei asymptomatischen Patientinnen und Patientinnen mit nodalnegativem Befund in Übereinstimmung mit der Arbeit von Bares (1998) nicht mehr durchzuführen<sup>61</sup>. In unserem Patientenkollektiv allerdings konnten diese Zahlen nicht bestätigt werden, denn vier Patientinnen wiesen trotz negativem Lymphknotenstatus initial Fernmetastasen auf und nur bis Stadium pT1b war eine Tumorfreiheit feststellbar. Diese Tatsache und die Tatsache, dass etwa 25 % der Patientinnen ohne Lymphknotenmetastasen im Verlauf der Nachsorge Fernmetastasen entwickeln und sogar 30 % aller nodalnegativen Patientinnen im Verlauf an einer Metastasierung versterben zwingt zu einer anderen Lösung<sup>7,62</sup>.

Da die Knochen der häufigste Manifestationsort für Fernmetastasen bei der Erkrankung der Brust sind und zwischen 30 % und 80 % der Patientinnen im Laufe ihrer Erkrankung Knochenmetastasen entwickeln werden<sup>63</sup>, ist das Wissen um das Ausmaß der Erkrankung wichtig, um die Prognose der Patientin einzuschätzen und die richtige Therapie zu wählen. Zur Detektion von Knochenmetastasen wird in der Regel die Skelettszintigraphie durchgeführt, die eine erhöhte Osteoblastentätigkeit oder die vermehrte Durchblutung des Skelettes bildlich darstellen kann, ein positiver Befund wird dann durch eine Röntgenuntersuchung oder andere radiologische Methoden ergänzt. Die Wertigkeit einer Maßnahme hängt in erheblichem Maße von der Sensitivität und der Spezifität ab. In der Literatur werden für diese Untersuchungsmethode Bereiche zwischen 92 - 100 % und 94 - 99 % angegeben, die somit sehr hoch sind<sup>15,20,24,29,64</sup> und mit unseren Ergebnissen überein stimmen.

Aufgrund der niedrigen Prävalenz von Fernmetastasen sind die Erkennungsraten jedoch sehr niedrig. Cox et al. (1992) analysierten die Daten von 358 Patienten in den Stadien I bis III in einer prospektiven Studie und fanden eine besonders niedrige Erkennungsrate in den Stadien I und II (0,9 %) und eine viel höhere im Stadium III (16,2 %) und empfehlen, das routinemäßige Staging in den Stadien I und II nicht mehr durchzuführen und auch Baker et al. (1984) können aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die Diagnostik am Knochen nur im Stadium III empfehlen<sup>65,66</sup>. Lee (1981) fand bei der Auswertung von 18 Berichten der Jahre 1968 bis 1978 mit den Daten von 2535 Patientinnen der Stadien I bis III eine Erkennungsrate von insgesamt 11 %, für das Stadium I 6 % und 10 % für das Stadium II, Yeh et al. (1995) halten die Suche nach Knochenmetastasen bei Patientinnen mit T1 und T2 Tumoren sogar für „Geldverschwendung“ und werden mit ihren Ergebnissen von weiteren Autoren unterstützt<sup>25,28,67</sup>. Die häufigsten Komplikationen der Metastasierung in das Skelettsystem sind Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Hyperkalzämie und das spinale Kompressionssyndrom, die einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen ausüben<sup>68</sup>.

Der zweithäufigste Manifestationsort von Fernmetastasen des Mammakarzinom ist mit Angaben zwischen 0,6 und 2,6 % die Leber, daher gehört die Ultraschalluntersuchung der Leber zur Vollständigkeit des bisher praktizierten prätherapeutischen Stagings. In der Literatur finden sich zur Beschreibung der Wertigkeit des Tests Sensitivitäten zwischen 29 und 100 % und Spezifitäten zwischen 71 und 99 %<sup>15,20,29,64,69</sup>. In dieser retrospektiven Beobachtung ergab sich für die Sensitivität ein Wert von 100 % und für die Spezifität ein Wert von 93 %. Die Prävalenz von Lebermetastasen war in diesem Gesamtkollektiv mit 1,1 % gering und entsprechend erwies sich die systematische Suche nach Fernmetastasen als wenig ergiebig. Auch diese Untersuchungsmethode ist nach Meinung anderer Autoren für den Routinegebrauch wertlos und bei beschwerdefreien Patientinnen nicht erforderlich.<sup>16,21,23,59</sup>

Die Röntgenuntersuchung des Thorax wird, genau wie Skelettszintigraphie und Lebersonographie, im Zuge des Stagings bei allen neu diagnostizierten Patientinnen durchgeführt, um eine pulmonale Metastasierung auszuschließen. In der Literatur werden für diese Untersuchung Sensitivitäten um 100 % angegeben, die Spezifitäten liegen im Bereich zwischen 75 und 96 %<sup>15,20</sup>, die mit den hier beobachteten

Sensitivitäten von 100 % und Spezifitäten von 97 % übereinstimmen. Mit einer pulmonalen Metastasierung allerdings ist nur in unter 1 % zu rechnen, wobei der prozentuale Anteil mit fortgeschrittenem Befund ansteigt<sup>16,22,29</sup>. Während einige Autoren ausschließlich Blutteste und Röntgenaufnahmen des Thorax für ausreichend halten um Patientinnen vor falsch positiven Befunden zu schützen und gleichzeitig Kosten einzusparen, wird in der Mehrzahl der Fälle der Einsatz der Bildgebung stufenweise empfohlen<sup>70</sup>. Insgesamt wird die Röntgenuntersuchung des Thorax als nicht kosteneffektiv bei der Überwachung asymptomatischer Patientinnen angesehen, als Methode mit niedriger Ausbeute in frühen Tumorstadien und hoher Rate an falsch positiven Befunden, die daher frühestens in Stadium II eingesetzt werden sollte<sup>15,22,71-74</sup>.

Ravaioli et al. (2002) haben bei der Untersuchung von 1218 Patientinnen den Versuch unternommen, Subgruppen zu definieren, die ein höheres Risiko zur Metastasierung zeigen als andere<sup>20</sup>. Die erste, risikoarme Gruppe schloss Patientinnen mit pT1-3 und bis zu drei befallenen Lymphknoten ein und wies eine vergleichsweise geringe Metastasierungsrate von 1,5 % im Gegensatz zur Hochrisikogruppe mit 10,7 % auf, in die Patientinnen mit mehr als drei positiven Lymphknoten und pT4 Tumore eingeschlossen wurden. Aus ihrer Sicht sollten Röntgen-Thorax, Leber-sonographie und Skelettszintigraphie bei mehr als 3 positiven Lymphknoten und bei T4 Tumoren routinemäßig durchgeführt werden. Samant und Ganguly (1999) berichten, nur 3 % der Patientinnen weisen in den Stadien T1-2N0-1 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Metastasen auf, im Vergleich zu 30 % in den Stadien T3-4 oder N2<sup>14</sup>. Gerber et al. (2003) berichten anhand der Daten von 1076 Patientinnen über eine erhöhte Frequenz von Fernmetastasen bei Patientinnen mit 4-9 (4,0 %) und 10 oder mehr (18,7 %) befallenen Lymphknoten, sie zeigen, dass sich das Risiko für Patientinnen mit nodalnegativem Status (1,9 %) und bis zu drei betroffenen Lymphknoten (1,8 %) initial Fernmetastasen aufzuweisen kaum unterscheidet<sup>23</sup>. Zusätzlich wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Tumorgöße festgestellt, während Patientinnen mit Tumoren einer Größe unter 2 cm in nur 1,6 % Fernmetastasen aufwiesen, konnten bei Patientinnen mit Tumoren über 5 cm in 15,1 % der Fälle Fernmetastasen nachgewiesen werden. Sie schlagen daher vor, das Staging bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Fernmetastasen und fortgeschrittenem

Tumorstadium durchzuführen, um die Zahl unnötig durchgeführter Untersuchungen zu reduzieren und die Erkennungsraten zu erhöhen.

Myers et al. (2001) empfehlen Staging-Untersuchungen für asymptomatische Patientinnen nach der operativen Entfernung des Tumors zusammengefasst wie folgt und unterstreichen damit den Trend der Literatur<sup>26</sup>:

- Keine Indikation zu Staging-Untersuchungen vor einem operativen Eingriff
- Keine Indikation zu Staging-Untersuchungen in Stadium I
- Für Patientinnen mit Tumoren des Stadium II wird postoperativ eine Skelettszintigraphie empfohlen, für Patientinnen mit 4 und mehr positiven Lymphknoten auch die Leber-sonographie und das Röntgen des Thorax
- In Stadium III werden alle drei Untersuchungsmethoden zum Staging empfohlen
- Für Frauen, deren Therapieoptionen auf Tamoxifen und Hormone beschränkt sind oder eine umfassende Therapie aufgrund anderer Faktoren nicht möglich ist, sind die Untersuchungen nicht indiziert.

## 5 Zusammenfassung und kritische Auseinandersetzung

Fernmetastasen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des primären Mammakarzinoms mit einer Prävalenz von 4,8 % selten, jedoch mit fortgeschrittenem Tumorwachstum und Lymphknoteninvasion deutlich ansteigend.

Tumorgröße	% Fernmetastasen	Lymphknoteninvasion	% Fernmetastasen
pT1	1,4 %	pN0	1,7 %
pT2	7,9 %	pN1	3,8 %
pT3	14,3 %	pN2	21,7 %
pT4	23,1 %	pN3	17,6 %

Tabelle 35: Häufigkeiten von Fernmetastasen nach Tumorgröße und Lymphknotenstatus

Mit breiter Einführung des Mammascreeblings werden heute zunehmend kleinere und damit auch prognostisch günstigere Tumore erkannt, gleichzeitig steigt die Inzidenz der Erkrankung an. Seit einigen Jahren wird der Einsatz der bisher routinemäßig durchgeführten Staging-Untersuchungen kontrovers diskutiert und verschiedenste Lösungsvorschläge konnten in dieser Arbeit bereits präsentiert werden<sup>75</sup>. Mit den eigens erhobenen Daten konnte bei Patientinnen mit einer Tumorgröße von bis zu 1cm keine Metastasierung festgestellt werden, dann, mit steigender Tumorgröße und Lymphknotenbefall, fand sich eine metastatische Erkrankung häufiger (siehe Tabelle 29). Ein niedriges Risiko für Fernmetastasen (0,6%) konnte für Patientinnen in der Gruppe pT1pN0 gezeigt werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollten Staging-Untersuchungen:

- bei kleineren Befunden erst nach dem operativen Eingriff und damit nach Untersuchung des Präparates durch den Pathologen (genaue Feststellung der Tumorgröße) angeordnet werden.
- bei primären Tumoren ohne Lymphknotenbefall bis zu einer Größe von 2cm nicht durchgeführt werden, vorausgesetzt, die Patientinnen zeigen keine metastasentypischen Symptome (pT1mic/a/b/c und N0)
- in fortgeschrittenen Tumorstadien (> 1cm) und pN1-3 in jedem Fall durchgeführt werden

Bei Durchführung des Stagings nach diesen Kriterien hätte in den Jahren 2003 bis einschließlich 2006 bei 161 der 466 Patientinnen (34,5 %) auf ein Staging verzichtet werden und insgesamt 37,8 % der Kosten eingespart werden können. In 45 weiterführenden diagnostischen Maßnahmen in dieser Gruppe konnte nur eine Patientin mit Fernmetastasen entdeckt werden. Die psychische Belastung dieser Frauen, die in diesem Zeitraum über die Ausmaße der Krankheit in Unklarheit gelassen wurden und sich mit dem Gedanken einer möglichen Ausbreitung der Krankheit in andere Organsysteme auseinandersetzen mussten, war außerordentlich und damit die Lebensqualität deutlich verschlechtert.

Ethisch gesehen ist es fraglich, Patientinnen in Unwissenheit über die Ausbreitung der Erkrankung zu lassen und ihnen dieses Stück an Sicherheit in Zukunft zu nehmen. Bei dieser geringen Anzahl an Patientinnen im Gesamtkollektiv und der retrospektiven Aufarbeitung der Daten, die teilweise nur noch schwer nachvollziehbar und im Grunde nicht mehr zu vervollständigen waren, lassen sich diese Ergebnisse nur durch Arbeiten in größerem Aufwand und mit einer höheren Fallzahl auf die Gesamtpopulation der Erkrankten übertragen, die dann auch eine weitere Unterteilung in Subgruppen im Sinne der Risikoeinteilung der Konferenzen in St. Gallen aus den Jahren 2005 und 2007 möglich macht. Der Trend zu dieser Empfehlung ist seit einigen Jahren deutlich in der Literatur zu erkennen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. **Bundesanzeiger** Bundesanzeiger der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungsrichtlinie) in der Fassung vom 26. April 1976, zuletzt geändert am 15. Dezember 2002. Bundesanzeiger, 1: 2004.
2. **Houlston, R. S., McCarter, E., Parbhoo, S., Scurr, J. H., and Slack, J.** Family history and risk of breast cancer. *J. Med. Genet.*, 29: 154-157, 1992.
3. **Kerlikowske, K., Grady, D., Barclay, J., Sickles, E. A., Eaton, A., and Ernster, V.** Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA*, 270: 2444-2450, 1993.
4. **Kerlikowske, K., Grady, D., Rubin, S. M., Sandrock, C., and Ernster, V. L.** Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*, 273: 149-154, 1995.
5. **Thomssen, C.** [Incidence and mortality of breast cancer. What did we achieve?] . *Der Gynäkologe*, 680-688, 2002. German.
6. **Bundred, N. J.** Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.*, 27: 137-142, 2001.
7. **Carter, C. L., Allen, C., and Henson, D. E.** Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*, 63: 181-187, 1989.
8. **Clark, G. M., Sledge, G. W., Jr., Osborne, C. K., and McGuire, W. L.** Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 5: 55-61, 1987.
9. **Elston, C. W. and Ellis, I. O.** Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19: 403-410, 1991.
10. **Koscielny, S., Tubiana, M., Le, M. G., Valleron, A. J., Mouriesse, H., Contesso, G., and Sarrazin, D.** Breast cancer: relationship between the size



of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination.  
Br.J.Cancer, 49: 709-715, 1984.

11. **Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., and Senn, H. J.** Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann.Oncol.*, 16: 1569-1583, 2005.
12. **Rody, A. and Kaufmann, M.** [Adjuvant Therapy for Breast Cancer- Report on the 10th international Expert Consensus Conference in St. Gallen 2007: "Care Despite Controversis"]. *Geburtsh.u.Frauenheilk.*, 67: 460-467, 2007. German.
13. **Barry, M. C., Thornton, F., Murphy, M., Younis, F., and Watson, R. G.** The value of metastatic screening in early primary breast cancer. *Ir.J.Med.Sci.*, 168: 248-250, 1999.
14. **Samant, R. and Ganguly, P.** Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch.Surg.*, 134: 551-553, 1999.
15. **Puglisi, F., Follador, A., Minisini, A. M., Cardellino, G. G., Russo, S., Andretta, C., Di Terlizzi, S., and Piga, A.** Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann.Oncol.*, 16: 263-266, 2005.
16. **Schneider, C., Fehr, M. K., Steiner, R. A., Hagen, D., Haller, U., and Fink, D.** Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. *Arch.Gynecol.Obstet.*, 269: 9-12, 2003.
17. **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.** München: W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, 2008.
18. **Gray, L. C., Vaidya, J. S., Baum, M., Badwe, R. A., Mitra, I., Siddiqui, T., and Wiarda, D.** Functional maps of metastases from breast cancers: proof of

the principle that multidimensional scaling can summarize disease progression. *World J.Surg.*, 28: 646-651, 2004.

19. **Dillmann, R. and Chico, S.** Radiologic Tests after a new Diagnosis of Breast Cancer. American College of Physicians, 2000.
20. **Ravaioli, A., Pasini, G., Polselli, A., Papi, M., Tassinari, D., Arcangeli, V., Milandri, C., Amadori, D., Bravi, M., Rossi, D., Fattori, P. P., Pasquini, E., and Panzini, I.** Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res.Treat.*, 72: 53-60, 2002.
21. **Abuzallouf, S., Motawy, M., and Thotathil, Z.** Baseline staging of newly diagnosed breast cancer-Kuwait Cancer Control Center experience. *Med.Princ.Pract.*, 16: 22-24, 2007.
22. **Chen, E., Carlson, G., Coughlin, B., Reed, W. J., Garb, J., and Frank, J.** Routine chest roentgenography is unnecessary in the work-up of stage I and II breast cancer. *J.Clin.Oncol.*, 18: 3503-3506, 2000.
23. **Gerber, B., Seitz, E., Muller, H., Krause, A., Reimer, T., Kundt, G., and Friese, K.** Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res.Treat.*, 82: 29-37, 2003.
24. **Koizumi, M., Yoshimoto, M., Kasumi, F., and Ogata, E.** What do breast cancer patients benefit from staging bone scintigraphy? *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 31: 263-269, 2001.
25. **Lee, Y. T.** Bone scanning in patients with early breast carcinoma: should it be a routine staging procedure? *Cancer*, 47: 486-495, 1981.
26. **Myers, R. E., Johnston, M., Pritchard, K., Levine, M., and Oliver, T.** Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ.*, 164: 1439-1444, 2001.
27. **Ravaioli, A., Tassinari, D., Pasini, G., Polselli, A., Papi, M., Fattori, P. P., Pasquini, E., Masi, A., Alessandrini, F., Canuti, D., Panzini, I., and Drudi,**

- G.** Staging of breast cancer: what standards should be used in research and clinical practice? *Ann.Oncol.*, 9: 1173-1177, 1998.
28. **Yeh, K. A., Fortunato, L., Ridge, J. A., Hoffman, J. P., Eisenberg, B. L., and Sigurdson, E. R.** Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: a waste of money. *Ann.Surg.Oncol.*, 2: 319-324, 1995.
  29. **Ciatto, S., Pacini, P., Azzini, V., Neri, A., Jannini, A., Gosso, P., Molino, A., Capelli, M. C., di Costanzo, F., and Pucciatti, M. A.** Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer*, 61: 1038-1040, 1988.
  30. **Puglisi, F., Andretta, C., Fasola, G., Cattaruzzi, E., and Geatti, O.** Bone Scan for Baseline Staging in Invasive Breast Cancer at the Time of Primary Presentation. *Breast Care*, 2: 358-364, 2007.
  31. **Backe, J.** [The Role of Breast Self-Examination in Early Breast Cancer]. *Geburtsh.u.Frauenheilk.*, 62: 339-345, 2002. German.
  32. **Morris, J., Perez, D., and McNoe, B.** The use of quality of life data in clinical practice. *Qual.Life Res.*, 7: 85-91, 1998.
  33. **Batori, M., Ruggieri, M., Chatelou, E., Straniero, A., Mariotta, G., Palombi, L., Casella, G., Basile, M., and Casella, M. C.** Breast cancer in young women: case report and a review. *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.*, 10: 51-52, 2006.
  34. **Lorincz, A. and Sukumar, S.** Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 279-292, 2006.
  35. **Kattlove, H., Liberati, A., Keeler, E., and Brook, R. H.** Benefits and costs of screening and treatment for early breast cancer. Development of a basic benefit package. *JAMA*, 273: 142-148, 1995.
  36. **Kerlikowske, K., Carney, P. A., Geller, B., Mandelson, M. T., Taplin, S. H., Malvin, K., Ernster, V., Urban, N., Cutter, G., Rosenberg, R., and Ballard-Barbash, R.** Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann.Intern.Med.*, 133: 855-863, 2000.

37. **Jatoi, I.** Breast cancer screening. *Am.J.Surg.*, 177: 518-524, 1999.
38. **Heinzl, S.** Mammographie-Screening. *SchweizMedForum*, 6: 849-854, 2007.
39. **Smigal, C., Jemal, A., Ward, E., Cokkinides, V., Smith, R., Howe, H. L., and Thun, M.** Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J.Clin.*, 56: 168-183, 2006.
40. **Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., and Thun, M. J.** Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J.Clin.*, 56: 106-130, 2006.
41. **Coburn, N. G., Chung, M. A., Fulton, J., and Cady, B.** Decreased breast cancer tumor size, stage, and mortality in rhode island: an example of a well-screened population. *Cancer Control*, 11: 222-230, 2004.
42. **Tabar, L., Duffy, S. W., Vitak, B., Chen, H. H., and Prevost, T. C.** The natural history of breast carcinoma: what have we learned from screening? *Cancer*, 86: 449-462, 1999.
43. **Shen, Y., Yang, Y., Inoue, L. Y., Munsell, M. F., Miller, A. B., and Berry, D. A.** Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J.Natl.Cancer Inst.*, 97: 1195-1203, 2005.
44. **Cady, B., Stone, M. D., Schuler, J. G., Thakur, R., Wanner, M. A., and Lavin, P. T.** The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch.Surg.*, 131: 301-308, 1996.
45. **Cronin-Fenton, D. P., Ries, L. A., Clegg, L. X., and Edwards, B. K.** Rising incidence rates of breast carcinoma with micrometastatic lymph node involvement. *J.Natl.Cancer Inst.*, 99: 1044-1049, 2007.
46. **Tabar, L., Vitak, B., Chen, H. H., Yen, M. F., Duffy, S. W., and Smith, R. A.** Beyond randomized controlled trials: organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer*, 91: 1724-1731, 2001.

47. **Warwick, J., Tabar, L., Vitak, B., and Duffy, S. W.** Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer*, 100: 1331-1336, 2004.
48. **Cetintas, S. K., Kurt, M., Ozkan, L., Engin, K., Gokgoz, S., and Tasdelen, I.** Factors influencing axillary node metastasis in breast cancer. *Tumori*, 92: 416-422, 2006.
49. **Tan, L. G., Tan, Y. Y., Heng, D., and Chan, M. Y.** Predictors of axillary lymph node metastases in women with early breast cancer in Singapore. *Singapore Med.J.*, 46: 693-697, 2005.
50. **Singletary, S. E. and Connolly, J. L.** Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J.Clin.*, 56: 37-47, 2006.
51. **Bland, K. I., Menck, H. R., Scott-Conner, C. E., Morrow, M., Winchester, D. J., and Winchester, D. P.** The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer*, 83: 1262-1273, 1998.
52. **Ernster, V. L., Ballard-Barbash, R., Barlow, W. E., Zheng, Y., Weaver, D. L., Cutter, G., Yankaskas, B. C., Rosenberg, R., Carney, P. A., Kerlikowske, K., Taplin, S. H., Urban, N., and Geller, B. M.** Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J.Natl.Cancer Inst.*, 94: 1546-1554, 2002.
53. **Woo, C. S., Silberman, H., Nakamura, S. K., Ye, W., Sposto, R., Colburn, W., Waisman, J. R., and Silverstein, M. J.** Lymph node status combined with lymphovascular invasion creates a more powerful tool for predicting outcome in patients with invasive breast cancer. *Am.J.Surg.*, 184: 337-340, 2002.
54. **Silverstein, M. J., Skinner, K. A., and Lomis, T. J.** Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J.Surg.*, 25: 767-772, 2001.

55. **Brenin, D. R., Manasseh, D. M., El Tamer, M., Troxel, A., Schnabel, F., Ditkoff, B. A., and Kinne, D.** Factors correlating with lymph node metastases in patients with T1 breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.*, 8: 432-437, 2001.
56. **Hanrahan, E. O., Valero, V., Gonzalez-Angulo, A. M., and Hortobagyi, G. N.** Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J.Clin.Oncol.*, 24: 2113-2122, 2006.
57. **Barth, A., Craig, P. H., and Silverstein, M. J.** Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*, 79: 1918-1922, 1997.
58. **Fisher, B., Slack, N. H., and Bross, I. D.** Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer*, 24: 1071-1080, 1969.
59. **Berclaz, G., Hofmann, C., Aebi, S., Brügger, S., Fey, M., Hänggi, E., and Dreher, E.** [Staging Breast Cancer: Too many Studies?] *Geburtsh.u. Frauenheilk.*, 60: 418-422, 2000. German.
60. **Lee, J. E., Park, S. S., Han, W., Kim, S. W., Shin, H. J., Choe, K. J., Oh, S. K., Youn, Y. K., Noh, D. Y., and Kim, S. W.** The clinical use of staging bone scan in patients with breast carcinoma: reevaluation by the 2003 American Joint Committee on Cancer staging system. *Cancer*, 104: 499-503, 2005.
61. **Bares, R.** Skeletal scintigraphy in breast cancer management. *Q.J.Nucl.Med.*, 42: 43-48, 1998.
62. **Bonadonna, G.** Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res.*, 52: 2127-2137, 1992.
63. **Hamaoka, T., Madewell, J. E., Podoloff, D. A., Hortobagyi, G. N., and Ueno, N. T.** Bone imaging in metastatic breast cancer. *J.Clin.Oncol.*, 22: 2942-2953, 2004.
64. **Brar, H. S., Sisley, J. F., and Johnson, R. H., Jr.** Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatase in the evaluation of breast cancer patients. *Am.J.Surg.*, 165: 221-223, 1993.

65. **Baker, R. R.** Preoperative assessment of the patient with breast cancer. *Surg.Clin.North Am.*, 64: 1039-1050, 1984.
66. **Cox, M. R., Gilliland, R., Odling-Smee, G. W., and Spence, R. A.** An evaluation of radionuclide bone scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Aust.N.Z.J.Surg.*, 62: 550-555, 1992.
67. **Curigliano, G., Ferretti, G., Colleoni, M., Marrocco, E., Peruzzotti, G., De Cicco, C., Paganelli, G., and Goldhirsch, A.** Bone scan had no role in the staging of 765 consecutive operable T(1-2)N(0-1) breast cancer patients without skeletal symptoms. *Ann.Oncol.*, 12: 724-725, 2001.
68. **Martin, T. J. and Moseley, J. M.** Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr.Relat Cancer*, 7: 271-284, 2000.
69. **Alderson, P. O., Adams, D. F., McNeil, B. J., Sanders, R., Siegelman, S. S., Finberg, H. J., Hessel, S. J., and Abrams, H. L.** Computed tomography, ultrasound, and scintigraphy of the liver in patients with colon or breast carcinoma: a prospective comparison. *Radiology*, 149: 225-230, 1983.
70. **Norum, J. and Andreassen, T.** Screening for metastatic disease in newly diagnosed breast cancer patients. What is cost-effective? *Anticancer Res.*, 20: 2193-2196, 2000.
71. **Camacho, J., Barriga, C., Escobar, P., Seleme, N., and Schwartz, R.** [Cost-benefit in the study of the dissemination of stage I and II in breast cancer]. *Rev.Med.Chil.*, 131: 155-157, 2003.
72. **Hurria, A., Leung, D., Trainor, K., Norton, L., and Hudis, C.** Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. *J.Oncol.Manag.*, 12: 13-15, 2003.
73. **Moskovic, E., Parsons, C., and Baum, M.** Chest radiography in the management of breast cancer. *Br.J.Radiol.*, 65: 30-32, 1992.
74. **Tigges, S., Roberts, D. L., Vydareny, K. H., and Schulman, D. A.** Routine chest radiography in a primary care setting. *Radiology*, 233: 575-578, 2004.

- 75. Dieterich, M. and Gerber, B.** Radiodiagnostics in the Follow-Up of Breast Cancer Patients. *Breast Care*, 2: 365-370, 2007.



## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auftreten der jeweiligen histologischen Typen bezogen auf das gesamte Kollektiv .....	10
Tabelle 2: Häufigkeit des Auftretens von Multizentrität und Multifokalität, n = 36 .....	10
Tabelle 3: Verteilung der Tumordurchmesser im Zeitraum 2003 bis 2006, n = 466 .....	11
Tabelle 4: Entwicklung der Tumorgöße im Beobachtungszeitraum.....	11
Tabelle 5: Häufigkeit der Lymphknotenmetastasierung im Bezug auf das T-Stadium bei Diagnosestellung, $p < 0,001$ .....	12
Tabelle 6: Häufigkeit der Fernmetastasen im Bezug auf das T-Stadium bei Diagnosestellung, $p < 0,001$ .....	12
Tabelle 7: Häufigkeit der Fernmetastasen im Stadium T1, n = 206 .....	13
Tabelle 8: Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen pN im Beobachtungszeitraum, n = 359 .....	13
Tabelle 9: Häufigkeit der primären Metastasierung, n = 458 .....	17
Tabelle 10: Lokalisation der Fernmetastasen, n = 25 .....	17
Tabelle 11: Verteilung der Differenzierungsgrade aller Patientinnen, n = 415 .....	20
Tabelle 12: Zusammensetzung der Differenzierungsgrade nach histologischem Typ, n = 415 .....	20
Tabelle 13: Häufigkeiten der Differenzierung der histologischen Typen, n = 415 .....	20
Tabelle 14: Häufigkeiten der Differenzierung in Abhängigkeit von der Tumorgöße, n = 415, $p < 0,001$ .....	21
Tabelle 15: Einfluss des Differenzierungsgrades auf den Lymphknotenstatus, n = 356, $p < 0,001$ .....	21
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad G und Fernmetastasierung M, n = 466, $p > 0,1$ .....	22
Tabelle 17: Häufigkeit des histologischen Typs bei Lymphangiosis carcinomatosa, n = 128 .....	22
Tabelle 18: Häufigkeit des histologischen Typs bei Hämangiosis carcinomatosa, n = 107.....	22
Tabelle 19: Häufigkeit der Invasion in Lymph- und Blutgefäße in Abhängigkeit von der Tumorgöße, $p < 0,001$ .....	23
Tabelle 20: Häufigkeiten der Gefäßinvasionen in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus, $p < 0,001$ ..	23
Tabelle 21: Prozentualer Anteil der Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa an den unterschiedlich differenzierten Tumoren .....	24
Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Hormonrezeptoren ER/PR und Tumorgöße pT, n = 463, $p > 0,1$ .....	27
Tabelle 23: Zusammenhang zwischen Hormonrezeptoren ER/PR und Lymphknotenstatus pN, n = 356, $p > 0,1$ .....	27
Tabelle 24: Zusammenhang zwischen Östrogenrezeptor ER und Fernmetastasierung M, n = 455, $p > 0,1$ .....	27
Tabelle 25: Zusammenhang zwischen Progesteronrezeptor PR und Fernmetastasierung M, n = 455, $p < 0,05$ .....	28
Tabelle 26: Vierfeldertafel zur Röntgenuntersuchung des Thorax bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n = 407 .....	29
Tabelle 27: Eigenschaften des diagnostischen Tests Röntgen-Thorax.....	29
Tabelle 28: Kosten einzelner Untersuchungen .....	29
Tabelle 29: Vierfeldertafel zur Szintigraphie des Skelettsystems bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n = 409 .....	30
Tabelle 30: Eigenschaften des diagnostischen Tests Skelettszintigraphie.....	30
Tabelle 31: Kosten einzelner Untersuchungen .....	31
Tabelle 32: Vierfeldertafel zur Oberbauchsonographie bei Patientinnen mit Mammakarzinom, n = 407 .....	31
Tabelle 33: Eigenschaften des diagnostischen Tests Oberbauchsonographie .....	32
Tabelle 34: Kosten einzelner Untersuchungen .....	32
Tabelle 35: Häufigkeiten von Fernmetastasen nach Tumorgöße und Lymphknotenstatus .....	41

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der 466 rekrutierten Patientinnen anhand eines Histogrammes.....	9
Abbildung 2: modifizierte Darstellung der Lymphknotenstadien pN im Beobachtungszeitraum.....	14
Abbildung 3: Entwicklung der Lymphknotenstadien pN im Beobachtungszeitraum .....	15
Abbildung 4: Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus pN und einer metastasierten Erkrankung M, $p < 0,001$ .....	16
Abbildung 5: Häufigkeit der histologischen Typen im Bezug auf eine Fernmetastasierung, $n = 25$ .....	17
Abbildung 6: pT-Stadien bezogen nur auf die metastasierten Karzinome.....	18
Abbildung 7: pT-Stadien der Patientinnen mit Fernmetastasen bezogen auf das Gesamtkollektiv, $p < 0,001$ .....	19
Abbildung 8: Häufigkeit der Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Invasion des Tumors in Lymphgefäße, $p < 0,001$ .....	24
Abbildung 9: Häufigkeit der Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Invasion des Tumors in Blutgefäße, $p < 0,001$ .....	25
Abbildung 10 und 11: Maxima der Hormonrezeptoren in den jeweiligen Altersklassen .....	26

### **7.3 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

HGW,

## 7.4 Lebenslauf

### Persönliche Daten

---

**Name, Vorname:** Müller, Daniela

**Geburtsdatum:** 14.11.1979

**Geburtsort:** Bad Cannstatt

**Nationalität:** Deutsch

**Familienstand:** Ledig

**Konfession:** Evangelisch

### Ausbildung

---

seit 12/2008 Weiterbildungsassistentin, Hanse-Klinikum  
Wismar, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

### Studium

---

11/2008 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

10/2002 – 11/2008 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-  
Arndt Universität Greifswald

08/2007 – 07/2008 Praktisches Jahr  
1. Tertial: Innere Medizin, DBK Neubrandenburg  
2. Tertial: Gynäkologie, Uniklinikum Greifswald  
3. Tertial: Chirurgie, Uniklinikum Greifswald

Seit 11/2005 Dissertation: „Prävalenz von Fernmetastasen bei  
primärem Mammakarzinom“

09/2004 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

### Famulaturen

---

06/2005 – 07/2005 Chirurgie, Asklepios Nordseeklinik, Westerland/Sylt

05/2005 – 06/2005	Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik Heidelberg
04/2005 – 05/2005, 08/2005	Kinderanästhesie, Kindertagesklinik am Krankenhaus Jerusalem, Hamburg

### **Schulbildung**

---

1990 – 1999	Otto-Hahn-Gymnasium Ludwigsburg, Abitur
1986 – 1990	Grundschulen Neckarrems und Ludwigsburg

### **Weitere praktische Tätigkeiten**

---

05/2007 – 06/2007	Praktikum Rechtsmedizin, Uniklinikum Greifswald
03/2000 – 02/2001 Heidelberg	Freiwilliges Soziales Jahr, Universitätsfrauenklinik Heidelberg

### **Sprachkenntnisse**

---

Englisch	fließend in Wort und Schrift
----------	------------------------------

### **Sonstige Kenntnisse**

---

SPSS Datenverarbeitung, EKG Kurs, Microsoft Power Point, Word

## 7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die Unterstützung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit bedanken.

Ich danke Prof. Dr. med. M. Zygmunt für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Universitätsfrauenklinik Greifswald unter seiner Leitung schreiben zu dürfen.

Ich danke Prof. Dr. med. G. Köhler für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater, Herr Priv. Doz. Dr. med. R. Ohlinger für die tatkräftige Unterstützung meiner Arbeit und für die konstruktiven Vorschläge zur Verbesserung und Anregungen bei der Korrektur.

Abschließend gebührt mein besonderer Dank meiner Familie für die Unterstützung bei dieser Arbeit und während meines ganzen Studiums.