

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

Thema:

**Vergleich der diagnostischen Wertigkeit  
von Palpation/Inspektion, Mammographie, Sonographie  
und Analyse sonographischer Dignitätskriterien  
in der Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms**

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
2010

vorgelegt von:  
Kati Günther-Tritsch  
geb. am 03.07.1967  
in Boizenburg/Elbe

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

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jens-Uwe Blohmer (Berlin)

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Ralf Ohlinger (Greifswald)

Ort, Raum: Studentenseminarraum der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, Universitätsmedizin Greifswald

Tag der Disputation: 07.02.2011

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>5</b>
1.1 Epidemiologie, Inzidenz, Operationsverfahren .....	5
1.2 Problemstellung und Zielsetzung .....	5
<b>2 Patientengut und Methodik .....</b>	<b>6</b>
2.1 Patientengut .....	6
2.2 Methodik .....	7
2.2.1 Methode zur Dignitätseinschätzung .....	7
2.2.1.1 Durchführung und Dokumentation der Palpation/Inspektion .....	7
2.2.1.2 Durchführung und Dokumentation der Sonographie .....	8
2.2.1.3 Durchführung und Dokumentation der Mammographie .....	9
2.2.2 Statistische Methoden.....	9
2.3 Methodenkritik .....	12
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>16</b>
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	16
3.1.1 Auswertung der Primärkarzinome.....	16
3.1.1.1 Altersverteilung .....	16
3.1.1.2 Chirurgische Therapie und Differenzierung der Primärtumoroperationsverfahren.....	16
3.1.1.3 Histologische Befunde.....	18
3.1.1.4 p-TNM-Stadien der Primärkarzinome.....	18
3.1.1.4.1 pT-Klassifikation .....	18
3.1.1.4.2 Nodalstatus .....	19
3.1.1.4.3 Fernmetastasen zum Zeitpunkt des Primärtumors.....	19
3.1.1.5 Adjuvante Chemotherapien .....	20
3.1.2 Das lokoregionäre Rezidiv .....	21
3.1.2.1 Zeitraum zwischen Karzinomerstdiagnose und erstem lokoregionären Rezidiv .....	21
3.1.2.2 Histologisch maligne Befunde und Lokalisation.....	22
3.1.2.3 Operationsverfahren der lokoregionären Rezidive.....	23
3.1.2.4 Das lokoregionäre Rezidiv in Abhängigkeit von der p-TNM-Klassifikation und Grading des Primärtumors .....	24
3.1.2.4.2 Nodalstatus .....	24
3.1.2.4.3 Grading.....	25
3.1.2.4.4 Lokoregionäres Rezidiv und Rezeptorstatus .....	25
3.1.2.4.5 Fernmetastasierung.....	25
3.1.2.4.6.1 Lokoregionäres Rezidiv und adjuvante Therapie nach BET.....	26
3.1.2.4.6.2 Lokoregionäres Rezidiv und adjuvante Therapie nach Mastektomie.....	26
3.1.3 Histologisch benigne Befunde.....	27
3.1.3.1 Histologie .....	27
3.1.3.2 Lokalisation .....	27
3.1.3.3 Operationsverfahren .....	28
3.2 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Inspektion/Palpation, Mammographie und Sonographie .....	28

3.2.1.1 Wertigkeit der Einzeluntersuchungsverfahren nach brusterhaltender Therapie .....	28
3.2.1.1.1 Inspektion/Palpation .....	28
3.2.1.1.2 Mammographie.....	29
3.2.1.1.3 Sonographie .....	30
3.2.1.2 Wertigkeit der Kombination der Untersuchungsverfahren nach brusterhaltender Therapie.....	32
3.2.1.2.1 Kombination von Inspektion/Palpation und Mammographie .....	32
3.2.1.2.2 Kombination von Inspektion/Palpation und Sonographie.....	32
3.2.1.2.3 Kombination von Mammographie und Sonographie .....	33
3.2.1.2.4 Kombination von Inspektion/Palpation, Mammographie und Sonographie .....	33
3.2.1.3 Statistischer Vergleich der Untersuchungsmethoden .....	34
3.2.1.4 Mammographische Befunde nach brusterhaltender Therapie .....	35
3.2.2.1 Wertigkeit der Einzeluntersuchungsverfahren nach Mastektomie .....	36
3.2.2.1.1 Inspektion/Palpation .....	36
3.2.2.1.2 Sonographie .....	37
3.2.2.2 Wertigkeit der Kombination der Untersuchungsverfahren nach Mastektomie .....	38
3.2.2.2.1 Sonographie und Inspektion/Palpation.....	38
3.2.2.3. Statistischer Vergleich der Untersuchungsmethoden .....	38
3.2.2.4 Herdbefunde nach Brustrekonstruktion.....	39
3.3 Ergebnisse Sonographie .....	40
3.3.1.1 Diagnostische Wertigkeit der sonographischen Einschätzung für alle Herdbefunde .....	40
3.3.1.2 Diagnostische Wertigkeit der sonographischen Dignitätsvorhersage bei histologischer TumorgroÙe $\leq 1\text{cm}$ und $> 1\text{cm}$ .....	40
3.3.2 Größenbefunde .....	41
3.3.2.1 Sonographische TumorgroÙe bei malignen und benignen Befunden.....	41
3.3.2.2 Histologische TumorgroÙe bei malignen und benignen Befunden .....	42
3.3.2.3 Vergleich der sonographischen mit der postoperativen histologischen Größenangabe .....	42
3.4 Wertigkeit sonomorphologischer Merkmale für die Dignitätsprognose .....	45
3.4.1 Risikoabschätzung .....	45
3.4.1.1 Randkontur .....	45
3.4.1.2 Echodensität .....	47
3.4.1.3 Echostruktur .....	49
3.4.1.4 Retrotumoröses Schallverhalten .....	50
3.4.1.5 Komprimierbarkeit .....	52
3.4.1.6 L/T-Quotient.....	53
3.4.1.7 Tumorachse .....	54
3.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Risikoschätzung .....	55
3.4.3.1 Gegenüberstellung sonographische Merkmale und histologischer Befund.....	56
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1 Allgemeine Ergebnisse .....	59
4.1.1 Primärkarzinome .....	59
4.1.2 Das lokoregionäre Rezidiv und Prognosefaktoren .....	60
4.1.2.1 Prognosefaktoren .....	61
4.1.2.2 Weitere prognostische Faktoren .....	63

4.1.3 Vorgehen beim Rezidiv nach BET und Mastektomie .....	64
4.2 Wertigkeit der diagnostischen Methoden .....	65
4.2.1 Wertigkeit der diagnostischen Methoden nach brusterhaltender Therapie .....	65
4.2.1.1 Mammographischer und sonographischer Befundverlauf nach brusterhaltender Therapie und die Problematik der Differenzierung maligner und benigner Befunde bezogen auf das vorliegende Patientenkollektiv .....	67
4.2.2 Wertigkeit der diagnostischen Methoden nach ablativer Operation.....	71
4.3 Ergebnisse der sonographischen Dignitätseinschätzung .....	73
4.3.1 Wertigkeit sonomorphologischer Merkmale für die Dignitätsprognose .....	75
4.3.1.1 Randkontur .....	76
4.3.1.2 Echodensität .....	77
4.3.1.3 Echostruktur .....	78
4.3.1.4 Retrotumoröses Schallverhalten.....	79
4.3.1.5. Komprimierbarkeit .....	80
4.3.1.6 L/T-Quotient.....	80
4.3.1.7 Tumorachse .....	81
4.3.1.8 Umgebungsarchitektur.....	81
4.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Riskoeinschätzung unter Bezug auf die histologischen Diagnosen.....	82
4.3.3 Wertigkeit weiterer diagnostischer Methoden.....	84
4.3.3.1 Aspirationszytologie (FNAZ) und Stanzbiopsie .....	84
4.3.3.2 US-Farbdoppler .....	85
4.3.3.3 MR-Tomographie .....	86
4.3.3.4 Computertomographie .....	87
4.3.3.5 Szintimammographie.....	87
4.3.3.6 Fluorodesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie (FDG-PET).....	88
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>88</b>
5.1 Durchführung und Dokumentation der Untersuchungsmethoden.....	89
5.2 Primärkarzinome .....	89
5.3 Das lokoregionäre Erstrezidiv und Prognosekriterien.....	89
5.4 Wertigkeit der diagnostischen Methoden in der Rezidivdiagnostik.....	89
5.5 Wertigkeit der sonomorphologischen Merkmale in der Dignitätsprognose von Herdbefunden in der posttherapeutisch veränderten Brust .....	91
<b>6 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>7 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>93</b>
<b>8 Literatur.....</b>	<b>95</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>108</b>
Danksagung	
Eidesstattliche Versicherung	
Lebenslauf	
Thesen zur Dissertation	
Publikationen	

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALNE	Axilläre Lymphonodektomie
BET	Brusterhaltende Therapie
BI-RADS-Klassifikation	Breast Imaging Reporting and Data System
CHT	Chemotherapie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
et al.	et alteri (lateinisch: und andere)
KM	Kontrastmittel
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LR	Lokalrezidiv
L/T-Quotient	Quotient aus Longitudinal- und Transversaldurchmesser
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
nVHSW	negativer Vorhersagewert
OR	Odds-Ratio (Synonym: Chancenverhältnis, Kreuzprodukt, Quotenverhältnis)
PI	Pulsatilitätsindex
pVHSW	Positiver Vorhersagewert
pT-Klassifikation	postoperative Tumorklassifikation
RI	Resistenz-Index
Tab.	Tabelle
THI	Tissue Harmonic Imaging
US	Ultraschall
$\Sigma$	Summenzeichen (griechisch: „Sigma“)
$\chi$	Chi-Quadrat (griechisch: „Chi“), Prüfgröße für Vierfelder-Signifikanztest
$\infty$	Unendlichkeitszeichen
$\leq$	kleiner oder gleich
$\geq$	größer oder gleich
+ / -	positiv/negativ; vorhanden/nicht vorhanden

## 1 Einleitung

### 1.1 Epidemiologie, Inzidenz, Operationsverfahren

Das Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom der Frau in den hochentwickelten Industrieländern [47]. Jede 10. Frau ist im Laufe ihres Lebens von dieser Tumorerkrankung betroffen [151]. Die Inzidenzrate ist steigend. Parkin und Pisani [125, 131] zeigten eine jährliche Steigerung von Brustkrebsneuerkrankungen von über 2% für den Zeitraum zwischen 1990 und 2000. Besonders der Anteil primärer Neuerkrankungen prämenopausaler Frauen scheint zuzunehmen [17, 126, 144]. Von Bedeutung ist für diese jüngeren Frauen eine Krebstherapie mit größtmöglicher Sicherheit einerseits, aber auch einem kosmetisch akzeptablem Ergebnis andererseits. Das Ausmaß des Eingriffes wird in erster Linie vom klinischen und histopathologischen Befund bestimmt. Die brusterhaltene Therapie in Form der Tumorektomie oder Quadrantenresektion mit postoperativer Radiatio hat sich zu einem etablierten Verfahren in der Behandlung des Mammakarzinoms entwickelt. Mehrere randomisierte Studien seit den 70er Jahren belegen die Gleichwertigkeit des brusterhaltenen Konzeptes gegenüber der Mastektomie bezüglich der Lokalrezidivrate und dem Gesamtüberleben [5, 46, 115, 133, 143, 173]. Der Primärtherapie des Mammakarzinoms folgt eine qualifizierte und regelmäßige Tumornachsorge [55, 69]. Ziel dieser Nachsorge im engeren Sinne ist, ein kurativ angehbares Rezidiv möglichst frühzeitig zu erfassen. Nur Lokalrezidive in einem frühen Stadium können durch erneute operative und /oder strahlentherapeutische Maßnahmen kurativ behandelt werden [73, 80]. Die beste Prognose haben histologisch intraduktale oder invasive Rezidive mit einer Größe  $< 2\text{cm}$  [26, 98, 99]. Dagegen hat sich in mehreren Untersuchungen gezeigt, daß die frühzeitige Diagnose und Therapie von Fernmetastasen keinen Überlebensvorteil bietet [24, 43, 86, 127, 132, 170]. Die postoperativen Kontrollen nach konservativer Therapie mit Nachbestrahlung sowie die Ablatio mammae mit oder ohne Augmentation stellen die Diagnostiker vor Probleme, da die klinische und mammographische Beurteilung durch operative und bestrahlungsbedingte Veränderungen der Brust erschwert ist bzw. nach einer ablativen Operation die Mammographie vor unlösbare methodische Probleme gestellt wird [32, 83, 123, 124]. Hier hat sich in den letzten Jahrzehnten die additive Sonographie vor allem mit Entwicklung hochauflösender Schallköpfe und zusätzlichem Einsatz echoverstärkender Kontrastmittel zunehmend etabliert und scheint in der Rezidivfrüherkennung zur deutlichen Verbesserung zu führen [18, 165, 180]. Die Sonographie scheint der Mammographie bei der Diagnose von Rezidiven in Brustdrüsen mit ausgeprägten radiogenen Verdichtungen überlegen [61, 168]. Rezidive nach BET, die sich ausschließlich durch Mikrokalzifikationen manifestieren, können nur mammographisch diagnostiziert werden [160]. Mit der Mammographie können Rezidive in einem früheren Stadium als mit der klinischen Untersuchung diagnostiziert werden [75, 119, 123].

### 1.2 Problemstellung und Zielsetzung

Vordringliches Ziel in der Mammakarzinomnachsorge ist das Erkennen eines Rezidives und einer Fernmetastasierung. Bei der Suche nach einem Lokalrezidiv kommt der Dignitätseinschätzung eines Herdbefundes die oberste Priorität zu, da sie das weitere Procedere hinsichtlich minimal invasiver und/oder operativer Abklärung oder Frequenz weiterer diagnostischer Kontrollen bestimmt. Von Bedeutung ist neben den kurativen Therapiemög-

lichkeiten des Lokalrezidivs auch die Tatsache, dass durch eine Reduktion der falsch positiven Befunde, den betroffenen Frauen belastende diagnostische Exstirpationen erspart bleiben können. Jede diagnostische Exstirpation bedeutet wiederum eine Narbe mit erschwerter Rezidivdiagnostik sowie eine Beeinträchtigung des kosmetischen Ergebnisses.

In der nachfolgend retrospektiven Untersuchung soll die Wertigkeit der diagnostischen Methoden, Inspektion/Palpation, Mammografie und Sonografie bezüglich ihres Auffindens eines lokoregionären Rezidives, anhand des Patientengutes der Universitätsfrauenklinik Greifswald, im Vergleich mit den histologischen Befunden analysiert werden. Weiterhin soll überprüft werden, ob durch eine Kombination der diagnostischen Methoden eine Steigerung der Effizienz erreicht werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein lokoregionäres Rezidiv gemäß der aktuellen nationalen S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [96] wie folgt definiert: Wiederauftreten des Mammakarzinoms in der ipsilateralen Brust, an der ipsilateralen Thoraxwand inklusive der darüber liegenden Haut, der regionalen Lymphknoten der Axilla, der Supra- und Infraklavikularregion und entlang der Mammaria-interna-Gefäße. Die Ablatio mit und ohne Augmentation stellt die Mammografie vor methodische Probleme. Auch die mammografische Beurteilung der bestrahlten Brust nach brusterhaltender Therapie ist vor allem im ersten postoperativen Jahr deutlich erschwert. Hier könnte durch die Sonografie mit Erweiterung des Indikationsspektrums durch die Entwicklung hochauflösender Schallköpfe, des Farbdopplers unter Verwendung echoverstärkender Kontrastmittel und die zunehmende Erfahrung der Untersucher Informationen gewonnen werden, die eine frühe Diagnostik palpatorisch und radiologisch okkulten Rezidive oder eine Abgrenzung palpatorisch und radiologisch verdächtiger Befunde in der bestrahlten Brust ermöglichen.

Als zweiter Aspekt dieser Untersuchung soll der differentialdiagnostische Aussagewert sonografischer Befundmerkmale von rezidivverdächtigen Herdbefunden überprüft werden. Hierzu werden die erhobenen und dokumentierten sonomorphologischen Merkmale und das daraus abgeleitete differentialdiagnostische Dignitätsurteil mit dem histologischen Ergebnis verglichen. Die durch die Ultraschalluntersucher erhobenen Merkmalsausprägungen unter den Aspekten Randkontur, Echodensität, Echostruktur, retrotumoröses Schallverhalten, LT-Quotient, Tumorachse und Komprimierbarkeit werden in ihrer Relevanz bezüglich der differentialdiagnostischen Aussage beurteilt, indem ihre Häufigkeitsverteilung bei histologisch malignen und benignen Läsionen auf Signifikanz überprüft werden und eine Risikoabschätzung vorgenommen wird.

## **2 Patientengut und Methodik**

### **2.1 Patientengut**

Grundlage dieser retrospektiven Analyse sind Daten von Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Greifswald, bei denen in der Zeit vom 1.1.1990 bis 24.12.2002 wegen eines unklaren Herdbefundes in der Inspektion/Palpation und/oder Mammografie und/oder Sonografie nach abgeschlossener Therapie eines Mammakarzinoms eine operative Abklärung erfolgte. Bei allen Patientinnen lag ein histologisches Untersuchungsergebnis vor. Voraussetzung für die Aufnahme in diese Untersuchung war, dass mindestens eine der drei Untersuchungsverfahren einen rezidivverdächtigen Befund ergab. Bei 83 Patientinnen mit

94 Herdbefunden ergab die histologische Untersuchung 34 (36,6%) benigne und 60 (63,8%) maligne Befunde. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:0,6 für maligne zu benignen Tumoren. 6 Patientinnen wurden wiederholt wegen eines unklaren Herdbefundes operiert.

## 2.2 Methodik

Grundlage der Erfassung der Primärkarzinome sind die pTNM-Klassifikation, die histopathologische Klassifikation und die Erfassung des histopathologischen Grading [11] sowie der immunhistochemische Rezeptornachweis auf Grundlage des immunreaktiven Scores nach Remmele und Stegner [135].

### 2.2.1 Methode zur Dignitätseinschätzung

In Analogie zu der amerikanischen BI-RADS-Klassifikation für mammographische und sonographische Befunde [1, 45, 129] wurden die Untersuchungsbefunde für jede Untersuchungsmethode (Inspektion/Palpation, Mammografie, Sonografie) in folgende Kategorien unterteilt:

BI-RADS	Kein karzinomverdächtiger Befund
I	Unauffälliger Befund
II	Benigner Befund
III	Unklarer, eher benigner Befund
	Karzinomverdächtiger Befund
IV	Unklarer, eher maligner Befund
V	Maligner Befund

*Tabelle 1: Einschätzung der Dignität von Herdbefunden*

Zur Beurteilung kam jeweils die letzte präoperativ durchgeführte klinische und apparative Untersuchung. Konnte kein auffälliger Befund (normales Erscheinungsbild) erhoben werden, erfolgte die Einstufung unter „unauffälliger Befund“. Fanden sich Veränderungen ohne Hinweis auf das Vorliegen einer malignen Läsion, wurde der Befund als „benigner Befund“ gewertet und bei soliden Befunden mit überwiegend benignen Kriterien erfolgte die Einstufung als „unklar, eher benigner Befund“. Bei ausschließlichen Malignitätskriterien wurde der Befund unter „maligner Befund“ eingestuft und die Wertung als „unklar, eher maligner Befund“ erfolgte bei einzelnen oder wenigen Malignitätskriterien. Die Beurteilungen „unauffälliger Befund“, „benigner Befund“ und „unauffälliger, eher benigner Befund“ führten abschließend zur Wertung „kein karzinomverdächtiger Befund“. Die Beurteilungen „unklarer, eher maligner Befund“ und „maligner Befund“ führten zur Wertung „karzinomverdächtiger Befund“. Aufgrund des langen Erhebungszeitraumes wurden die Untersuchungsergebnisse aus drei verschiedenen standardisierten Untersuchungsprotokollen entnommen (*Abb.1–3, Seiten 13–15*). Die histologische Befundung erfolgte in allen Fällen durch das für die Universitätsfrauenklinik zuständige Institut für Pathologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

#### 2.2.1.1 Durchführung und Dokumentation der Palpation/Inspektion

Die 94 Inspektions- und Palpationsbefunde wurden in der Mehrzahl (n = 91) durch den

aufnehmenden Arzt der Universitätsfrauenklinik Greifswald erhoben. Bei 3 Läsionen wurde der ambulante Palpationsbefund zugrunde gelegt, da er aus den Unterlagen der Universitätsfrauenklinik nicht ersichtlich war. Zur Beurteilung der Dignität eines Herdbefundes und Einstufung in die Kategorien der *Tabelle 1* wurden bei jeder Patientin folgende Kriterien beschrieben: Konsistenz, Form und Größe, Dolenz, Verschieblichkeit, Elastizität, Lagebeziehung zu Narben, Mamille, Sternum, Klavikula, Axilla sowie Hautrötung, Narbendehiszenzen und Narbensekretionen.

### 2.2.1.2 Durchführung und Dokumentation der Sonographie

87 Ultraschallbefunde wurden von den Untersuchern (n = 7) der Universitätsfrauenklinik Greifswald erhoben. Von 3 Sonographiebefunden wurde der schriftliche Untersuchungsbefund des niedergelassenen Radiologen zugrunde gelegt, da aus den Unterlagen der Universitätsfrauenklinik keine Dokumentation über die Durchführung einer Sonographie ersichtlich war. In 4 Fällen fand sich keine US-Untersuchung. Folgende Ultraschallgeräte wurden in der Universitätsfrauenklinik im Erhebungszeitraum zum Einsatz gebracht: Hitachi Ecoscan EUB 525 mit 10 MHz Linearschallkopf, Hitachi Ecoscan EUB 6500 mit 6–13 MHz Linearschallkopf, Sonotron Dasonics mit 10 MHz Linearschallkopf, Toshiba Power Vision 6000 mit 8–12 MHz Linearschallkopf, Toshiba Aplio mit 8–12 MHz Linearschallkopf. Alle genannten Geräte erfüllen die diagnostischen Voraussetzungen der DEGUM Geräteliste (2002) [31]. Die differentialdiagnostische Einordnung der Ultraschallbefunde erfolgte nach Dignitätskriterien, die sich aus der Beurteilung der sonomorphologischen Merkmale Randkontur, Echodensität, Echostruktur, retrotumoröses Schallverhalten, L/T-Quotient, Tumorachse und Komprimierbarkeit ergaben. Die für diese Arbeit zugrunde liegende Unterteilung der einzelnen sonomorphologischen Merkmale (1/1–7/4) ist aus den *Tabellen 40–53* ersichtlich.

#### 1. Randkontur

Eine Komponente dieses Begriffes ist die Beurteilung des Randes eines sonographisch abgrenzbaren Prozesses gegenüber seiner Umgebung. Er kann prinzipiell unscharf oder scharf sein. Als weitere Komponente wird die Kontur beschrieben, die entweder glatt oder gezackt sein kann. Die Kombination beider Grenzphänomene zu einem diagnostischen Kriterium ergibt die möglichen Ausprägungen: unscharf, gezackt; unscharf, glatt; scharf, gezackt; scharf und glatt [103]. Weitere mögliche Konturausprägungen sind unregelmäßig oder gelappt [108].

#### 2. Echodensität

Die Echodensität vergleicht die Echostruktur des Herdbefundes mit der Umgebung [103]. Die verschiedenen Ausprägungen bezeichnen die Densität im Vergleich zum umgebenden Fettgewebe und Drüsenkörper. Ein „fast echoleerer“ Herdbefund hat eine geringere Echodichte als das Fettgewebe. Ist ein Herdbefund „echoarm“, hat er eine geringere Dichte als der Drüsenkörper, jedoch eine höhere als das Fettgewebe. Sind die Dichteverhältnisse im Herdbefund und im Fettgewebe gleich, spricht man von „fettgleich“, entsprechen sie dem Drüsenkörper, werden sie als „echodicht“ bezeichnet.

#### 3. Echostruktur

Die Echostruktur beschreibt die Anordnung der Binnenechos innerhalb eines sonographischen Herdbefundes, so dass eine Einteilung in „homogen“ und „inhomogen“ vorgenommen werden kann [103].

#### 4. *Retrotumoröses Schallverhalten*

Es können drei verschiedene Möglichkeiten des Schallverhaltens hinter einem sonographischen Herdbefund beschrieben werden: Schallauslöschung (zentraler, unilateraler oder bilateraler Schatten), Schallverstärkung oder unveränderte Echos gegenüber der Umgebung [103, 156].

#### 5. *Komprimierbarkeit*

Die Komprimierbarkeit wird auch in der Palpation als differentialdiagnostisches Kriterium herangezogen. Herdbefunde in fibrotischem Gewebe oder in größerer Tiefe können zu einer Erschwerung dieser Beurteilung führen.

#### 6. *Tumorachse*

Unter Tumorachse versteht man die Ausrichtung des längsten Durchmessers des Herdbefundes bezogen auf die Brustwand. Kleine Tumoren (unter 5 mm) können hinsichtlich der Tumorachse nicht beurteilt werden [156].

#### 7. *L/T-Quotient (Longitudinal/Transversal-Quotient)*

Hier wird das Verhältnis zwischen den Achsen des Tumors bestimmt. Werte unter 0,50 sprechen für eine deutlich waagerechte Tumorausdehnung [103, 156] und werden als eigene Merkmalsausprägung untersucht. Weiterhin differenzieren wir die Bereiche: „L/T-Quotient  $\leq 0,5$ “, „L/T-Quotient 0,50–0,99“, „L/T-Quotient  $> 1$ “ sowie keine Angaben zum „L/T-Quotient“.

Als sonographische Malignitätskriterien galten eine unscharfe oder unregelmäßige oder unscharf gezackte Randkontur, zentraler Schallschatten, ein unilaterales Schallphänomen, inhomogene Echostruktur und echoarme oder fast echoleere Echodensität. Weitere Hinweise auf Malignität waren eine fehlende oder geringe Komprimierbarkeit und eine senkrechte Tumorachse sowie ein L/T-Quotient  $> 1$ . Kriterien, die zu einer Einstufung des Befundes als benigne führten, waren die glatte Randkontur, die dorsale Schallverstärkung und die bilaterale Schallauslöschung sowie die gute Komprimierbarkeit, waagerechte Tumorachse und L/T-Quotient  $\leq 0,5$ . Als „unklar, eher benigne“ und „unklar, eher maligne“ wurden sonographische Befunde bewertet, die keine vollständigen Malignitäts- oder Benignitätskriterien aufwiesen, aber in die eine oder andere Richtung tendierten.

### 2.2.1.3 **Durchführung und Dokumentation der Mammographie**

Die 27 Mammographien wurden in 3 radiologischen Praxen ( $n = 21$ , 77,8%) und in der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. ( $n = 6$ , 22,2%) durchgeführt. Bei 7 Herdbefunden nach brusterhaltender Operation lag präoperativ kein dokumentierter Mammographiebefund vor. Anhand der von den Radiologen erstellten Befundbeurteilung erfolgte die Einteilung der Dignität gemäß *Tabelle 1*.

### 2.2.2 **Statistische Methoden**

Die erhobenen Daten wurden in verschlüsselter Form in einen Personalcomputer mit Betriebssystem "Windows Me" eingegeben und mit dem Statistikprogramm "SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows Version 11" bearbeitet.

Zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit der diagnostischen Methoden wurde die Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert und der Effizienz herangezogen und die Dignitätsvorhersage der diagnostischen

Methode auf Übereinstimmung mit dem histopathologischen Ergebnis überprüft sowohl für die einzelnen Untersuchungsmethoden, als auch für die Kombinationen unter besonderer Differenzierung nach brusterhaltender und ablativer Operation. Bei der Kombination mehrerer Methoden musste durch wenigstens eine diagnostische Methode der Verdacht auf ein Karzinom geäußert werden, um bei histologisch positivem Befund ein richtig positives Ergebnis zu erreichen. Wurde aber bei nur einer Untersuchungsmethode falsch ein Karzinomverdacht ausgesprochen, so war das Ergebnis „falsch positiv“.

Folgende Möglichkeiten ergeben sich:

**a: richtig positiv (rp):** der durch die diagnostische Methode als *maligne* eingeschätzte Befund bestätigt sich histologisch als *bösartig*;

**b: falsch positiv (fp):** der durch die diagnostische Methode als *maligne* eingeschätzte Befund erweist sich histologisch als *gutartig*;

**c: falsch negativ (fn):** der durch die diagnostische Methode als *benigne* eingeschätzte Befund erweist sich histologisch als *bösartig*;

**d: richtig negativ (rn):** der durch die diagnostische Methode als *benigne* eingeschätzte Befund bestätigt sich histologisch als *gutartig*.

		Histologische Diagnose			
		maligne		benigne	
Diagnostische Methode	maligne	<b>a:</b> rp	<b>b:</b> fp	$a + b$	Vorhersage maligne
	benigne	<b>c:</b> fn	<b>d:</b> rn	$c + d$	Vorhersage benigne
		$a + c$	$b + d$	$a + b + c + d$	
		maligne Befunde	benigne Befunde		Gesamtzahl Untersuchte
Sensitivität (%)	$\frac{a}{a+c} \times 100$	Anzahl richtig positiver (rp) dividiert durch Gesamtzahl maligner Befunde $(rp + fn) \times 100$			
Spezifität (%)	$\frac{d}{b+d} \times 100$	Anzahl richtig negativer (rn) dividiert durch Gesamtzahl benigner Befunde $(fp + rn) \times 100$			
Positiver Vorhersagewert (%)	$\frac{a}{a+b} \times 100$	Anzahl richtig positiver (rp) dividiert durch Gesamtzahl positiver Vorhersagen $(rp + fp) \times 100$			
Negativer Vorhersagewert (%)	$\frac{d}{c+d} \times 100$	Anzahl richtig negativer (rn) dividiert durch Gesamtzahl negativer Vorhersagen $(rn + fn) \times 100$			
Effizienz (%)	$\frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100$	Gesamtzahl richtig vorhergesagter (rp + rn) dividiert durch Gesamtzahl der Untersuchungsergebnisse $(rp + fp + fn + rn) \times 100$			

**Tabelle 2:** Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert und Effizienz.

Unter Effizienz versteht man die Anzahl der richtigen Resultate an der Gesamtzahl aller Resultate. Sie entspricht der diagnostischen Aussagekraft einer Methode. Mit der Sensitivität werden die richtig erkannten Kranken (Patientinnen mit einem histologisch gesicherten Mammakarzinomrezidiv) erfasst, während die Spezifität Ausdruck der richtig erkannten Gesunden (Patientinnen mit einem histologisch gesicherten gutartigen Herdbefund nach

Therapie eines Mammakarzinoms) ist. Durch Berechnung des negativen und positiven Vorhersagewertes lässt sich eine Aussage treffen, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Methode einen bösartigen Befund vorhersagen bzw. ausschließen kann.

Desweiteren wurden für jede sonomorphologische Merkmalsgruppe (1/1 bis 7/4) Vierfeldertafeln aufgestellt und die Effizienz der Ultraschalluntersuchung mit dem Anteil an bösartigen Tumoren bei malignitätsverdächtigen Merkmalen, beziehungsweise mit dem Anteil von gutartigen Läsionen bei bekannten Benignitätskriterien verglichen.

### Risikoschätzung

Es werden die sonographischen Merkmale, die signifikante Unterschiede ihrer relativen Häufigkeit bei Malignomen im Vergleich zu gutartigen Mammabefunden aufweisen, in ihrem Risiko eingeschätzt, mit einem bösartigen Befund in Zusammenhang zu stehen. Die Bestimmung der Odds-Ratio (OR) ist die dafür übliche Methode [139]. Dabei wird die Merkmalsquote der Erkrankten mit einem malignen Befund mit der Merkmalsquote bei Untersuchten mit einem benignen Befund anhand der Vierfeldertafel ins Verhältnis gesetzt.

Folgende Möglichkeiten ergeben sich für das Vorliegen eines Merkmals in Zusammenhang mit histologisch diagnostizierter Dignität des Befundes:

- a:** maligner Befund bei Patientin mit Merkmal (mamm);
- b:** benigner Befund bei Patientin mit Merkmal (bemm);
- c:** maligner Befund bei Patientin ohne Merkmal (maom);
- d:** benigner Befund bei Patientin ohne Merkmale (beom).

		Histologische Diagnose		
		Maligne	Benigne	
Merkmal vorhanden	Ja	a: mamm	b: bemm	a+b ∑ Merkmalsträger
	Nein	c: maom	d: beom	c+d ∑ ohne Merkmal
		a+c	b+d	a+b+c+d
		∑ maligne Befunde	∑ benigne Befunde	Gesamtzahl Untersuchte

**Tabelle 3:** Vierfeldertafel Risikoschätzung

Die OR errechnet sich nach folgender Formel:  $a/c$  dividiert  $b/d$ ; die Anzahl maligner Befunde bei Merkmalsträgern im Verhältnis zur Anzahl maligner Befunde, die das betreffende Merkmal nicht aufweisen wird dividiert durch das Verhältnis der Anzahl der Merkmalsträger zu der der Nicht-Merkmalsträger mit benignem Befund; der sich ergebende Betrag des Chancenverhältnisses kann zwischen  $0-1-\infty$  liegen. Eine OR unter 1 bedeutet eine Risikoverminderung. Das bedeutet, dass das untersuchte Merkmal eher für das Vorliegen eines gutartigen Herdbefundes spricht. Bei einem Chancenverhältnis nahe 1 ist von keinem Effekt auf das Vorhandensein eines Karzinoms auszugehen. Ab einer OR von 2,6 kann von einer Risikoerhöhung hinsichtlich des Vorliegens eines bösartigen Befundes ausgegangen werden.

Risiko (OR)	
≤ 0,3	Deutliche Risikoverminderung
0,4–0,8	Risikoverminderung
0,9–1,1	Kein Effekt
1,2–2,5	Risiko erhöht
≥ 2,6	Risiko deutlich erhöht

*Tabelle 4: Risikokategorien*

Für das Chancenverhältnis wird das 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Innerhalb der beiden berechneten Grenzen des Intervalls wird die OR bei wiederholter, berechtigter Anwendung liegen [139].

Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen werden mit „Chi-Quadrat-Test“ nach Pearson geprüft. Als signifikant galten Ergebnisse, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht überschritten wurde ( $p < 0,05$ ).

### 2.3 Methodenkritik

Für eine richtige Wertung der Befunde und deren Einstufung in die Kategorien der *Tabelle 1* ist eine exakte schriftliche Dokumentation durch den Untersucher unerlässlich. Sieben Untersucher in der Sonographie mit unterschiedlichen apparativen Voraussetzungen innerhalb der retrospektiven Analyse über 12 Jahre sowie eine unterschiedliche Befunddokumentation erschwerte in einzelnen Fällen die Zuordnung der sonographischen Befunde in die Kategorien der *Tabelle 1*.

Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang auch die subjektive Beurteilung der sonographischen Dignitätsmerkmale der einzelnen Untersucher und die teilweise unvollständige Untersuchung und Dokumentation aller verfügbaren sonographischen Merkmale. Eine entsprechende Nachbefundung war nur in Einzelfällen möglich, da nicht immer eine Bilddokumentation vorlag.

Durch eine in der Regel der Sonographie vorausgehende Inspektion und Palpation sowie der Kenntnis des Mammographiebefundes in 21 Fällen war die Objektivität des sonographischen Untersuchers nicht in jedem Fall gegeben.

Die exakte statistische Auswertung der lokoregionären Rezidive bezüglich pTNM-Stadien, Grading, Histologie, Menopausestatus und adjuvante Therapien der Primärkarzinome war aufgrund teilweise fehlender Dokumentation nicht möglich.

Für die Kombination aller drei Untersuchungsverfahren nach brusterhaltender Therapie (Kap. 3.2.1.2.4) sowie für die Kombination Palpation/Inspektion und Sonographie nach ablativen Operationsmaßnahmen (Kap. 3.2.2.2.1) konnte in der Vierfelderkontingenztafel keine Spezifität und kein negativer Vorhersagewert berechnet werden, da gemäß den Einschlußkriterien zur Aufnahme eines Herdbefundes in diese Untersuchung immer mindestens eine Untersuchungsmethode einen malignitätsverdächtigen Befund ergeben musste und somit ausschließlich „richtig positive“ oder „falsch positive“ Ergebnisse resultierten.

<b><u>Sonographischer Befund:</u></b>	
<b><u>Parenchymmuster:</u></b>	
<b><i>Sonografischer Herdbefund:</i></b>	
	<i>rechts</i>
	<i>links</i>
<b>1. Lokalisation:</b>	
<b>2. Größe:</b>	
<b>3. Randkontur:</b>	
<b>4. Retrotumoröses Schallverhalten:</b>	
<b>5. Echostruktur:</b>	
<b>6. Echodensität:</b>	
<b>7. Kompression (Form):</b>	
<b>8. Kompression (Struktur):</b>	
<b><u>Infiltration:</u></b>	
<b><u>Lymphknotenstatus:</u></b>	
<b><u>Sonografische Diagnose:</u></b>	
<input type="checkbox"/> unauffällig <input type="checkbox"/> kein Anhalt für Malignom <input type="checkbox"/> Malignom-Verdacht <input type="checkbox"/> unklar	

Abbildung 1: Dokumentationsbogen I Mammasonographie

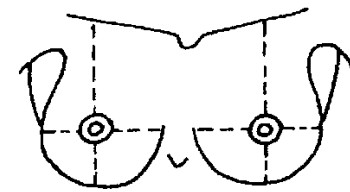
Betrifft Ihre Patientin:						Absender:																																					
AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	KNAPP-SCHAFF																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">Name</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsdatum</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsort</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Vorname</td> <td style="width: 40%;">(Vorname)</td> <td style="width: 50%;">(Geb. Ort)</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsdatum</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsort</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Vorname</td> <td style="width: 40%;">(Vorname)</td> <td style="width: 50%;">(Geb. Ort)</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsdatum</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsort</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Vorname</td> <td style="width: 40%;">(Vorname)</td> <td style="width: 50%;">(Geb. Ort)</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsdatum</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">Geburtsort</td> <td colspan="2"></td> </tr> </table>						Name			Geburtsdatum			Geburtsort			Vorname	(Vorname)	(Geb. Ort)	Geburtsdatum			Geburtsort			Vorname	(Vorname)	(Geb. Ort)	Geburtsdatum			Geburtsort			Vorname	(Vorname)	(Geb. Ort)	Geburtsdatum			Geburtsort			Ernst Moritz Arndt Universität Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Ultraschallsprechstunde (Mammasonographie) Wolkebeckerstraße 1 17487 Greifswald Tel.: (03834) 86 Datum: Einweisender Arzt: Einweisungsgrund:	
Name																																											
Geburtsdatum																																											
Geburtsort																																											
Vorname	(Vorname)	(Geb. Ort)																																									
Geburtsdatum																																											
Geburtsort																																											
Vorname	(Vorname)	(Geb. Ort)																																									
Geburtsdatum																																											
Geburtsort																																											
Vorname	(Vorname)	(Geb. Ort)																																									
Geburtsdatum																																											
Geburtsort																																											
Alter der Patientin:						Wir danken für die freundliche Zuweisung Ihrer Patientin und möchten berichten:																																					
Selbstgeleitete Kollegin / Frau Kollegin!																																											
Beschwerden:		Anamnese		Grav / Para																																							
		FA M-Ca Mutter ja/nein a) doppelt. ja/nein b) Alter bei ED < 40 J. ja/nein M-Ca Verwandte 1. Grades ja/nein a) doppelt. ja/nein b) Alter bei ED < 40 J. ja/nein EA frühere benigne Risikofaktoren ja/nein Histo: ja/nein früheres Mamma-Ca ja/nein Histo: ja/nein Menarche < 12 J. ja/nein		keine Geburt ja/nein 1. Geburt > 30 J. ja/nein gestillt ja/nein Menopause > 55 J. ja/nein Radiatio Thorax ja/nein Kontrazeptiva/Ostrogene ja/nein tägl. Alkoholeinnahme ja/nein Gynäkol. Tumor ja/nein - Endometr.-Ca - Ovarial-Ca - Sonstige																																							
		LP: Menopausenstatus: Hormone:		Medikation: Schilddrüsenmedikation:																																							
Klinischer Befund:		palpabel/non palpabel																																									
Inspektion:		RE Brustgröße klein - mittel - groß Symmetrie Narbe Sekretion Hautsymptom																																									
Palpation:		RE Verdichtung Knoten Tumor Lymphom cm Größe cm		Beschreibung:  U-Datum: Untersucher:																																							
Diagnose:		un auffällig benigne unklar, eher benigne unklar, eher maligne maligne																																									
Sonographie																																											
RE Brust		LI																																									
Randkontur																																											
Echodensität																																											
Echostruktur																																											
retrotumoröses Schallverhalten																																											
Verschieblichkeit																																											
Komprimierbarkeit																																											
Tumorachse																																											
LT-Quotient																																											
Umgebungsarchitektur																																											
DOPPLER																																											
RI																																											
PI																																											
Axilla																																											
Anzahl d. darstellb. LK																																											
verdächtiger LK (n=)																																											
cm Größe cm																																											
Diagnose:		un auffällig benigne unklar, eher benigne unklar, eher maligne maligne		Beschreibung: Parenchymmuster:																																							
				Herdbefund: _____ Uhr, in _____ cm Tiefe, _____ cm von der Mamille Größe: _____ mm x _____ mm x _____ mm																																							
				Foto / Video: Gerät/Schallfrequenz: _____ Video: Foto: _____																																							
				Untersuchungsdatum: _____ Untersucher: _____																																							

Abbildung 2: Dokumentationsbogen II Mammasonographie

Aufnahme-Nr. \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_ Geb.-Datum \_\_\_\_\_


Anschrift \_\_\_\_\_

Kostenträger \_\_\_\_\_ Wahlleistungen \_\_\_\_\_

**ERNST MORITZ ARNDT  
UNIVERSITÄT GREIFSWALD**

**Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe**  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Straube

**KLINIKUM**



**Mamma-Sonographie**

Amb./Stat. \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_

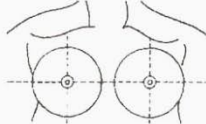
**Einweisungsdiagnose** \_\_\_\_\_

Auswärtiges Khs./Arztpraxis (Adresse) \_\_\_\_\_

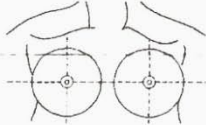
Anfordernder Arzt \_\_\_\_\_

Alter		Med.	
Para		FA	
Grav		EA	

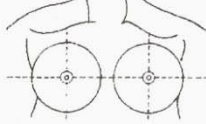
<b>Palpationsbefund</b>	Datum:	Arzt:	
Dignität:			

<b>Mammographie-Befund</b>	Datum:	Arzt:	
Dignität:			

**Sonographischer Befund:**

	
--	---

HERDBEFUND	rechts	links
1. Lokalisation		
2. Größe		
3. Randkontur		
4. Retrotumoröses Schallverhalten		
5. Echostruktur		
6. Echodensität		
7. Kompression (Form)		
8. Kompression (Struktur)		

Sonographische Dignitätsbeurteilung:

unauffällig  
  kein Anhalt für Malignom (benigne)  
  unklar (eher benigne)  
  unklar (eher maligne)  
  maligne

Empfehlung \_\_\_\_\_

Datum, Unterschrift befundener Arzt \_\_\_\_\_

Tel. (0 38 34) 59 52 40
Studenberg 1a

Fax (0 38 34) 59 52 59
17499 Greifswald

**DRUCKHAUS PANZIG**
S 399

Abbildung 3: Dokumentationsbogen III Mammasonographie

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

##### 3.1.1 Auswertung der Primärkarzinome

###### 3.1.1.1 Altersverteilung

Das Patientenkollektiv (n = 83, 100%) wies zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose einen Altersmedian von 55,9 Jahren auf mit einer Streuung zwischen 29 und 85 Jahren. Es handelt sich um 30 (36,1%) prämenopausale und 51 (61,4%) postmenopausale Patientinnen. Für 2 Patientinnen (2,4%) war der Menopausestatus nicht dokumentiert. Die Einteilung in Altersdekaden ergab folgende Verteilung:

Altersdekaden	Anzahl (n=)	Prozent (%)
≤ 29 Jahre	1	1,2
30–39 Jahre	8	9,6
40–49 Jahre	19	22,9
50–59 Jahre	22	26,5
60–69 Jahre	17	20,5
70–79 Jahre	13	15,7
≥ 80 Jahre	3	3,6
<b>Summe</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

*Tabelle 5: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose*

Es gibt 1 Patientin in der Altersgruppe < 29 Jahre (1,2%). 8 Frauen sind zwischen 30 und 39 Jahre alt (9,6%). Bei 19 Frauen liegt das Alter zwischen 40 und 49 Jahren (22,9%). 26,5% der Frauen (n = 22) befinden sich in der Dekade 50 bis 59 Jahre. 20,5% der Frauen (n = 17) sind zum Zeitpunkt der Tumordiagnose zwischen 60–69 Jahre alt, 15,7% finden sich in der Dekade der 70–79jährigen Frauen und 80 Jahre oder älter sind 3 Frauen (3,6%) in unserem Untersuchungskollektiv zum Zeitpunkt Mammakarzinomdiagnose. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass 28 Frauen zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose < 50 Jahre alt waren. In der Gruppe der Frauen ≥ 50 Jahre befinden sich 55 Patientinnen.

###### 3.1.1.2 Chirurgische Therapie und Differenzierung der Primärtumoroperationsverfahren

31 (37,3%) der Patientinnen wurden brusterhaltend operiert. Bei 52 (62,7%) der Patientinnen wurde eine ablative Operationsmaßnahme durchgeführt. Eine weitere Differenzierung der Operationsverfahren zeigt *Tabelle 6*. Die brusterhaltenden Operationen konnten, falls so differenziert benannt in der Dokumentation, zusätzlich in Segmentresektion (n = 3, 3,6%), Quadrantektomie (n = 4, 4,8%) und Tumorexstirpation (n = 15, 18,1%) unterteilt werden. Bei 9 Patientinnen (10,8%) wurde das brusterhaltende Operationsverfahren nicht differenziert beschrieben. Bei den ablativen Operationsmethoden erfolgte eine Unterteilung in einfache Mastektomie (n = 40, 48,2%), Mastektomie und Brustaufbau mit einer präpectoralen Prothese (n = 2, 2,4%), Mastektomie und Brustaufbau durch eine myokutane Verschiebelappenplastik

(n = 5, 6,1%), Mastektomie mit kombiniertem Brustaufbau (n = 1, 1,2%) und radikale Mastektomie (n=4, 4,8%).

OP-Verfahren	Anzahl (n=)	Prozent (%)
Tumorexstirpation	15	18,1
Quadrantektomie	4	4,8
Segmentresektion	3	3,6
keine Differenzierung	9	10,8
brusterhaltende Operationen gesamt	31	37,3
einfache Mastektomie	40	48,2
Mastektomie und Brustaufbau mit Prothese präpectoral	2	2,4
Mastektomie und Brustaufbau mit myokutaner Verschiebelappenplastik (TRAM-FLAP/Latissimus-dorsi-Lappenplastik)	5	6,1
Mastektomie und kombinierter Brustaufbau*	1	1,2
Radikale Mastektomie	4	4,8
ablative Operationsmaßnahmen gesamt	52	62,7
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

\* Prothese und myokutane Verschiebelappenplastik (TRAM-FLAP)

**Tabelle 6:** Chirurgische Therapie der Mammakarzinome

Eine axilläre Lymphonodektomie wurde bei 80 Patientinnen (96,4%) durchgeführt. Bei drei Patientinnen (3,6%) mit primär ablativer Operationsmethode wurde keine Axillarevision durchgeführt. Bei zwei der Patientinnen wurde aus Altersgründen (Patientin 79 und 85 Jahre zum Zeitpunkt der Mammakarzinomdiagnose) auf eine Axilladisektion bei klinisch und sonographisch unauffälliger Axilla verzichtet. Eine Patientin entwickelte nach 6 Monaten Lymphknotenmetastasen der Axilla mit notwendiger Revision und die zweite Patientin wurde wegen eines verdächtigen Herdbefundes in der Ablationsnarbe operiert, wobei histologisch ein Fremdkörpergranulom diagnostiziert wurde. Eine dritte 72jährige Patientin wurde auswärtig wegen eines Zweitkarzinoms der kontralateralen Brust primär ablativ ohne Axillarevision operiert. Diese Patientin entwickelte nach 5 Jahren ein regionales Rezidiv mit Lymphknotenmetastasen der nicht revidierten Axilla.

54 (65,1%) der Operationen wurden in der Universitätsfrauenklinik Greifswald durchgeführt. 13 (15,6%) Patientinnen wurden in insgesamt 9 anderen Einrichtungen operiert und von 16 (19,3%) Patientinnen war der primäre Operationsort nicht zu eruieren.

### 3.1.1.3 Histologische Befunde

Histologische Befunde	Operationsverfahren (n=)		Gesamt (n=)	Prozent (%)
	brusterhaltend	ablative		
invasiv duktales Karzinom	25	34	59	71,1
invasiv lobuläres Karzinom	1	3	4	4,8
DCIS	0	3	3	3,6
medulläres Karzinom	1	1	2	2,4
muzinöses Karzinom	1	0	1	1,2
undifferenziertes Karzinom	0	1	1	1,2
invasiv duktal teilweise medulläres Karzinom	0	1	1	1,2
Keine Angabe	3	9	12	14,5
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>52</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

*Tabelle 7: Histologie der Primärkarzinome und Operationsverfahren*

Die Tabelle zeigt die histologischen Befunde der Primärkarzinome getrennt nach brusterhaltender und ablativer Operationsmethode. Für 12 Fälle (14,5%) wurde keine Histologie angegeben. 71,1% der Patientinnen haben ein invasiv duktales Karzinom, von denen 25 brusterhaltend und 34 ablativ operiert wurden. Von 4 invasiv lobulären Karzinomen (4,8%) finden sich 3 in der ablativ und 1 Karzinom in der brusterhaltend therapierten Gruppe. Eine Ablatio mammae wurde bei drei DCIS (3,6%) durchgeführt. Zwei medulläre Karzinome (2,4%) finden sich mit je einem Fall in den beiden Operationsgruppen. Ein muzinöses Karzinom (1,2%) wurde brusterhaltend operiert und jeweils ein undifferenziertes Karzinom (1,2%) und ein invasiv duktales, teilweise medulläres Karzinom wurden ablativ operiert. Bei dem undifferenzierten Karzinom handelte es sich um den histologischen Befund aus dem zusammenfassenden Arztbericht einer auswärtigen Klinik. Da der histologische Befundbericht nicht vorlag, war eine nochmalige retrospektive Bewertung nicht möglich.

### 3.1.1.4 p-TNM-Stadien der Primärkarzinome

#### 3.1.1.4.1 pT-Klassifikation

In der pT-Klassifikation zeigt sich statistisch signifikant ( $p = 0,0026$ ) eine Zunahme der ablativen Operationsmaßnahmen mit steigenden Tumorgrößen bei Vergleich der Tumorstadien pT1a-c versus pT2, pT3 und pT4. Von drei pT1a-Tumoren wurde ein Tumor brusterhaltend und zwei Tumoren ablativ operiert. Die ablativ Operationsmethode der pT1a-Tumoren erfolgte aufgrund des Wunsches der betroffenen Patientinnen. Die vier pT1b Tumoren wurden ausschließlich einer brusterhaltenden Operation zugeführt. Die pT1c-Tumoren ( $n = 17$ ) wurden in 11 Fällen brusterhaltend und in 6 Fällen ablativ operiert. 13 pT2-Tumoren wurden brusterhaltend und 22 pT2-Tumoren ablativ operiert. Von insgesamt sieben pT3-Tumoren findet sich ein Tumor in der brusterhaltend operierten Gruppe und sechs Tumoren in der ablativ behandelten Gruppe. Die sechs pT4-Tumoren wurden ausschließlich ablativ operiert. Von 11 Fällen ist die pT-Klassifikation nicht bekannt.

pT	OP-Verfahren (n=)		Gesamt (n=)	Prozent (%)
	BET	Ablatio		
pT <sub>1a</sub>	1	2	3	3,6
pT <sub>1b</sub>	4	0	4	4,8
pT <sub>1c</sub>	11	6	17	20,5
pT <sub>2</sub>	13	22	35	42,2
pT <sub>3</sub>	1	6	7	8,4
pT <sub>4</sub>	0	6	6	7,2
Keine Angabe	1	10	11	13,3
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>51</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

*Tabelle 8: pT-Klassifikation und Operationsverfahren*

### 3.1.1.4.2 Nodalstatus

Nodalstatus	OP-Verfahren (n=)		Gesamt (n=)	Prozent (%)
	BET	Ablatio		
nodalnegativ (N0)	17	16	33	39,8
nodalpositiv (N1 + N2)	12	22	34	40,9
keine Angaben	2	14	16	19,3
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>52</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

*Tabelle 9: Nodalstatus der Primärkarzinome*

Der Nodalstatus konnte für 67 Patientinnen (80,7%) eruiert werden. Von 16 Frauen (19,3 %) ist der Nodalstatus nicht bekannt. 33 Patientinnen waren nodalnegativ (N0), von denen 17 Frauen brusterhaltend und 16 Frauen ablativ operiert wurden. 34 Patientinnen waren nodalpositiv (N1 und N2), von denen 12 brusterhaltend und 22 ablativ operiert wurden.

### 3.1.1.4.3 Fernmetastasen zum Zeitpunkt des Primärtumors

Klassifikation	Anzahl (n=)	Prozent (%)
M0	57	68,7
M1	1	1,2
Mx	25	30,1
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>100</b>

*Tabelle 10: Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose*

Für 57 Patientinnen (68,7%) wurde ein M0-Stadium angegeben. Eine Patientin (1,2%) zeigt zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose eine Fernmetastasierung mit M1-Klassifikation. Bei 25 Frauen (30,1%) wurde keine Aussage zur Fernmetastasierung (Mx) getroffen.

### 3.1.1.5 Adjuvante Chemotherapien

Aufgeführt sind in diesem Abschnitt ausschließlich die postoperativ durchgeführten adjuvanten Therapien. Eine Evaluierung der möglichen präoperativ verabreichten neo-adjuvanten Chemotherapien erfolgte nicht.

	BET (n=)			Ablatio (n=)		
	Therapie		Keine Angabe	Therapie		Keine Angabe
	ja	nein		ja	nein	
Chemotherapie	18	13	0	26	24	2
Radiatio	30	1	0	19	31	2
Tamoxifen	16	14	1	30	18	4
Zoladex	2	28	1	3	46	3
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>			<b>52</b>		

*Tabelle 11: Adjuvante Therapie der Primärkarzinome*

Die brusterhaltend operierten Frauen (n = 31) erhielten in 58% der Fälle (n = 18) eine adjuvante Chemotherapie. 30 Frauen (96,8%) wurden postoperativ bestrahlt. Eine Patientin (3,2%) erhielt keine Bestrahlung. Der Grund für diese Entscheidung war aus der vorliegenden Krankenakte nicht ersichtlich, da das Primärkarzinom der Patientin auswärtig behandelt worden war. 51,6% der Patientinnen (n = 16) erhielten Tamoxifen und zwei Patientinnen (6,4%) erhielten postoperativ Zoladex. Die mit einer ablativen Operationsmethode behandelten Frauen (n = 51) erhielten in 51% der Fälle (n = 26) eine Chemotherapie, in 36,6% der Fälle (n = 19) eine postoperative Radiatio, in 57,8% der Fälle (n = 30) Tamoxifen und in 5,8% der Fälle (n = 3) Zoladex.

Hinsichtlich der postoperativ durchgeführten Chemotherapien kann eine Unterteilung in 5 Protokolle unternommen werden, die aus der *Tabelle 12* hervorgehen.

Chemotherapieprotokolle	Operationsverfahren (n=)	
	BET	Ablatio
CMF	8	11
EC	7	11
CMF+EC	1	2
ET	2	1
MC	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>18</b>	<b>26</b>

*Tabelle 12: Chemotherapieprotokolle nach brusterhaltender und ablativer Therapie*

CMF-Schema: Cyclophosphamid (600mg/m<sup>2</sup>)/Methotrexat (40mg/m<sup>2</sup>)/5-Fluorouracil (600mg/m<sup>2</sup>), Tag 1 i.v., Wiederholung alle 3 Wochen.

EC-Schema: Epirubicin (40–90mg/m<sup>2</sup>)/Cyclophosphamid (600mg/m<sup>2</sup>), Tag 1 i.v., Wiederholung alle 3 Wochen.

ET-Schema: Epirubicin (60mg/m<sup>2</sup>)/Taxol (175mg/m<sup>2</sup>), Tag 1 i.v.,  
Wiederholung alle 3 Wochen;

MC-Schema: Mitoxantron (10–12mg/m<sup>2</sup>)/Cyclophosphamid (600mg/m<sup>2</sup>),  
Tag 1 i.v., Wiederholung alle 3 Wochen

Beim CMF-Schema wurden in der Regel 6 Zyklen verabreicht. Von zwei der Patientinnen in der Ablatiogruppe wurde nach 3 Zyklen CMF die Therapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Eine Patientin in der Ablatiogruppe erhielt 10 Zyklen nach dem CMF-Schema. Die Therapie nach dem EC-Schema wurde für alle genannten Patientinnen in 4 Zyklen verabreicht. Die Kombination aus CMF-und EC-Protokoll beinhaltete in 2 Fällen eine Gabe von jeweils 3 Zyklen CMF und 3 Zyklen EC. Eine Patientin erhielt 4 Zyklen EC und 3 Zyklen CMF. Einer Patientin wurden 6 Zyklen Epirubicin und Taxol und einer weiteren Patientin 2 Zyklen dieser Kombination verabreicht. Die Anzahl der verabreichten Zyklen einer weiteren mit dieser Chemotherapie behandelten Patientin ist nicht bekannt. Eine Patientin erhielt postoperativ 3 Zyklen einer Chemotherapie mit Mitoxantron und Epirubicin.

### 3.1.2 Das lokoregionäre Rezidiv

#### 3.1.2.1 Zeitraum zwischen Karzinomerstdiagnose und erstem lokoregionären Rezidiv

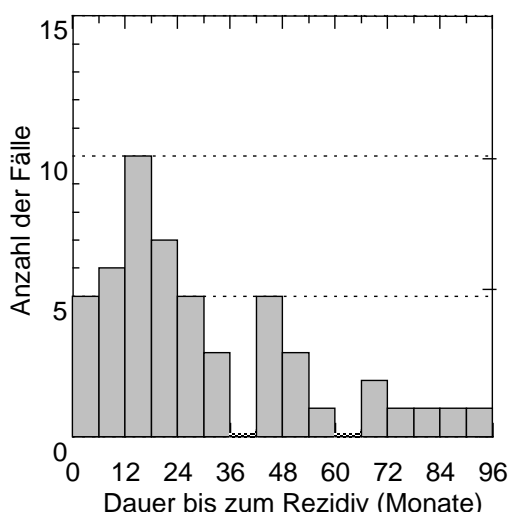


Abbildung 4: Zeitspanne der Rezidiventwicklung

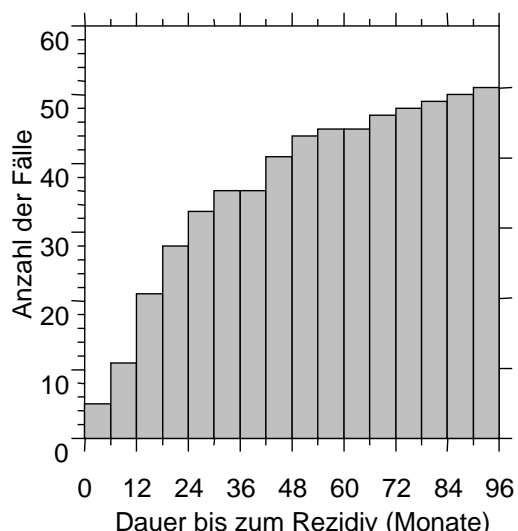


Abbildung 5: Kumulative Rezidivrate

Grundlage der Berechnung ist das Datum der Primärtumoroperation. In die Berechnung der Diagramme wurden die Zeitangaben von 51 Patientinnen mit einem erstmaligen lokoregionären Rezidiv aufgenommen. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug insgesamt 96 Monate (8 Jahre). Aus der *Abbildung 4* ist ersichtlich, dass nach 12 Monaten insgesamt 11 Rezidive, nach 24 Monaten insgesamt 28 Rezidive, nach 36 Monaten insgesamt 36 Rezidive, nach 48 Monaten insgesamt 41 Rezidive, nach 60 Monaten insgesamt 45 Rezidive, nach 72 Monaten insgesamt 48 Rezidive, nach 84 Monaten insgesamt 49 Rezidive und nach 96 Monaten 51 Rezidive diagnostiziert wurden. In der *Abbildung 5* wird diese Auswertung nochmals in der kumulativen Rezidivrate veranschaulicht. Das Diagramm zeigt einen steilen Anstieg der kumulierten Rezidivanzahl bis Monat 54, bedingt durch die Mehrzahl der Rezidive in dieser Zeitspanne, gefolgt von einem flachen Kurvenverlauf bis Monat 96.

In numerischer Beschreibung bedeutet dies, dass bis zum Monat 54 insgesamt 45 Rezidive aufgetreten sind bzw. diagnostiziert wurden gegenüber weiteren 6 Rezidiven im nachfolgenden Beobachtungszeitraum von 42 Monaten.

### 3.1.2.2 Histologisch maligne Befunde und Lokalisation

Von den 60 lokoregionären Rezidiven wurden histopathologisch 51 Rezidive, 8 Lymphknotenmetastasen und in einem Fall eine Lymphangiosis carcinomatosa der Haut im Bereich der Ablationnarbe diagnostiziert. Die mittlere histologische Größe der malignen Befunde beträgt 14,8 mm mit einer Streuung zwischen 5–35 mm. Bezogen auf die Gesamtzahl der Frauen unserer Untersuchungsgruppe (n = 83) wurde in 51 Fällen das erste lokoregionäre Rezidiv diagnostiziert. Die Differenz zur Gesamtzahl der lokoregionären Rezidive ergibt sich durch 9 Mehrfachrezidive bei 6 Patientinnen.

Insgesamt wurden 13 Erst- und 2 Mehrfachrezidive nach brusterhaltender Therapie und 38 Erst- sowie 7 Mehrfachrezidive nach ablativer Therapie diagnostiziert.

OP-Verfahren	Lokalisation (n=)						Gesamt (n=)
	Narbe	Supraklavikulär	Thoraxwand	im Tumorbett	Axilla	andere Lokalisation	
BET	5	-	-	6	2	2	15
Mastektomie	12	1	25	-	7	-	45
<b>Gesamt</b>	<b>17 (28,3%)</b>	<b>1 (1,7%)</b>	<b>25 (41,7)</b>	<b>6 (10%)</b>	<b>9 (15%)</b>	<b>2 (3,3%)</b>	<b>60 (100%)</b>

*Tabelle 13: Lokalisation der lokoregionären Rezidive*

Tabelle 13 gibt die Lokalisation der Rezidive differenziert nach primär brusterhaltendem oder ablativem Operationsvorgehen wieder. Es handelt sich um 15 Rezidive nach BET und 45 Rezidive nach ablativen Operationsverfahren.

Nach brusterhaltender Operation sind 5 Rezidive in der Narbe lokalisiert, 2 Rezidive befinden sich im Bereich der Axilla (1 Lymphknotenmetastase bzw. 1 Narbenrezidiv), 6 Rezidive finden sich im Tumorbett sowie zwei in in einer anderen Lokalisation der Restbrust (1 Rezidiv oberhalb der Mamille und ein Rezidiv an der lateralen Brust/ Thoraxwand). Die Narbenrezidive nach BET können formal auch den Rezidiven im Primärtumorgebiet zugeordnet werden. Somit ergeben sich 11 Rezidive (73,3%), die im primären Tumorgebiet aufgetreten sind. Wird die Rezidivdauer dabei betrachtet, ergibt sich für die Narbenrezidive eine mittlere Zeit von 18,6 Monaten (Streuung 11–28 Monaten) und für die Rezidive, die im Tumorbett lokalisiert sind, eine mittlere Zeit von 44,7 Monaten (Streuung 4–78 Monate) Für beide Lokalisationen zusammen errechnet sich eine mittlerer Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs von 31,6 Monaten mit einer Streuung zwischen 4 und 78 Monaten. Die Rezidive nach BET mit einer Lokalisation außerhalb des primären Tumorgebietes (einschl. axillärer Lokalisation) traten 12–82 Monate nach brusterhaltender Operation auf (durchschnittliche Zeitspanne 37,2 Monate).

Nach ablativer Operationsmethode finden sich 12 Rezidive in der Narbe und ein Lymphknotenrezidiv supraklavikulär. 25 Rezidive (55,6%) werden in der Thoraxwand gefunden und in der Axilla sind 6 Lymphknotenmetastasen und 1 Narbenrezidiv lokalisiert.

Zusammenfassend finden sich am häufigsten Thoraxwandrezidive nach ablativer Operation mit 41,7 % (n = 25) gegenüber 31,6 % Narbenrezidiven (n = 19) sowie 7 axilläre Lymphknotenmetastasen (11,7%), 6 Rezidive im primären Tumorbett (10%) sowie 2 Rezidive (3,3%) nach brusterhaltender Operation in einer anderen Lokalisation als dem primären Tumorgebiet.

### 3.1.2.3 Operationsverfahren der lokoregionären Rezidive

Operationsverfahren	BET (n=)	Ablatio (n=)	Gesamt (n=)	Prozent (%)
Diagnostische Extirpation	8	35	43	71,6
Ablatio mammae	5	3*	8	13,3
Ablatio mit prothetischer Rekonstruktion		1*	1	1,7
Axillarevision		1	1	1,7
subcutane Mastektomie	1		1	1,7
„Restmastektomie“*		2*	2	3,3
Hautspindelexzision		1	1	1,7
Ablatio und ALNE	1	1*	2	3,3
Thoraxwandresektion mit TRAM-Lappen-Rekonstruktion		1	1	1,7
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

\* Nach einfacher Mastektomie

*Tabelle 14: Operationsverfahren bei lokoregionärem Rezidive*

Die häufigste Operationsmethode der Herdbefunde, die histopathologisch ein Rezidiv ergaben, ist die diagnostische Extirpation in 42 Fällen (71,6%), wobei ein Hauptteil dieser Operationen nach primär ablativer Operation erfolgte (n = 35). Nach konservativer Therapie wurde in 8 Fällen das Rezidiv durch eine Tumorexstirpation entfernt. Eine sekundäre Ablatio erfolgte in 8 Fällen (13,3%) sowie 2 sekundäre ablative Operationen mit axillärer Lymphonodektomie (3,3%) und 2 „Restmastektomien“ (3,3%) Weiterhin zu verzeichnen sind jeweils eine sekundäre Ablatio und Brustaufbau mittels Protheseneinlage, eine Thoraxwandresektion und TRAM-Lappen-Rekonstruktion, eine subcutane Mastektomie, eine Axillarevision sowie die Excision einer Hautspindel (jeweils 1,7%).

### 3.1.2.4 Das lokoregionäre Rezidiv in Abhängigkeit von der p-TNM-Klassifikation und Grading des Primärtumors

#### 3.1.2.4.1 Primärtumorgrösse

Tumorstadien	Anzahl (n=)	Rezidive (n=)	Prozent (%)	BET (n=)		Mastektomie (n=)	
				Anzahl	Rezidive	Anzahl	Rezidive
pT1	24	12	50	16	7	8	5
pT2	35	18	51,4	13	4	22	14
pT3	7	6	85,7	1	1	6	5
pT4	6	5	83,3	0	0	6	5
keine Angabe	11	10	/	1	1	10	9
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>51</b>	<b>/</b>	<b>31</b>	<b>13</b>	<b>52</b>	<b>38</b>

*Tabelle 15: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf die Primärtumorgröße*

Die Rezidivhäufigkeit der pT1-Karzinome beträgt 50% gegenüber einer Rezidivhäufigkeit von 51,4% für Karzinome in der pT2-Klassifikation. Bezogen auf die Gesamtzahl der pT3-Tumoren (n = 7) trat in 85,7% (n = 6) ein LR auf und bezogen auf die Gesamtzahl der pT4-Tumore (n = 6) entwickelten 83,3 % der Patientinnen (n = 5) ein LR. 10 LR können in Bezug auf den Primärtumor nicht ausgewertet werden, da keine Angaben zur pT-Klassifikation gemacht wurde. Im Chi-Quadrat-Test ermittelt sich für den Vergleich der Rezidivanzahl bezogen auf die pT-Größen pT1 und pT2, pT2 und pT3 sowie pT3 und pT4 kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,09$  bis  $> 1$ ). Im Vergleich der Rezidivhäufigkeit in der pT1- und pT2-Gruppe gegenüber der pT3- und pT4-Gruppe errechnet sich ein  $p = 0,029$  und damit ein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ist das Lokalrezidiv in unserem Untersuchungskollektiv mit Primärtumoren der Größe pT3 und pT4 statistisch signifikant häufiger als in der Gruppe mit Primärtumorgrößen pT1 und pT2.

#### 3.1.2.4.2 Nodalstatus

Primärtumor	Anzahl (n=)	Rezidive (n=)	Häufigkeit (%)
nodalnegativ	33	15	45,4%
nodalpositiv	34	22	64,7%
Keine Angabe	16	14	87,5%
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>51</b>	<b>61,4%</b>

*Tabelle 16: Nodalstatus und Häufigkeit lokoregionärer Rezidive*

Von 33 nodalnegativen Primärtumoren trat in 45,4% (n = 15) ein LR auf. Die nodalpositive Patientengruppe mit einer Gesamtzahl von 34 entwickelte in 64,7% (n = 22) ein LR. Im Falle

von 14 LR war aufgrund fehlender Angabe keine Relation zum Nodalstatus zu erhalten. Der statistische Vergleich zwischen den Nodalstadien und der Rezidivhäufigkeit ermittelt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,1$ ).

### 3.1.2.4.3 Grading

	Primärtumore (n=)	Rezidive nach BET (n=)	Rezidive nach Mastektomie (n=)	Häufigkeit (%)
G1-2	38	8	12	52,6%
G2-3	22	1	11	54,5%
Keine Angabe	23	4	15	/
<b>Gesamt</b>	<b>83</b>	<b>13</b>	<b>38</b>	<b>/</b>

*Table 17: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf das histopathologische Grading*

Von 38 Primärtumoren mit einem histologischen Grading G1-2 entwickelten insgesamt 20 (52,6%) ein lokoregionäres Rezidiv. 12 Rezidive (54,5%) traten von 22 Primärtumoren mit einem histologischen Grading G2-3 auf. Keine Aussagen waren für 23 Primärtumore zu treffen. Die Signifikanzprüfung ermittelt mit einem  $p > 1$  keinen Unterschied in der Häufigkeitsverteilung bezogen auf unser Patientenkollektiv.

### 3.1.2.4.4 Lokoregionäres Rezidiv und Rezeptorstatus

	Estrogenrezeptor		Progesteronrezeptor	
	Anzahl (n=) und Häufigkeit (%)	Rezidive (n=) und Verhältnis (%)	Anzahl (n=) und Häufigkeit (%)	Rezidive (n=) und Verhältnis (%)
positiv	26/31,3	15/57,6	22/26,5	10/45,4
negativ	28/33,8	17/60,7	32/38,6	22/68,8
keine Angaben	29/34,9	19/65,5	29/34,9	19/65,5
<b>Gesamt</b>	<b>83/100</b>	<b>51</b>	<b>83/100</b>	<b>51</b>

*Table 18: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf den Rezeptorstatus*

Die Primärkarzinome mit positivem Estrogenrezeptor haben eine Rezidivhäufigkeit von 57,6% gegenüber einer Rezidivhäufigkeit von 60,7% für estrogenegative Primärkarzinome. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p > 1$ ). Die Primärkarzinome mit positivem Progesteronrezeptor haben eine Rezidivhäufigkeit von 45,4% gegenüber einer Rezidivhäufigkeit von 68,8% für progesteronnegative Primärkarzinome. Der Unterschied in der Häufigkeitsverteilung ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,4$ ).

### 3.1.2.4.5 Fernmetastasierung

Zum Zeitpunkt der Diagnose der Lokalrezidive wiesen 10 Patientinnen (19,6%) gleichzeitig eine Fernmetastasierung auf. 2 Patientinnen (5,8%) mit einem benignen Herdbefund zeigten zum Zeitpunkt der diagnostischen Operation ebenfalls eine Fernmetastasierung.

### 3.1.2.4.6.1 Lokoregionäres Rezidiv und adjuvante Therapie nach BET

	Gesamtzahl der Therapien (n=)	Anzahl Rezidive (n=)	Gesamtzahl ohne Therapie (n=)	Anzahl Rezidive (n=)
CHT	18 (58,0%)	5 (27,8%)	13 (42%)	8 (61,5%)
Tamoxifen	16 (51,6%)	7 (43,8%)	14 (45,2%)	6 (42,8%)
Radiatio	30 (96,8)	12 (40%)	1 (3,2%)	1 (100%)

*Tabelle 19: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf die adjuvante Therapie nach BET*

Von 18 chemotherapierten Patientinnen nach brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms entwickelten 27,8% ein LR. Dagegen zeigte sich in der Gruppe der Patientinnen, die keine CHT erhalten hatten ein lokoregionäres Rezidiv in 61,5%. In der Tamoxifengruppe entwickelten die behandelten Patientinnen in 43,8% ein LR ähnlich wie in der Gruppe, die kein Tamoxifen erhalten hatten (42,8%). Von 30 Frauen, die nach BET bestrahlt wurden entwickelten 40% ein LR sowie eine Patientin, die keine Radiatio erhalten hatte. Die Unterschiede für die einzelnen Vergleichsgruppen sind im Chi-Quadrat-Test nach Pearson statistisch nicht signifikant ( $p = 0,25$  bis  $> 1$ )

### 3.1.2.4.6.2 Lokoregionäres Rezidiv und adjuvante Therapie nach Mastektomie

	Gesamtzahl der Therapien (n=)	Anzahl Rezidive (n=)	Gesamtzahl ohne Therapie (n=)	Anzahl Rezidive (n=)
CHT	26 (50%)	19 (73,1%)	24 (46,2%)	17 (70,8%)
Tamoxifen	30 (57,8%)	24 (80%)	18 (34,6%)	11 (61,1%)
Radiatio	19 (36,6%)	10 (52,6%)	31 (59,6%)	26 (83,9%)

*Tabelle 20: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf die adjuvante Therapie nach Mastektomie*

Die Patientinnen, die nach ablativer Therapie eines Mammakarzinoms chemotherapiert wurden, entwickelten in 73,1 % ein LR. Auch in der Gruppe der Patientinnen ohne Chemotherapie lag die Rezidivrate bei 70,8%. Die mit Tamoxifen behandelten Patientinnen zeigten ein LR in 80% und in der Gruppe ohne Tamoxifen entwickelten 61,1% ein lokoregionäres Rezidiv. Die ablativ operierten Frauen mit Bestrahlung zeigten in 52,6% ein LR. Dagegen entwickelten die nicht bestrahlten Patientinnen in 83,9% ein lokoregionäres Rezidiv. Bei statistischen Vergleich der bestrahlten gegenüber den nicht bestrahlten Patientinnen ergibt sich ein  $p = 0,017$ . Somit trat bei unserem Patientenkollektiv bei den nicht bestrahlten Patientinnen nach Mastektomie ein Lokalrezidiv statistisch signifikant häufiger auf. Die statistische Prüfung der adjuvanten Chemo-oder Tamoxifentherapien ergab keinen signifikanten Unterschied mit einem  $p = 0,16$  für die Tamoxifengruppe bzw. einem  $p > 1$  für die Chemotherapiegruppe.

### 3.1.3 Histologisch benigne Befunde

#### 3.1.3.1 Histologie

Histologische Befunde	Anzahl (n=)
Narbe	13
Fremdkörpergranulom	5
Fremdkörpergranulom und Narbe	6
Narbe und duktale Hyperplasie	2
unauffälliger Lymphknoten	2
Mastopathia fibrosa	3
Entzündliche Entitäten	3
<b>Gesamt</b>	<b>34</b>

*Tabelle 21: Benigne Herdbefunde, histopathologische Ergebnisse*

Von den 34 benignen Herdbefunden nach operativer Therapie eines Mammakarzinoms zeigt die *Tabelle 21* die Differenzierung der einzelnen histologischen Befunde. Es findet sich am häufigsten eine Narbe (n = 13), gefolgt von der Kombination Narbe und Fremdkörpergranulom (n = 6). Ein Fremdkörpergranulom allein findet sich in 5 Fällen. Eine Mastopathia fibrosa wurde in 3 Fällen diagnostiziert. Zu den entzündlichen Herdbefunden (n = 3) gehören eine Mastitis nonpuerperalis sowie chronisch resorptive Entzündungen. Es finden sich weiterhin unauffällige Lymphknoten sowie eine Narbe mit duktaler Hyperplasie in jeweils 2 Fällen. Die histologisch gemessenen Größenangaben bewegen sich zwischen 1–40 mm mit einem Mittelwert von 14,5 mm.

#### 3.1.3.2 Lokalisation

	Narbe (n=)	Thoraxwand (n=)	im Tumorbett (n=)	Axilla (n=)	Gesamt (n=)
BET	8	-	8	3	19 (55,9%)
Ablatio	11	2	-	2	15 (44,1%)
<b>Gesamt</b>	<b>19 (55,9%)</b>	<b>2 (5,9%)</b>	<b>8 (23,5%)</b>	<b>5 (14,7%)</b>	<b>34 (100%)</b>

*Tabelle 22: Benigne Herdbefunde, Lokalisation*

Am häufigsten sind die benignen Befunde mit 55,9% in der Narbe lokalisiert (n = 19), von denen sich 8 nach BET und 11 nach ablativer Operation finden. Im primären Operationsgebiet (Tumorbett) finden sich 23,5% der benignen Befunde nach BET. Insgesamt 5 benigne Befunde (14,7%) sind in der Axilla lokalisiert, wobei 3 nach brusterhaltender Operation und 2 nach ablativer Operation auftraten. Es handelt sich um 2 unauffällige axilläre Lymphknoten nach brusterhaltender Therapie und 3 weitere unauffällige Narbenbefunde nach axillärer Lymphonodektomie. In der Thoraxwand finden sich 2 benigne Herdbefunde (5,9%) ausschließlich nach ablativer Operation.

### 3.1.3.3 Operationsverfahren

Das häufigste Operationsverfahren der benignen Herdbefunde ist die diagnostische Exstirpation (n = 31). Nach brusterhaltender Primärtherapie erfolgte jeweils eine ablativ Operation und eine Quadrantektomie eines benignen Herdbefundes sowie eine Reablatio nach primär ablativer Operationsmethode.

Sek. Operationsverfahren	Primäres Operationsverfahren (n=)		Gesamt (n=)	Prozent (%)
	BET	ablativ		
DE	17	14	31	91
Ablatio	1	-	1	3
Quadrantektomie	1	-	1	3
Reablatio	-	1*	1	3
<b>Gesamt</b>	<b>19</b>	<b>15</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

\*nach einfacher Mastektomie

*Tabelle 23: Benigne Herdbefunde, Operationsverfahren*

## 3.2 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Inspektion/Palpation, Mammographie und Sonographie

### 3.2.1.1 Wertigkeit der Einzeluntersuchungsverfahren nach brusterhaltender Therapie

#### 3.2.1.1.1 Inspektion/Palpation

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Palpation	maligner Befund	8 (72,7%)	12 (75%)	20 (74,1%)
	benigner Befund	3 (27,3%)	4 (25%)	7 (25,9%)
<b>Gesamt</b>		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>

*Tabelle 24: Vierfeldertafel für palpatorische Befunde nach BET (n = 27)*

Sensitivität: 72,7%

Spezifität: 25%

Positiver Vorhersagewert: 40%

Negativer Vorhersagewert: 57,1%

Effizienz: 44,4%

Von 11 histologisch gesicherten Karzinomen aus 27 Herdbefunden nach BET wurden durch Inspektion/Palpation präoperativ 8 (72,7%) richtig als maligne vorhergesagt. In 3 Fällen (27,3%) ergab sich trotz Vermutung eines gutartigen Befundes histologisch ein Karzinom. Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 72,7%.

Bei 12 benignen Befunden (75%) und palpatorischem Malignitätsverdacht sowie 4 (25%)

richtig vorhergesagten histologisch benignen Befunden resultiert eine Spezifität von 25%. Die Effizienz der Inspektion/Palpation als Einzeluntersuchung nach brusterhaltender Operation beträgt 44,4%.

Bei den 3 Rezidiven, die durch die Palpation nicht diagnostiziert wurden, handelt es sich um ein histologisch 10 mm großes Rezidiv mit Lokalisation in der Narbenregion mit Nachweis einer malignitätsverdächtigen Verschattung in der Mammographie sowie einem malignitätsverdächtigen Herdbefund in der Sonographie. Die Palpation ergab einen unauffälligen Befund. Ein weiteres palpatorisch unauffällig eingestuftes Narbenrezidiv mit einer histologischen Größe von 12 mm zeigte mammographisch ringförmige Verkalkungen. Diese wurden aber keinem sicheren Herdbefund zugeordnet. Sonographisch fand sich ein malignitätsverdächtiger Herdbefund. Ein histologisch 25 mm großes Rezidiv in der Restbrust mit palpatorisch und mammographisch benigne gewertetem Befund wurde aufgrund eines malignitätsverdächtigen sonographischen Herdbefundes operiert. Von den drei falsch negativ gewerteten Befunden sind zwei Rezidive als palpatorisch okkult einzuordnen.

Die falsch eingestuft 12 benignen Befunde in der Palpation wurden alle entweder durch die Sonographie oder Mammographie präoperativ richtig eingeschätzt.

### 3.2.1.1.2 Mammographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Mammographie	maligner Befund	4 (36,6%)	2 (12,5%)	7 (25,9%)
	benigner Befund	7 (63,6%)	14 (87,5%)	20 (74,1%)
Gesamt		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (87,5%)</b>	<b>27 (74,1%)</b>

*Tabelle 25: Vierfeldertafel für mammographische Befunde nach BET (n = 27)*

Sensitivität: 36,4%

Spezifität: 87,5%

Positiver Vorhersagewert: 71,4%

Negativer Vorhersagewert: 70%

Effizienz: 66,6%

In 27 Mammographiebefunden wurden von 11 histologisch gesicherten malignen Befunden 4 (35,4%) richtig erkannt. 7 maligne Befunde (63,6%) wurden durch die Mammographie nicht erkannt und falsch als benigne Befunde eingestuft. Von 16 histologisch benignen Befunden wurden 14 (87,5%) richtig diagnostiziert. 2 histologisch benigne Befunde (12,5%) wurden mammographisch falsch als maligne eingestuft.

Es errechnet sich eine Sensitivität für die Mammographie nach brusterhaltender Operation von 45,4%. Die Spezifität beträgt 87,5% und die Effizienz der mammographischen Diagnostik 70,4%.

Von den 7 histologisch malignen Befunden, die in der Mammographie als gutartig befundet wurden, handelte es sich um 2 Narbenrezidive nach Quadrantektomie -bzw. in der Tumor-

ektomienarbe, 1 Narbenrezidiv im Bereich der axillären Narbe, 2 Rezidive in der Restbrust außerhalb des Primärtumorquadranten, ein Rezidiv am Brustdrüsenrand und ein axilläres Lymphknotenrezidiv. Ein Narbenrezidiv mit einer histologischen Größe von 25 mm trat 6 Monate nach brusterhaltender Operation auf und zeigte mammographisch bis auf eine flächig-streifige Verdichtung keinen eindeutigen Herdbefund. Palpation und Sonographie äußerten einen Rezidivverdacht. Das zweite Narbenrezidiv mit Lokalisation in der axillären Narbe 12 Monate nach Primärtumoroperation (histologische Größe 20 mm) mit mammographisch unauffälligem Befund war sonographisch ebenfalls unauffällig, wurde palpatorisch aber als maligne eingestuft. Bei dem dritten Narbenrezidiv (34 Monate nach Primärtumoroperation) mit einer histologischen Größe von 12 mm wurden mammographisch ringförmige Verkalkungen beschrieben, diese aber keinem sicheren Herdbefund zugeordnet. Sonographisch fand sich ein malignitätsverdächtiger Herdbefund bei unauffälliger Palpation. Zwei Rezidive nach brusterhaltender Operation, die mammographisch nicht malignitätsverdächtig erschienen, waren in der Restbrust lokalisiert. Ein nonpalpables Rezidiv der Restbrust mit einer histologischen Größe von 11 mm trat 34 Monate nach Primäroperation auf. Die Sonographie äußerte einen Rezidivverdacht. Das zweite Rezidiv der Restbrust (histologische Größe 15 mm/56 Monate nach Primäroperation) zeigte mammographisch keinen sicheren Herdbefund. Es erfolgte aber wegen eines malignitätsverdächtigen Palpationsbefundes die Überweisung zur Sonographie mit Farbdoppler zur besseren Dignitätseinschätzung. Der sonographische Befund wurde als maligne eingestuft. Ein weiteres Rezidiv (25 Monate nach Primäroperation) war am Brustdrüsenrand lokalisiert und zeigte eine histologische Größe von 30 mm. In der Mammographie war kein eindeutiger Herdbefund zu sehen, sonographisch und palpatorisch wurde ein Rezidivverdacht geäußert. Das axilläre Lymphknotenrezidiv wurde sonographisch und palpatorisch erkannt. (histologische Größe 15 mm, 82 Monate nach Primäroperation) Die mammographische Beurteilung konnte keinen spezifischen Herdbefund darstellen. Zusammenfassend ergeben sich für die sieben falsch negativen zwei okkulte mammographische Befunde.

Bei den beiden durch die Mammographie präoperativ als maligne eingeordneten Befunden, die histologisch einen gutartigen Befund ergaben, handelte es sich in einem Fall um Narbengewebe (histologische Größe 5 mm) und im zweiten Fall um eine Mastopathie (keine histologische Größenangabe). Das Narbengewebe wurde sonographisch als solches bewertet, palpatorisch wurde jedoch ein Rezidivverdacht geäußert. Bei der Mastopathie handelte es sich um einen nonpalpablen und sonographisch unauffälligen Befund mit Lokalisation in der Restbrust.

### 3.2.1.1.3 Sonographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Sonographie	maligner Befund	10 (90,9%)	5 (31,2%)	15 (55,6%)
	benigner Befund	1 (9,1%)	11 (68,8%)	12 (44,4%)
Gesamt		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>

*Tabelle 26: Vierfeldertafel für sonographische Befunde nach BET (n = 27)*

Sensitivität: 90,9%  
Spezifität: 68,8%  
Positiver Vorhersagewert: 66,6%  
Negativer Vorhersagewert: 91,6%  
Effizienz: 81,5%

Von 27 Sonographiebefunden nach BET wurden von 11 histologisch malignen Befunden 10 (90,9%) richtig erkannt. Ein maligner Befund (9,1%) wurde falsch als benigner Befund eingestuft. Es errechnet sich hieraus eine Sensitivität von 90,9%.

11 histologisch benigne Befunde (68,8%) wurden durch die Sonographie richtig erkannt. 5 histologisch benigne Befunde (31,2%) wurden sonographisch als malignitätsverdächtig eingestuft. Es ergibt sich hieraus eine Spezifität von 68,8% und die Effizienz der Sonographie beträgt 81,5%.

Ein maligner Befund wurde durch die Sonographie nicht erkannt und als unauffällig eingeordnet. Es handelt sich um ein Narbenrezidiv in der axillären Narbe 12 Monate nach BET (histologische Größe 20 mm) mit mammographisch unauffälligem Befund, wurde aber palpatorisch als maligne eingestuft. Somit handelt es sich um einen falsch negativen okkulten sonographischen Befund.

Von 5 histologisch benignen Herdbefunden, die durch die Sonographie als maligne eingestuft wurden, erfolgte eine richtige präoperative Einordnung durch die Mammographie. Ein benigner Befund mit Lokalisation in der Restbrust ergab das histologische Bild eines entzündlich resorptiven Geschehens (histologische Größe 10 mm, 32 Monate nach Primärtumoroperation). Mammographie und Palpation lieferten unauffällige Befunde. Ein weiterer benigner Befund (Lokalisation Restbrust, histologische Größe 15 mm, 18 Monate nach Primäroperation) wurde palpatorisch als maligne eingestuft, mammographisch wurde kein Herdbefund nachgewiesen. Die Histologie ergab ein Fremdkörpergranulom. In einem weiteren sonographisch sowie palpatorisch malignitätsverdächtigem Befund konnte mammographisch kein Tumorherd lokalisiert werden. Es wurde der Verdacht eines entzündlichen Geschehens geäußert, der in der histologischen Aufarbeitung bestätigt wurde. (histologische Größe 10 mm, Lokalisation im Tumorbett, 11 Monate nach Primäroperation). Ein histologisch unauffälliger Lymphknoten (histologische Größe 10 mm) mit Lokalisation in der vorderen Axillarlinie (11 Monate nach Primäroperation) wurde palpatorisch und sonographisch malignitätsverdächtig eingeordnet. In der Mammographie wurde kein Herdbefund nachgewiesen. Die sonographische Untersuchung eines weiteren benignen Befundes mit Nachweis von Narbengewebe in der Histologie (histologische Größe 20 mm, Lokalisation in der Narbe, 34 Monate nach Primärtumoroperation) ergab einen suspekten sonographischen Herdbefund. Mammographisch und palpatorisch konnte kein eindeutiger Befund zugeordnet werden.

### 3.2.1.2 Wertigkeit der Kombination der Untersuchungsverfahren nach brusterhaltender Therapie

#### 3.2.1.2.1 Kombination von Inspektion/Palpation und Mammographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
<b>Palpation und Mammographie</b>	maligner Befund	9 (81,8%)	15 (93,8%)	24 (88,9%)
	benigner Befund	2 (18,2%)	1 (6,2%)	3 (11,1%)
<b>Gesamt</b>		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>

*Tabelle 27: Vierfeldertafel für palpatorische und mammographische Befunde nach BET (n = 27)*

Sensitivität: 81,8%

Spezifität: 6,2%

Positiver Vorhersagewert: 37,5%

Negativer Vorhersagewert: 33,3%

Effizienz: 37%

In dieser Kombination der Untersuchungsverfahren wurden von 11 histologisch malignen Befunden 9 (81,8%) richtig als bösartig bewertet. Dagegen wurden 2 histologisch maligne Befunde (18,2%) präoperativ als benigne eingestuft. Einer dieser falsch negativen Herdbefunde ist mammographisch wie auch palpatorisch okkult bei unauffälliger Beurteilung zu werten. Die 16 benignen Befunde wurden bei einer Patientin (6,2%) richtig erkannt. 15 histologisch benigne Befunde (93,8%) wurden präoperativ falsch als maligne eingestuft.

Aus der Kombination der Untersuchungsverfahren Inspektion/Palpation und Mammographie nach brusterhaltender Operation errechnet sich eine Sensitivität von 81,8% bei einer Spezifität von 6,2%. Die Effizienz beträgt 37 %.

#### 3.2.1.2.2 Kombination von Inspektion/Palpation und Sonographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
<b>Sonographie und Palpation</b>	maligner Befund	11 (100%)	14 (87,5%)	25 (92,6%)
	benigner Befund	0	2(12,5%)	2 (7,4%)
<b>Gesamt</b>		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>

*Tabelle 28: Vierfeldertafel für palpatorische und sonographische Befunde nach brusterhaltender Therapie (n = 27)*

Sensitivität: 100%

Spezifität: 10,5%

Positiver Vorhersagewert: 44%

Negativer Vorhersagewert: 100%

Effizienz: 48,1%

11 histologisch maligne Befunde (100%) wurden durch die Kombination der diagnostischen Methoden Sonographie und Palpation richtig vorhergesagt. Es gibt keinen malignen Befund, der als benignitätsverdächtig eingestuft wurde. Die 16 benignen Befunde wurden durch die Kombination beider Untersuchungsverfahren bei 2 Patientinnen (12,5%) richtig erkannt. Dagegen wurden 14 benigne Befunde (87,5%) präoperativ als bösartig eingestuft.

Richtig und falsch vorhergesagte histologische Befunde ergeben eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 10,5%. Die Effizienz beträgt 48,1 %.

### 3.2.1.2.3 Kombination von Mammographie und Sonographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
<b>Sonographie und Mammographie</b>	maligner Befund	10 (90,9%)	7 (43,7%)	17 (63%)
	benigner Befund	1 (9,1%)	9 (56,3%)	10 (37%)
<b>Gesamt</b>		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>

*Table 29: Vierfeldertafel für mammographische und sonographische Befunde nach BET (n = 27)*

Sensitivität: 90,9%

Spezifität: 56,3%%

Positiver Vorhersagewert: 59%

Negativer Vorhersagewert: 90%

Effizienz: 70,3%

In der Kombination der Untersuchungsverfahren Sonographie und Mammographie wurden für die brusterhaltend operierten Patientinnen 10 histologisch maligne Befunde (90,9%) richtig erkannt. Ein Befund (9,1%) wurde falsch präoperativ als benigne eingestuft. Von 16 benignen Befunden wurden 9 (56,3%) richtig als benigne eingeordnet und 7 Befunde (43,7%) präoperativ als bösartig eingestuft.

Damit ergibt sich für die Kombination der Untersuchungsverfahren Sonographie und Mammographie nach brusterhaltender Therapie eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 56,2%. Die Effizienz beträgt 70,3%.

### 3.2.1.2.4 Kombination von Inspektion/Palpation, Mammographie und Sonographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
<b>Palpation und Sonographie und Mammographie</b>	maligner Befund	11 (100%)	16 (100%)	27 (100%)
	benigner Befund	0	0	0
<b>Gesamt</b>		<b>11 (100%)</b>	<b>16 (100%)</b>	<b>27 (100%)</b>

*Table 30: Vierfeldertafel für palpatorische, mammographische und sonographische Befunde nach brusterhaltender Operation (n = 27)*

Sensitivität: 100%  
 Spezifität: kein Wert  
 Positiver Vorhersagewert: 41%  
 Negativer Vorhersagewert: kein Wert  
 Effizienz: 41%

In dieser Kombination errechnet sich für die Sensitivität ein Wert von 100 %, da alle 11 histologisch malignen Befunde (100%) richtig präoperativ als bösartig eingestuft wurden. Die 16 benignen Befunde (100%) wurden präoperativ falsch als maligne eingeordnet. Damit errechnet sich eine Effizienz der Kombination der Untersuchungsverfahren von 41%.

7 Herdbefunde nach brusterhaltender Therapie wurden ohne mammographische Beurteilung operiert. Es handelt sich um 4 maligne und 3 benigne Befunde. 1 maligner Befund wurde ausschließlich durch die Palpation beurteilt und richtig präoperativ eingeordnet. Es handelt sich um ein histologisch 5 mm großes Narbenrezidiv. 3 weitere Rezidive wurden palpatorisch und sonographisch richtig vorhergesagt. Es handelt sich um ein histologisch 19 mm großes Rezidiv mit Lokalisation im oberen äußeren Quadranten am Brustdrüsenansatz sowie um zwei weitere Rezidive der Restbrust, wobei ein Rezidiv präoperativ stanziobiotisch gesichert wurde (Größe 12 mm). Die histologische Größe des zweiten Rezidivs der Restbrust ist aus der Dokumentation nicht ersichtlich. Ein benigner Befund mit Lokalisation in der Restbrust wurde palpatorisch als unauffällig eingestuft, sonographisch ergab sich ein Malignitätsverdacht mit entsprechendem Herdbefund. Es erfolgte eine Ablatio. Histologisch wurde eine Mastopathia fibrosa sowie Fibroadenome festgestellt. Ein weiterer benigner Befund in der Narbenregion wurde palpatorisch und sonographisch als maligne eingestuft, histologisch wurde die Diagnose einer Narbe mit duktaler Hyperplasie gestellt. Ein weiterer benigner Befund (histologisch Narbengewebe) der Restbrust wurde aufgrund eines malignitätsverdächtigen sonographischen Befundes bei unauffälligem Palpationsbefund operiert.

### **3.2.1.3 Statistischer Vergleich der Untersuchungsmethoden**

Vergleicht man die Effizienz der einzelnen Untersuchungsmethoden statistisch mit dem Exakten Fisher Test ergibt sich für den Vergleich Palpation und Sonographie mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,012$  ein statistisch signifikanter Unterschied. Der Vergleich Palpation und Mammographie sowie Mammographie und Sonographie ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Signifikanzprüfung für den Vergleich der Kombinationsverfahren in der Dignitätsbeurteilung eines Herdbefundes ergab für den Vergleich der Kombination Palpation/Mammographie und Sonographie/Mammographie mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,014$  sowie für den Vergleich der Kombination Sonographie/Mammographie und Palpation/Sonographie/Mammographie mit einem  $p = 0,018$  einen statistisch signifikanten Unterschied.

### 3.2.1.4 Mammographische Befunde nach brusterhaltender Therapie

Befunde	Rezidive (n=11)	Benigne Befunde (n=16)
schollige Verkalkung		2
ringförmige Verkalkung	1	
rundliche Mikroverkalkung		1
umschriebener Herdbefund	3	1
bandförmige Verdichtung		1
spezifische infiltrative Veränderungen	2	
entzündliche infiltrative Veränderungen		1
kein Herdbefund	5	10

*Table 31: Mammographischer Aspekt für Rezidive und benigne Befunde nach brusterhaltender Therapie*

Der mammographische Aspekt der benignen Befunde zeigt in zwei Fällen schollige Verkalkungen. Ein Befund wurde allerdings als suspekt eingestuft, der durch Palpation und Sonographie nicht bestätigt wurde. Ein Befund mit grobscholligen sowie grobbogigen und girlandenförmigen Verkalkungen wurde mammographisch als benigne bewertet. In der Sonographie fanden sich keine Malignitätskriterien. Der suspekte palpatorische Befund führte in diesem Fall zur operativen Abklärung. Ein Befund weist rundliche Mikroverkalkungen auf und wurde mammographisch und sonographisch als benigne eingeordnet. Auch hier wurde durch die Palpation ein Malignitätsverdacht geäußert und führte zur operativen Abklärung. In einem weiteren mammographisch suspekten Befund führte eine umschriebene Verdichtung mit palpatorisch und sonographisch benignem Befund zur Operation. Ein Befund mit bandförmiger Verdichtung wurde präoperativ durch Mammographie und Sonographie als benigne eingestuft. Die Palpation äußerte einen Malignitätsverdacht. In einem Fall fanden sich diffuse entzündliche Infiltrationen mit entsprechender mammographisch benigner Beurteilung. Auch hier stellte sich sonographisch kein malignitätsverdächtiger Befund dar und die Palpation führte mit einem suspekten Befund zur operativen Abklärung. 10 weitere histologisch benigne Befunde zeigten keinen auffälligen Herdbefund und wurden präoperativ alle durch die Mammographie richtig benigne eingestuft. Die Indikationen zur Operation wurden entweder durch die Sonographie allein in 2 Fällen oder durch die Palpation allein in 5 Fällen oder durch beide Untersuchungsmethoden in 3 weiteren Fällen mit einem Malignitätsverdacht gestellt.

Die mammographische Befundung der Rezidive zeigt in 3 Fällen umschriebene Herdbefunde, die in 2 Fällen präoperativ rezidivverdächtig befundet wurden. Die Sonographie konnte ebenfalls einen malignitätsverdächtigen Herdbefund darstellen, durch die Palpation nur in einem Fall. Ein Narbenrezidiv mit flächig-streifiger Verdichtung ohne eindeutigen Herdbefund in der Mammographie wurde als eher benigne eingestuft. Sonographisch und palpatorisch wurde die Indikation zur Operation wegen des Nachweises eines malignitätsverdächtigen Befundes gestellt. Ein weiteres Narbenrezidiv zeigte im mammographischen Bild ringförmige Mikroverkalkungen, wurden einschließlich der Palpation aber nicht als rezidivverdächtig befundet. Die Sonographie führte schließlich mit einem malignitätsver-

dächtigen Herdbefund zur Abklärung. Zwei weitere Rezidive, die sich mammographisch als massive infiltrative spezifische Veränderungen darstellten, wurden auch sonographisch und palpatorisch rezidivverdächtig bewertet. In weiteren 5 Fällen mit Nachweis eines Rezidives konnte die Mammographie keinen eindeutigen Tumorkernschatten oder malignitätsverdächtige Mikroverkalkungen nachweisen. Dabei handelt es sich in einem Fall um eine axilläre Lymphknotenmetastase, die sonographisch und palpatorisch rezidivverdächtig befundet wurde sowie um 1 Narbenrezidiv in der axillären Narbe, 1 Rezidiv mit Lokalisation am Brustdrüsenrand, die palpatorisch und sonographisch maligne befundet wurden sowie um 2 weitere Rezidive der Restbrust außerhalb des Quadranten des Primärtumors. Davon ein nonpalpables Rezidiv mit sonographischem Herdbefund sowie ein palpatorisch und sonographisch malignitätsverdächtiger Herdbefund. Die Rezidive der Restbrust traten mit einem Zeitintervall von 34 bzw. 56 Monaten nach Primärtumoroperation auf.

### 3.2.2.1 Wertigkeit der Einzeluntersuchungsverfahren nach Mastektomie

#### 3.2.2.1.1 Inspektion/Palpation

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	Benigne	
<b>Palpation</b>	maligner Befund	36 (85,7%)	14 (93,3%)	55 (96,5%)
	benigner Befund	6 (14,3%)	1 (6,7%)	7 (12,3%)
<b>Gesamt</b>		<b>42 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>57 (100%)</b>

*Tabelle 32: Vierfeldertafel für palpatorische Befunde nach Mastektomie (n = 57)*

Sensitivität: 85,7%

Spezifität: 6,7%

Positiver Vorhersagewert: 65,4%

Negativer Vorhersagewert: 14,3%

Effizienz: 64,9%

Von 42 histologisch malignen Befunden wurden durch die Inspektion/Palpation nach ablativer Operation 36 (85,7%) richtig als maligne vorhergesagt. Bei 6 als benigne vermuteten Befunden (14,3%) ergab die Histologie ein Karzinomrezidiv. Hieraus resultiert eine Sensitivität von 85,7%.

Die Spezifität von 6,7% ergibt sich aus nur einem richtig vorhergesagten benignen Befund (6,7%) und 14 histologisch benignen Befunden (93,3%), die palpatorisch als malignitätsverdächtig eingestuft wurden. Die Effizienz der Inspektion/Palpation als Einzeluntersuchung nach ablativer Operation beträgt 64,9%.

Die mittlere histologische Größe für die richtig erkannten Rezidive und Lymphknotenmetastasen beträgt 13,6 mm mit einer Streuung zwischen 5–35 mm.

Von 6 präoperativ falsch negativ eingestuften Befunden waren 5 Befunde nicht palpabel. Es handelt sich bei diesen Befunden um 4 Thoraxwandrezidive mit einer histologischen Größe von 5 bis 23 mm sowie um ein axilläres Lymphknotenrezidiv mit einer histologischen Größe von 5 mm. Von diesen Thoraxwandrezidiven wurde in einem Fall ein Rezidiv mit

präpectoraler Lokalisation unterhalb einer Prothese gefunden. Ein weiteres Thoraxwandrezidiv mit 20 mm Größe in der histologischen Aufarbeitung wurde in der Palpation als benigne eingestuft. Somit handelt es sich um 5 okkulte Rezide in der Palpation und um einen falsch negativen Tastbefund. Alle genannten Rezidive wurden durch die Sonographie erkannt.

14 benigne Befunde wurden durch die Palpation malignitätsverdächtig eingestuft. Davon waren 11 Befunde in der Ablationsnarbe, 2 im Bereich der Narbe nach axillärer Lymphonodektomie und ein Befund in der Thoraxwand außerhalb der Narben lokalisiert. Histologisch wurden in der Mehrzahl Narbengewebe, Fremdkörpergranulome oder die Kombination aus beiden histologischen Entitäten diagnostiziert. In einem Fall wurde histopathologisch die Diagnose einer chronisch resorptiv granulierenden Entzündung gestellt. Die durchschnittliche histologische Größe der falsch positiven Befunde beträgt 19 mm. Durch die Sonographie wurden 7 dieser Befunde richtig negativ gewertet.

3 Herdbefunde nach ablativer Operationsmaßnahme wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen, da sie ausschließlich durch die präoperative palpatorisch-inspektorische malignitätsverdächtige Einstufung operativ abgeklärt wurden. Es handelt sich in einem Fall um eine Lymphangiosis carcinomatosa und um 2 Narbenrezidive.

### 3.2.2.1.2 Sonographie

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Sonographie	maligner Befund	38 (90,5%)	8 (53,3%)	46 (80,7%)
	benigner Befund	4 (9,5%)	7 (46,7%)	11 (19,3%)
Gesamt		42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)

*Tabelle 33: Vierfeldertafel für sonographische Befunde nach Mastektomie (n=57)*

Sensitivität: 90,5%

Spezifität: 46,7%

Positiver Vorhersagewert: 82,6%

Negativer Vorhersagewert: 63,6%

Effizienz: 79%

Für die 57 dokumentierten Befunde nach ablativer Operation wurden von 42 histologisch malignen Befunden 38 (90,5%) richtig als maligne eingeschätzt. Bei 4 als benigne vermuteten Befunden (9,5%) ergab die Histologie ein Karzinomrezidiv. Hieraus errechnet sich eine Sensitivität von 90,5%.

Aus 8 benignen Befunden (53,3%), die falsch als maligne eingestuft wurden und aus 7 richtig erkannten benignen Befunden (46,7%) ergibt sich eine Spezifität von 46,7%. Die Effizienz der Sonographie nach ablativer Operationsmethode beträgt 79%.

Die mittlere histologische Größe für die richtig erkannten Rezidive und Lymphknotenmetastasen beträgt 14,2 mm mit einer Streuung zwischen 5 und 35 mm.

4 falsch negative sonographische Dignitätsvorhersagen fanden sich für 3 Thoraxwandrezidive und 1 Narbenrezidiv, die durch die Palpation richtig eingeordnet wurden. Die

histologischen Größenangaben für diese Befunde liegen zwischen 5 und 15 mm.

6 Narben und Fremdkörpergranulome in der Histologie, ein Befund mit einer Mastopathia fibrosa sowie der Befund einer chronisch resorptiv granulierenden Entzündung wurden sonographisch falsch positiv vorhergesagt. Die mittlere histologische Größe für diese Befunde beträgt 18,5 mm. Von diesen 8 falsch positiven sonographischen Befunden wurde in 1 Fall palpatorisch eine richtige Dignitätsvorhersage getroffen.

### 3.2.2.2 Wertigkeit der Kombination der Untersuchungsverfahren nach Mastektomie

#### 3.2.2.2.1 Sonographie und Inspektion/Palpation

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Sonographie und Palpation	maligner Befund	42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)
	benigner Befund	0	0	0
Gesamt		42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)

*Tabelle 34: Vierfeldertafel für sonographische und palpatorische Befunde nach Mastektomie (n = 57)*

Sensitivität: 100%

Spezifität: kein Wert

Positiver Vorhersagerwert: 73,7%

Negativer Vorhersagerwert: kein Wert

Effizienz: 73,7%

Von 57 dokumentierten Befunden wurden durch die Kombination der Untersuchungsverfahren 42 maligne Befunde (100%) richtig erkannt. 15 benigne Befunde (100%) wurden durch die Kombination der Methoden Palpation und Sonographie präoperativ als bösartig bewertet. Hieraus ergeben sich eine Sensitivität von 100% und eine Effizienz von 73,7%.

Von allen Thoraxwand-, Narben- und Lymphknotenrezidiven nach ablativer Operation wurden in der Kombination Palpation und Sonographie präoperativ die richtige Dignitätsvorhersage getroffen.

Von 15 falsch positiven Dignitätsvorhersagen in der Kombination wurde allein durch die Palpation 7 und durch die Sonographie ausschließlich 1 Befund falsch eingestuft. Bei weiteren 7 Befunden trafen beide Untersuchungsmethoden die falsche Vorhersage.

#### 3.2.2.3. Statistischer Vergleich der Untersuchungsmethoden

Die Signifikanzprüfung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab im Vergleich der Untersuchungsmethoden Palpation und Sonographie in der Dignitätseinschätzung eines Herdbefundes nach Mastektomie keinen statistisch signifikanten Unterschied mit einem  $p = 0,095$ . Der Vergleich der Einzelmethoden mit der Kombination erbrachte in der Signifikanzprüfung ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied mit einem  $p = 0,509$  für den Vergleich Sonographie/Kombination der Methoden und mit einem  $p = 0,310$  für den Vergleich Palpation/Kombination der Methoden.

Für den Vergleich der Kombination Palpation/Sonographie nach brusterhaltendem oder ablativem Operationsverfahren konnte mit einem  $p = 0,0218$  ein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden.

#### **3.2.2.4 Herdbefunde nach Brustrekonstruktion**

Nach ablativer Operation wurde bei 8 Patientinnen im vorliegenden Untersuchungskollektiv eine Brustrekonstruktion vorgenommen. In 2 Fällen wurde eine Prothese präpectoral implantiert. In 5 weiteren Fällen erfolgte eine Rekonstruktion allein durch eine myokutane Verschiebelappenplastik und in 1 Fall ein kombinierter Brustaufbau mittels Prothese und myokutaner Verschiebelappenplastik. Nach Rekonstruktion wurden 2 benigne Befunde sowie 6 Rezidive diagnostiziert.

Ein Fremdkörpergranulom mit einer histologischen Größe von 30 mm wurde in der Narbenregion nach Latissimus-dorsi-Lappenplastik diagnostiziert. Sonographisch wurde ein Herdbefund mit benigner Einstufung nachgewiesen. Palpatorisch wurde ein Malignitätsverdacht geäußert. Ein Herdbefund oberhalb einer TRAM-Lappenplastik im inneren oberen Quadranten ergab histologisch eine chronisch resorptiv granulierende Entzündung. Sonographisch, palpatorisch und mammographisch wurde eine maligne Dignitätseinschätzung getroffen.

Ein histologisch 23 mm großes Rezidiv wurde bei einer Patientin nach Rekonstruktion mittels einer präpectoralen Prothese im MRT sowie in der Sonographie diagnostiziert. Das Rezidiv befand sich unterhalb der Prothese präpectoral und konnte nicht palpirt werden. Bei einem weiteren Rezidiv nach prothetischer Rekonstruktion handelt es sich um eine axilläre Lymphknotenmetastasierung, die palpatorisch und sonographisch als solche eingeschätzt wurde. Der histologische Befund ergab eine Größe von 35 mm.

Eine weitere Patientin entwickelte ein ausgedehntes Rezidiv eines DCIS nach primärer subkutaner Mastektomie mit Sofortaufbau durch einen Beckerexpander und Latissimus-dorsi Abdeckung. Sonographisch fand sich im oberen äußeren Quadranten unterhalb der Haut ein malignitätsverdächtiger Herdbefund sowie mammographisch diffuser Mikrokalk.

Eine Patientin entwickelte ein palpatorisch sowie sonographisch nachweisbares 10 mm großes Narbenrezidiv nach Mastektomie und Verschiebelappenplastik. Ein sternales 24,5 mm großes Lokalrezidiv wurde bei einer weiteren Patientin mit Rotationslappenplastik nachgewiesen. Der Befund wurde palpatorisch und sonographisch maligne eingestuft. Ein Thoraxwandrezidiv mit Infiltration der Muskulatur nach TRAM-Rotationslappenplastik von 10 mm Größe konnte durch einen sonographischen malignitätsverdächtigen Herdbefund präoperativ lokalisiert werden. Palpatorisch wurde in diesem Bereich eine Verdichtung nachgewiesen, konnte aber von einer bestrahlungsbedingten Hautinduration nicht sicher unterschieden werden.

### 3.3 Ergebnisse Sonographie

#### 3.3.1.1 Diagnostische Wertigkeit der sonographischen Einschätzung für alle Herdbefunde

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Sonographie	maligner Befund	51 (91,1%)	16 (47,1%)	67 (74,4%)
	benigner Befund	5 (8,9%)	18 (52,9%)	23 (25,6%)
Gesamt		<b>56 (100%)</b>	<b>34 (100%)</b>	<b>90 (100%)</b>

*Tabelle 35: Diagnostische Wertigkeit der sonographischen Einschätzung für alle Herdbefunde (n = 90)*

Sensitivität: 91,1%

Spezifität: 52,9%

Positiver Vorhersagewert: 76,1%

Negativer Vorhersagewert: 78,3%

Effizienz: 76,6%

Für die Gesamtzahl sonographischer Befunde im vorliegenden Patientengut konnte mit 51 von 56 malignen Befunden mit einer Sensitivität von 91,1% die richtige maligne Dignitätseinstufung erfolgen. Für 16 falsch positive und 18 richtig negative Befunde ermittelt sich eine Spezifität von 52,9%. Die Effizienz der Sonographie beträgt 76,6%, der positive Vorhersagewert 76,1% und der negative Vorhersagewert 78,3%.

Sonographisch falsch negativ eingeschätzt wurden 2 Narbenrezidive und 3 Thoraxwandrezidive.

Falsch positiv eingestuft wurden sonographisch 9 Narben und/oder Fremdkörpergranulome, 2 Mastopathien, 3 entzündlich resorptive Herdbefunde, 1 unauffälliger Lymphknoten und 1 Narbe mit duktaler Hyperplasie.

#### 3.3.1.2 Diagnostische Wertigkeit der sonographischen Dignitätsvorhersage bei histologischer Tumorgröße $\leq 1\text{cm}$ und $> 1\text{cm}$

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Sonographie	maligner Befund	16 (88,9%)	6 (54,5%)	22 (75,9%)
	benigner Befund	2 (11,1%)	5 (45,5%)	7 (24,1%)
Gesamt		<b>18 (100%)</b>	<b>11 (100%)</b>	<b>29 (100%)</b>

*Tabelle 36: Vierfeldertafel der sonographischen Einschätzung für Herdbefunden  $\leq 1\text{cm}$  (n=29)*

Sensitivität: 88,9%  
 Spezifität: 45,5%  
 Positiver Vorhersagewert: 72,7%  
 Negativer Vorhersagewert: 71,4%  
 Effizienz: 72,4%

Die *Tabelle 36* zeigt, dass von 18 histologisch gesicherten malignen Befunden, die eine histologische Größe  $\leq 1$  cm aufwiesen sonographisch 16 (88,9%) richtig erkannt wurden. 2 maligne Befunde (11,1%) wurden sonographisch falsch als benigne eingestuft. Hieraus errechnet sich eine Sensitivität von 88,9%.

Von 11 benignen Befunden wurden sonographisch 5 (45,5%) richtig erkannt und 6 benigne Befunde (54,5%) wurden falsch als malignitätsverdächtig eingestuft, so dass sich eine Spezifität von 45,5% ergibt. Die Effizienz für die Sonographie nach operativer Therapie eines Mammakarzinoms für histologische Herdbefunde  $\leq 1$  cm beträgt 72,4%.

		Histologischer Befund		Gesamt
		maligne	benigne	
Sonographie	maligner Befund	33 (100%)	10 (47,6%)	43 (79,6%)
	benigner Befund	0	11 (52,4%)	11 (20,4%)
Gesamt		<b>33 (100%)</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>54 (100%)</b>

*Tabelle 37: Vierfeldertafel der sonographischen Einschätzung für Herdbefunde  $> 1$  cm (n=54)*

Sensitivität: 100%  
 Spezifität: 52,4%  
 Positiver Vorhersagewert: 76,7%  
 Negativer Vorhersagewert: 100%  
 Effizienz: 86,3%

Für histologische Herdbefunde, die eine Größe  $> 1$  cm aufweisen wurden alle 33 histologisch malignen Befunde (100%) durch die Sonographie richtig erkannt. Somit ergibt sich eine Sensitivität von 100 %.

Von den 21 histologisch gesicherten benignen Befunden mit einer Größe  $> 1$  cm wurden 11 Befunde (52,4%) durch die Sonographie richtig vorhergesagt. 10 benigne Befunde (47,6%) wurden falsch als maligne eingestuft. Hieraus ergibt sich eine Spezifität von 52,4 % und eine Effizienz für die Sonographie für Herdbefunde  $> 1$  cm von 86,3%.

Vergleicht man die sonographische Aussagefähigkeit für die beiden Größenunterteilungen, ergibt sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,3428$  nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson kein statistisch signifikanter Unterschied.

### 3.3.2 Größenbefunde

#### 3.3.2.1 Sonographische Tumorgöße bei malignen und benignen Befunden

Von 83 sonographischen Befunden ist eine Größenangabe bekannt. Die mittlere Tumorgöße beträgt 13,9 mm, der kleinste Tumor hat sonographisch ein Ausmaß von 4 mm und der größte

Tumor ein Befundausmaß von 36 mm. Bei 51 malignen Tumoren, bei denen sonographisch eine Größenangabe vorliegt beträgt die mittlere Tumorgröße 14,7 mm, der kleinste maligne Tumor hat ein sonographisches Befundausmaß von 4 mm und der größte maligne Tumor weist eine sonographische Größe von 36 mm auf. Bei 32 benignen Tumoren mit sonographischer Größenangabe beträgt der Mittelwert 12,8 mm bei einem kleinsten sonographischen Ausmaß von 4 mm und größten Ausmaß von 29 mm.

Die Größenangaben sind in *Tabelle 38* nebeneinandergestellt noch einmal zu sehen.

Größenangaben	Gesamt (mm)	benigne Befunde (mm)	maligne Befunde (mm)
Anzahl (n=)	83	32	51
Mittelwert	14,1	13,3	14,7
Minimum	4	4	4
Maximum	36	33	36

*Tabelle 38: Sonographische Größenangaben*

### 3.3.2.2 Histologische Tumorgröße bei malignen und benignen Befunden

Bei 80 malignen und benignen Herdbefunden ist eine histologische Tumorgröße bekannt. Die mittlere histologische Tumorgröße beträgt 14,7 mm, der kleinste Tumor hat histologisch ein Ausmaß von 1 mm und der größte Tumor wurde in der histologischen Größenmessung mit 40 mm angegeben.

Bei 52 malignen Tumoren beträgt der Mittelwert für die histologische Größe 14,8 mm, die kleinste Größe hat ein Ausmaß von 5 mm und der größte histologische Tumor ein Ausmaß von 35 mm. Bei 28 benignen Tumoren wurde für die mittlere histologische Tumorgröße ein Wert von 14,5 mm ermittelt. Der kleinste histologisch benigne Befund weist eine Größe von 1 mm auf und der größte benigne Befund eine Größe von 40 mm.

Die Größenangaben sind in *Tabelle 39* nebeneinandergestellt noch einmal zu sehen.

Größenangaben	Gesamt (mm)	benigne Befunde (mm)	maligne Befunde (mm)
Anzahl (n=)	80	28	52
Mittelwert	14,7	14,5	14,8
Minimum	1	1	5
Maximum	40	40	35

*Tabelle 39: Histologische Größenangaben*

### 3.3.2.3 Vergleich der sonographischen mit der postoperativen histologischen Größenangabe

Von 76 malignen und benignen Tumoren konnte eine Größendifferenz zwischen histologischer und sonographischer Größenangabe ermittelt werden. Von 18 Läsionen konnte keine Differenz bestimmt werden, da entweder die sonographische oder die histologische Größen-

angabe fehlte. Von dem größten histologischen Befundausmaß wurde jeweils das größte sonographische Befundausmaß subtrahiert. Eine negative Differenz besagt, dass die Sonographie den Befund größer eingeschätzt hatte als die Histologie. Hat die Sonographie den Befund kleiner eingeschätzt, als die Histologie, kommt eine positive Differenz zustande.

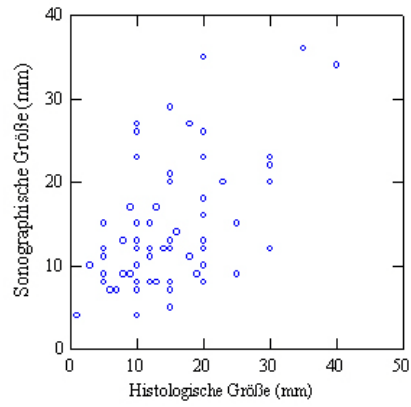
Von 28 auswertbaren benignen Herdbefunden mit vollständiger sonographischer und histologischer Größenangabe wurden sonographisch 12 Herdbefunde (42,9%) überschätzt und 14 Herdbefunde (50%) unterschätzt. Bei 2 Herdbefunden (7,1%) stimmten sonographische und histologische Größenangabe überein. Der Mittelwert der sonographisch größer gemessenen Befunde beträgt 7 mm. Der Mittelwert der sonographisch kleiner gemessenen Herdbefunde beträgt 8,6 mm.

Von 48 auswertbaren malignen Herdbefunden mit vollständiger sonographischer und histologischer Größenangabe wurden sonographisch 20 Herdbefunde (41,6%) überschätzt und 25 Herdbefunde (52,1%) unterschätzt. Von drei Herdbefunden (6,3%) stimmten die sonographisch und histologisch gemessene Größe überein. Der Mittelwert der sonographisch größer gemessenen Befunde beträgt 6 mm und der Mittelwert der sonographisch kleiner gemessenen Befunde beträgt 6,2 mm.

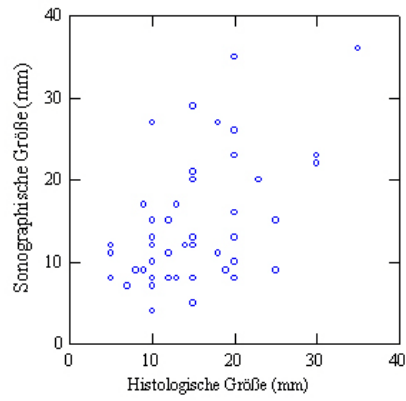
Die größte positive Differenz beträgt 18 mm. Es handelt sich dabei um einen gutartigen Befund nach Ablatio mit Lokalisation in der Axilla. Histologisch wurde durch die Pathologen ein Fremdkörpergranulom mit einem Herdbefund von 30 mm Ausmaß beschrieben. Die sonographische Messung betrug maximal 12 mm.

Die kleinste negative Differenz beträgt 17 mm. Es handelt sich um ein Thoraxwandrezidiv eines invasiv duktales Karzinoms nach Ablatio. Histologisch wurden durch die Pathologen vier Verdichtungsherde bis 10 mm Größe nachgewiesen. Die sonographische Gesamtgröße des Herdbefundes betrug 27 mm.

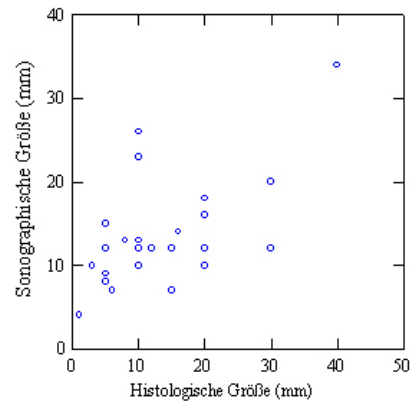
Werden die Größendifferenzen für alle Befunde im Wilcoxon-Test verglichen, ergibt sich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,28$ ). Beide Untersuchungen liefern bezogen auf die Gesamtpopulation der Messwerte gleiche Ergebnisse oder anders ausgedrückt, die sonographischen und histologischen Größenangaben unterscheiden sich nicht signifikant. Wird die Größendifferenz in einem Diagramm abgebildet, auf dem die x-Achse die histologische Größe in mm aufzeigt und die y-Achse die dazugehörige sonographische Größe in mm darstellt, ergeben sich folgende Diagramme (*Abb. 6–8*).



**Abbildung 6:** Histologische und sonographische Größenzuordnung für alle Herdbefunde



**Abbildung 7:** Histologische und sonographische Größenzuordnung für maligne Herdbefunde



**Abbildung 8:** Histologische und sonographische Größenzuordnung für benigne Herdbefunde

### 3.4 Wertigkeit sonomorphologischer Merkmale für die Dignitätsprognose

#### 3.4.1 Risikoabschätzung

##### 3.4.1.1 Randkontur

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
1/1	unscharf gezackt	16	Verdacht Ultraschall	maligne	12	3	15
				benigne		1	1
				Gesamt	12	4	16
1/2	unscharf glatt	11	Verdacht Ultraschall	maligne	5	2	7
				benigne		4	46
				Gesamt	5	6	11
1/3	scharf glatt	5	Verdacht Ultraschall	maligne	1	2	3
				benigne	1	1	2
				Gesamt	2	3	5
1/4	unregel- mäßig	8	Verdacht Ultraschall	maligne	6	2	8
				benigne			
				Gesamt	6	2	8
1/5	glatt	6	Verdacht Ultraschall	maligne	3		3
				benigne	1	2	3
				Gesamt	4	2	6
1/6	unscharf	26	Verdacht Ultraschall	maligne	14	6	20
				benigne		6	6
				Gesamt	14	12	26
1/7	gelappt	4	Verdacht Ultraschall	maligne	3		3
				benigne		1	1
				Gesamt	3	1	4
1/8	scharf	2	Verdacht Ultraschall	maligne	2		2
				benigne			
				Gesamt	2		2
1/9	Keine Aussage	12	Verdacht Ultraschall	maligne	5	1	6
				benigne	3	3	6
				Gesamt	8	4	12
<b>Gesamt</b>		<b>90</b>			<b>56</b>	<b>34</b>	<b>90</b>

*Table 40: Randkonturmerkmale und sonographische Dignitätsvorhersage*

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere-obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
1/1	unscharf gezackt	ja	12	4	-	2,04
		nein	44	30		0,6–6,9
1/2	unscharf glatt	ja	5	6	-	0,205
		nein	51	28		0,06–0,65
1/3	scharf glatt	ja	2	3	-	0,05
		nein	54	31		0,01–0,25
1/4	unregelmäßig	ja	6	2	-	0,28
		nein	50	32		0,09–0,88
1/5	glatt	ja	4	2	-	0,14
		nein	52	32		0,04–0,48
1/6	unscharf	ja	14	12	-	5,3
		nein	42	22		1,13–25,1
1/7	gelappt	ja	3	2	-	0,09
		nein	53	33		0,02–0,35
1/8	scharf	ja	2	4	-	0,05
		nein	54	30		0,01–0,25
1/9	keine Aussage	ja	8	4	-	1,25
		nein	48	30		0,34–5,51

**Tabelle 41:** Randkonturmerkmale und Risikoabschätzung

Die Randkontur der 90 sonographisch untersuchten Herde stellt sich in 16 Fällen als „unscharf, gezackt“, in 11 Fällen als „unscharf, glatt“ und in 5 Fällen als „scharf, glatt“ dar. Bei 8 Befunden sieht der Untersucher eine „unregelmäßige“ und bei 6 Läsionen eine „glatte“ Randkontur. Als „unscharf“ werden 26 Randkonturen bezeichnet. 4 Läsionen werden als „gelappt“ bezeichnet und in 2 Fällen wird die Randkontur als „scharf“ beschrieben. Von 12 Läsionen wird keine Angabe zur Randkontur gemacht.

Unter den 16 Befunden mit unscharf gezackter Randkontur finden sich 12 maligne Befunde (75%). 4 benigne Befunde (25%) weisen ebenfalls eine unscharf gezackte Randkontur auf, davon werden 3 Befunde falsch als maligne eingestuft und für einen Befund erfolgt eine richtige Benignitätsaussage. Der Anteil der richtig vorhergesagten Befunde durch die Ultraschalluntersucher beträgt für dieses Merkmal 81,2%.

Von den 11 Befunden mit unscharf glatter Randkontur weisen 5 maligne (45,5%) und 6 benigne Läsionen (54,5%) dieses Merkmal auf. Die 5 malignen Befunde werden durch den Ultraschalluntersucher richtig als maligne eingestuft. Die 6 benignen Befunde mit unscharf glatter Randkontur werden in 4 Fällen durch den Untersucher richtig vorhergesagt. 2 benigne Befunde werden als bösartig eingestuft. Der Anteil der richtigen Dignitätseinschätzung beträgt für diese Merkmalsgruppe 81,8%. Eine scharf glatte Randkontur weisen 2 maligne und 3 benigne Befunde auf. Der Anteil der richtigen Dignitätsaussage beträgt 40%.

6 maligne und 2 benigne Läsionen zeigen eine unregelmäßige Randkontur auf. 75% der Dignitätsaussagen waren für diese Merkmalsgruppe richtig.

Eine glatte Randkontur wiesen 4 maligne und 2 benigne Befunde auf. Der Anteil der richtig vorhergesagten Befunde beträgt 83,3%. 14 maligne (53,8%) und 12 benigne Läsionen (46,2%) zeigen eine unscharfe Randkontur. 6 benigne Befunde mit unscharfer Randkontur wurden durch die Ultraschalluntersucher als maligne eingestuft. Die 14 malignen Befunde wurden präoperativ richtig eingeordnet. Der Anteil der richtigen Dignitätsaussage beträgt für dieses Merkmal 76,9%. Weiterhin finden sich 3 maligne Befunde mit gelappter Randkontur bei 1 benignem Befund mit diesem Merkmal und 2 maligne Befunde, bei denen eine scharfe Randkontur durch die Ultraschalluntersucher beschrieben wurde.

Eine signifikante Häufigkeitsverteilung findet sich für keine dieser Merkmalsausprägungen. Bei Berechnung der OR liegen die oberen und unteren Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle in Bereichen zwischen Risikominderung und Risikoerhöhung für das entsprechende Merkmal. Das bedeutet, dass für das Vorhandensein des Merkmals keine Risikoabschätzung vorgenommen werden kann, da es in gleicher Häufigkeit bei malignen wie auch benignen Herdbefunden beschrieben wird. Die Risikoabschätzung für die unscharfe Randkontur ergibt trotz fehlender Signifikanz eine OR von 5,3 mit einem 95%-Konfidenzintervall oberhalb von 1, so dass bei Vorhandensein dieses Merkmals von einer Risikoerhöhung für das Vorliegen eines malignen Befundes ausgegangen werden kann.

#### **3.4.1.2 Echodensität**

Bei Betrachtung der Echodensität wurde 2 Befunde als „echoreich“, 49 Befunde als „echoarm“, 1 Befund als „echofrei“, 9 Befunde als „fast echoleer“ und 18 Befunde als „teils echoarm, teils echoreich“ beschrieben. Keine Aussage zur Echodensität wurde zu 11 Befunden gemacht.

Echoreich sind zwei maligne Befunde, die auch präoperativ als bösartig eingestuft wurden.

Eine echoarme Echodensität findet sich bei 31 malignen (63,3%) und 18 benignen Befunden (36,7%). Der Anteil der richtigen Dignitätseinschätzung durch die Ultraschalluntersucher beträgt für diese Merkmalsgruppe 75,5%.

Echofrei ist ein richtig eingestuft maligener Befund.

Eine fast echoleere Echodensität weisen 8 maligne und 1 benigner Befund auf.

7 maligne (38,9%) und 11 benigne (61,1%) Befunde sind teils echoarm, teils echoreich. Eine richtige Dignitätseinschätzung erfolgte in 72,2%.

Bei einer signifikanten Häufigkeitsverteilung für das Merkmal „teils echoarm, teils echoreich“ ergibt sich eine OR von 0,29. Das Vorhandensein dieses Merkmals spricht für eine Risikominderung für das Vorliegen eines malignen Befundes. Das heißt anders ausgedrückt, dass ein Befund, der dieses sonographische Merkmal aufweist höchstwahrscheinlich benigne ist.

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
2/1	echoreich	2	Verdacht Ultraschall	maligne	2		2
				benigne			
				Gesamt	2		2
2/2	echoarm	49	Verdacht Ultraschall	maligne	29	10	39
				benigne	2	8	10
				Gesamt	31	18	49
2/3	echofrei	1	Verdacht Ultraschall	maligne	1		1
				benigne			
				Gesamt	1		1
2/4	fast echoleer	9	Verdacht Ultraschall	maligne	8	1	9
				benigne			
				Gesamt	8	1	9
2/5	teils echoarm/ echoreich	18	Verdacht Ultraschall	maligne	7	5	12
				benigne		6	6
				Gesamt	7	11	18
2/6	keine Aussage	11	Verdacht Ultraschall	maligne	4	1	5
				benigne	3	3	6
				Gesamt	7	4	11
<b>Gesamt</b>		<b>90</b>			<b>56</b>	<b>34</b>	<b>90</b>

*Tabelle 42: Echodensität und sonographische Dignitätsvorhersage*

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere-obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
2/1	echoreich	ja	2	0	-	/
		nein	54	34		/
2/2	echoarm	ja	31	18	-	1,10
		nein	25	16		0,46-2,59
2/3	echofrei	ja	1	0	-	/
		nein	55	34		/
2/4	fast echoleer	ja	8	1	-	5,5
		nein	48	33		0,65-46,0
2/5	echoarm, echoreich	ja	7	11	+	0,29
		nein	49	23		0,1-0,87
2/6	Keine Aussage	ja	7	4	-	1,64
		nein	49	30		0,41-5,68

*Tabelle 43: Echodensität und Risikoabschätzung*

### 3.4.1.3 Echostruktur

Von den Ultraschalluntersuchern wurden 22 Befunde als „homogen“ und 49 Befunde als „inhomogen“ beschrieben. Keine Aussage zur Echostruktur wurde von 21 Befunden gemacht. 13 maligne Befunde (59,1%) und 9 benigne Befunde (40,9%) sind homogen. Richtig eingestuft wurden präoperativ 16 Befunde, das entspricht 72,7%. Die inhomogenen Herdbefunde sind in 30 Fällen (61,2%) maligne und 19 Fällen (38,8%) benigne. Der Anteil der richtigen Dignitätseinschätzung beträgt 79,6%. Eine OR kann berechnet werden, es findet sich aber keine eindeutige Risiko-abschätzung bei fehlender statistisch signifikanter Häufigkeitsverteilung.

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
3/1	homogen	22	Verdacht Ultraschall	maligne	12	5	17
				benigne	1	4	5
				Gesamt	13	9	22
3/2	inhomogen	49	Verdacht Ultraschall	maligne	29	10	39
				benigne	1	9	10
				Gesamt	30	19	49
3/3	keine Aussage	19	Verdacht Ultraschall	maligne	10	2	12
				benigne	3	4	7
				Gesamt	13	6	19
<b>Gesamt</b>		<b>90</b>			<b>56</b>	<b>34</b>	<b>90</b>

**Tabelle 44:** Echostruktur und sonographische Dignitätsvorhersage

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere-obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
3/1	homogen	ja	13	9	-	0,83
		nein	43	25		0,31-2,2
3/2	inhomogen	ja	30	19	-	1,82
		nein	26	15		0,78-4,23
3/3	keine Aussage	ja	13	6	-	0,98
		nein	43	28		0,35-2,68

**Tabelle 45:** Echostruktur und Risikoabschätzung

### 3.4.1.4 Retrotumoröses Schallverhalten

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
4/1	zentraler Schallschatten	23	Verdacht Ultraschall	maligne	13	4	17
				benigne		6	6
				Gesamt	13	10	23
4/2	Schallverstärkung	4	Verdacht Ultraschall	maligne	2		2
				benigne	1	1	2
				Gesamt	3	1	4
4/3	unilateraler Schallschatten	11	Verdacht Ultraschall	maligne	8	2	10
				benigne		1	1
				Gesamt	8	3	11
4/4	bilateraler Schallschatten	10	Verdacht Ultraschall	maligne	5	3	8
				benigne		2	2
				Gesamt	5	5	10
4/5	Schallverstärkung und bilateraler Schallschatten	1	Verdacht Ultraschall	maligne		1	1
				benigne			
				Gesamt		1	1
4/6	unverändert	10	Verdacht Ultraschall	maligne	7	1	8
				benigne	1	1	2
				Gesamt	8	2	10
4/7	keine Aussage	31	Verdacht Ultraschall	maligne	16	5	21
				benigne	3	7	10
				Gesamt	19	12	31
<b>Gesamt</b>		<b>90</b>			<b>56</b>	<b>34</b>	<b>90</b>

*Tabelle 46: Retrotumoröses Schallverhalten und sonographische Dignitätsvorhersage*

Bei Betrachtung des retrotumorösen Schallverhaltens wurden durch die Ultraschalluntersucher 23 Befunde mit „zentralem Schallschatten“, 4 Befunde mit „zentraler Schallverstärkung“, 11 Befunde mit einem „unilateralem Schallschatten“, 10 Befunde mit einem „bilateralem Schallschatten“ und ein Befund mit „zentraler Schallverstärkung“ und „bilateralem Schallschatten“ beschrieben. Ein „unverändertes“ retrotumoröses Schallverhalten haben 10 Befunde und keine Aussage wurde zu 31 Befunden getroffen.

Einen zentralen Schallschatten weisen 13 maligne (56,5%) und 10 benigne Befunde (43,5%) auf, von denen die malignen Befunde präoperativ richtig eingeordnet wurden. Der Anteil der richtigen Dignitätseinschätzung beträgt 73,9%. Bei 3 malignen und einem benignen Befund wurde eine zentrale Schallverstärkung gesehen. Einen unilateralen Schallschatten weisen 8 maligne Herdbefunde (72,7%) und 3 benigne Befunde (27,3%) auf. Die richtige Dignitätsprognose wurde in 81,1% gestellt.

Ein bilateraler Schallschatten findet sich gleichermaßen bei 5 malignen und bei 5 benignen

Läsionen. Eine benigne Läsion zeigt eine zentrale Schallverstärkung sowie einen bilateralen Schallschatten. Von 8 malignen (72,7%) und 3 benignen (27,3%) Befunden wird das retrotumoröse Schallverhalten als unverändert beschrieben. Eine OR kann errechnet werden, die 95%-Konfidenzintervalle liegen bei fehlender statistisch signifikanter Häufigkeitsverteilung oberhalb und unterhalb von 1. Somit liegen die einzelnen Merkmalsausprägungen des retrotumorösen Schallverhaltens bei malignen und benignen Befunden gleichermaßen vor.

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere-obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
4/1	zentraler Schallschatten	ja	13	10	-	0,72
		nein	43	24		0,27-1,9
4/2	Schallverstärkung	ja	3	1	-	1,86
		nein	53	33		0,18-18,7
4/3	unilateraler Schallschatten	ja	8	3	-	1,79
		nein	46	31		0,44-7,3
4/4	bilateraler Schallschatten	ja	5	5	-	0,56
		nein	51	29		0,15-2,13
4/5	Schallverstärkung und bilateraler Schallschatten	ja	0	1	-	/
		nein	56	33		/
4/6	unverändert	ja	8	2	-	2,78
		nein	46	32		0,55-13,9
4/7	keine Aussage	ja	19	12	-	0,94
		nein	37	22		0,38-2,30

**Tabelle 47:** Retrotumoröses Schallverhalten und Risikoabschätzung

### 3.4.1.5 Komprimierbarkeit

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
5/1	komprimierbar	10	Verdacht Ultraschall	maligne	3	2	5
				benigne	1	4	5
				Gesamt	4	6	10
5/2	nicht komprimierbar	29	Verdacht Ultraschall	maligne	19	5	24
				benigne		5	5
				Gesamt	19	10	29
5/3	keine Aussage	51	Verdacht Ultraschall	maligne	29	9	38
				benigne	4	9	13
				Gesamt	33	18	51
<b>Gesamt</b>		<b>90</b>			<b>56</b>	<b>34</b>	<b>90</b>

**Tabelle 48:** Komprimierbarkeit und sonographische Dignitätsvorhersage

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere – obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
5/1	komprimierbar	ja	4	6	-	0,35
		nein	52	28		0,09 – 1,37
5/2	nicht komprimierbar	ja	19	10	-	1,2
		nein	37	24		0,49 – 3,09
5/3	keine Aussage	ja	33	18	-	1,27
		nein	23	16		0,54 – 3,00

**Tabelle 49:** Komprimierbarkeit und Risikoabschätzung

10 Befunde sind komprimierbar, davon 4 maligne (40%) und 6 benigne Befunde (60%). Eine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung wird nicht errechnet. Eine richtige Dignitätseinschätzung erfolgt in 70%. Die Merkmalsausprägung „wenig komprimierbar“ wurde den komprimierbaren Befunden zugeordnet. So differenziert sind alle benignen Läsionen und 3 Rezidive „wenig komprimierbar“.

29 Befunde weisen keine Komprimierbarkeit auf, verteilt auf 19 maligne (65,5%) und 10 benigne Befunde (34,%%). Der Anteil der richtigen Dignitätsaussagen beträgt für die nicht komprimierbaren Herdbefunde 82,7%. Von 51 Befunden wurde keine Aussage zur Komprimierbarkeit getroffen. Bei fehlender statistisch signifikanter Häufigkeitsverteilung errechnet sich für beide Merkmalsgruppen keine aussagekräftige OR.

## 3.4.1.6 L/T-Quotient

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
6/1	< 0,5	6	Verdacht Ultraschall	maligne	2		2
				benigne		4	4
				Gesamt	2	4	6
6/2	0,5-0,99	26	Verdacht Ultraschall	maligne	14	7	21
				benigne		5	5
				Gesamt	14	12	26
6/3	≥1	48	Verdacht Ultraschall	maligne	31	9	40
				benigne	2	6	8
				Gesamt	33	15	48
6/4	keine Aussage	10	Verdacht Ultraschall	maligne	4		4
				benigne	3	3	6
				Gesamt	7	3	10
<b>Gesamt</b>		<b>90</b>			<b>56</b>	<b>34</b>	<b>90</b>

Tabelle 50: L/T-Quotient und sonographische Dignitätsvorhersage

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere-obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
6/1	< 0,5	ja	2	4	-	0,29
		nein	54	30		0,05-1,69
6/2	0,5-0,99	ja	14	12	-	0,65
		nein	42	22		0,25-1,65
6/3	≥ 1	ja	33	15	-	2
		nein	23	19		0,84-4,72
6/4	keine Aussage	ja	6	4	-	0,90
		nein	49	31		0,23-3,44

Tabelle 51: L/T-Quotient und Risikoabschätzung

Der L/T-Quotient wurde differenziert in die Bereiche < 0,5 (6 Fälle), 0,5-0,99 (26 Fälle) und den Bereich > 1 (48 Fälle). 14 maligne und 12 benigne Läsionen weisen einen L/T-Quotienten von 0,5-0,99 auf. Von 33 malignen und 15 benignen Befunden ist der L/T-Quotient > 1. Für die einzelnen Merkmalsgruppen findet sich keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung. Die oberen und unteren Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle liegen oberhalb und unterhalb von 1.

### 3.4.1.7 Tumorachse

		Anzahl		histologische Diagnose			Gesamt
					maligne	benigne	
7/1	senkrecht	21	Verdacht Ultraschall	maligne	14	3	17
				benigne		4	4
				Gesamt	14	7	21
7/2	waagrecht	19	Verdacht Ultraschall	maligne	7	5	12
				benigne		7	7
				Gesamt	7	12	19
7/3	indifferent	40	Verdacht Ultraschall	maligne	26	8	34
				benigne	2	4	6
				Gesamt	28	12	40
7/4	keine Aussage	10	Verdacht Ultraschall	maligne	4		4
				benigne	3	3	6
				Gesamt	7	3	10
Gesamt		90			56	34	90

**Tabelle 52:** Tumorachse und sonographische Dignitätsvorhersage

			maligne	benigne	Signifikanz +/-	Odds-Ratio
						Untere-obere Grenze 95%-Konfidenzintervall
7/1	senkrecht	ja	14	7	-	1,28
		nein	42	27		0,45-3,59
7/2	waagrecht	ja	7	12	+	0,26
		nein	49	22		0,09-0,75
7/3	indifferent	ja	28	12	-	1,83
		nein	28	22		0,76-4,4
7/4	keine Aussage	ja	7	3	-	1,47
		nein	49	31		0,35-6,14

**Tabelle 53:** Tumorachse und Risikoabschätzung

Die Tumorachse wurde in 80 Fällen betrachtet. Bei 10 Befunden konnte oder wird keine Angabe gemacht. Von 21 Befunden wird eine senkrechte Tumorachse angegeben, von denen 14 maligne und 7 benigne Befunde diagnostiziert werden. Eine waagerechte Tumorachse findet sich bei 7 malignen (36,8%) und 12 benignen Läsionen (63,2%). Für diese Merkmalsgruppe beträgt der Anteil der richtigen Dignitätsvorhersage 74%. Eine indifferente Tumorachse weisen 28 maligne und 12 benigne Befunde auf.

Mit einer OR von 0,26 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,09–0,75 stellt die waagerechte Tumorachse eine Risikominderung für das Vorliegen eines Malignoms dar. Für die senkrechte und indifferente Tumorachse konnte keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung nachgewiesen werden.

### 3.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Risikoschätzung

Die Merkmalsgruppen „teils echoarme, teils echoreiche“ Echodensität (2/5) und die waagerechte Tumorachse (7/2) weisen eine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung auf. Das Chancenverhältnis für den „teils echoarmen, teils echoreichen“ sonographischen Befund beträgt 0,29 mit einem Konfidenzintervall von 0,1–0,87. Der Anteil der benignen Befunde beträgt 61,1% und der Anteil der richtigen sonographischen Dignitätseinschätzung 72,2%. Die OR für die waagerechte Tumorachse beträgt 0,26 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,09–0,75. Der Anteil der benignen Befunde mit diesem Kriterium beträgt 63,2% und der Anteil der richtigen sonographischen Einschätzung 73,7%. Das Vorhandensein der Merkmale „teils echoarm, teils echoreich“ und die waagerechte Tumorachse bedeuten eine Risikominderung für das Vorliegen eines Malignoms. Herdbefunde in der Rezidivdiagnostik, die diese sonographischen Merkmale aufweisen, sind höchstwahrscheinlich benigne.

Für die unscharfe Randkontur (1/6) konnte eine OR von 5,3 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 1,13–25,1 errechnet werden, obwohl keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung vorlag. Bei Vorliegen dieses Merkmals erhöht sich wahrscheinlich das Risiko eines malignen Befundes. Der Anteil der malignen Befunde beträgt für dieses Kriterium 53,8% und der Anteil richtiger sonographischer Vorhersagen 76,9%.

Für alle weiteren untersuchten sonomorphologischen Merkmale konnte keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung bei malignen oder benignen Befunde errechnet werden. Die für die OR damit ermittelten 95%-Konfidenzintervalle liegen in Bereichen oberhalb und unterhalb von 1. Das Vorhandensein dieser Merkmale stellt somit weder ein Risiko für noch gegen das Vorliegen eines Malignoms dar. Aus der Gegenüberstellung der einzelnen Merkmalsgruppen gelang für diese Population von sonographischen Herdbefunden keine Bestimmung führender Malignitäts- oder Benignitätsmerkmale.

Merkmal	Nr.	Häufigkeit	OR	95%-Konfidenzintervall	Häufigkeit benigner Befunde	Anteil benigner Befunde	Anteil richtiger sonographischer Vorhersagen	Risiko
teils echoarm, teils echoreich	2/5	18	0,29	0,1–0,87	11	61,1%	72,2%	<b>Risiko vermindert</b>
waagerechte Tumorachse	7/2	19	0,26	0,09–0,75	12	63,2%	73,7%	
					Häufigkeit maligner Befunde	Anteil maligner Befunde		<b>Risiko erhöht</b>
unscharfe Randkontur	1/6	26	5,3	1,13–25,1	14	53,8%	76,9%	

**Tabelle 54:** Benignitäts- und Malignitätskriterien

## 3.4.3.1 Gegenüberstellung sonographische Merkmale und histologischer Befund

	Narbe	FK-Granulom	FK-Granulom und Narbe	DH und Narbe	Lymphknoten	Mastopathie	Chronisch resorptiv entzündlicher Herd	Rezidiv	Lymphknoten-metastase
<b>Gesamtzahl Diagnose</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>51</b>	<b>8</b>
<b>Randkonturmerkmale</b>									
1/1 unscharf gezackt	1		2		1	1		10	2
1/2 unscharf glatt	2		1		1		1	5	
1/3 scharf glatt		1				1	1	2	
1/4 unregelmäßig	2							6	
1/5 glatt		1	1					2	2
1/6 unscharf	4	3	2	2			1	13	1
1/7 gelappt	1							2	1
1/8 scharf								1	1
1/9 keine Angabe	3					1		10	1
<b>Echodensität</b>									
2/1 echoreich								1	1
2/2 echoarm	7	4	4	2		1		27	4
2/3 echofrei									1
2/4 fast echoleer							1	7	1
2/5 echoarm, echoreich	5	1	1		2	1	1	6	1
2/6 keine Angabe	1		1			1	1	10	
<b>Echostruktur</b>									
3/1 homogen	3	1	2	1		1	1	13	1
3/2 inhomogen	6	4	4		2	1	2	25	5
3/3 keine Angabe	4			1		1		13	2
<b>Retrotumoröses Schallverhalten</b>									
4/1 zentr. Schallsch.	6	1	1			1	1	12	1
4/2 Schallverstärkung			1					2	1
4/3 unilat. Schallsch.	2	1						7	1
4/4 bil. Schallsch.	1		1	1		1	1	5	
4/5 Schallverstärk.+ bil. Schatten				1					
4/6 unverändert		1	1					7	1
4/7 keine Angabe	4	2	2		2	1	1	18	4
<b>Komprimierbarkeit</b>									
5/1 komprimierbar	2	1	2				1	1	
5/2 nicht komprimierbar	4	2		1		1	2	21	1
5/3 keine Angabe	7	2	4	1	2	2		29	7
<b>L/T-Quotient</b>									
6/1 < 0,5		1	2		1				2
6/2 0,5-0,99	5	3	1		1	1	1	12	2
6/3 ≥ 1	6	1	3	2		1	2	29	4
6/4 keine Angabe	2	1				1		10	
<b>Tumorachse</b>									
7/1 senkrecht	4		1				2	11	3
7/2 waagrecht	4	3	2		2		1	4	3
7/3 indifferent	3	2	3	2		2		26	2
7/4 keine Angabe	2					1		10	

Tabelle 55: Sonographische Merkmale und histologischer Befund

Von den histologisch gutartigen Herdbefunden weist die Narbe ( $n = 13$ ) in 4 Fällen eine unscharfe und in jeweils 2 Fällen eine unscharf glatte oder unregelmäßige Randkontur auf. Jeweils 1 Narbe wird im Ultraschallbild als unscharf gezackt oder gelappt bezeichnet. Die Echodensität der Narbe ist am häufigsten echoarm ( $n = 7$ ) und von der Echostruktur inhomogen ( $n = 6$ ). 5 Narben sind teils echoarm, teils echoreich und in 3 Fällen homogen. In 6 Fällen weisen die Narben einen zentralen Schallschatten auf. In 2 Fällen stellt sich ein unilateraler Schallschatten und in 1 Fall ein bilateraler Schallschatten dar. 4 Narben sind nicht komprimierbar gegenüber 2 komprimierbaren Befunden. Für den L/T-Quotienten wurde von 6 Herden, die histologisch eine Narbe ergaben, ein Wert  $> 1$  und für 5 Narben ein Wert von 0,5–0,99 ermittelt. Eine senkrechte Tumorachse wurde für 4 Narbenbefunde beschrieben sowie eine waagerechte Tumorachsen für 4 Befunde und eine indifferente Tumorachse in 3 Fällen.

Die Fremdkörpergranulome ( $n = 5$ ) sind in 3 Fällen unscharf begrenzt. Jeweils 1 Fremdkörpergranulom wird von den Ultraschalluntersuchern als glatt begrenzt oder als scharf glatt begrenzt beschrieben. In 4 Fällen sind die Fremdkörpergranulome echoarm. 1 Befund ist teils echoarm, teils echoreich. Die Echostruktur wird am häufigsten als inhomogen begutachtet ( $n = 4$ ) 1 Fremdkörpergranulom ist homogen. Die Fremdkörpergranulome weisen in jeweils 1 Fall einen zentralen oder einen unilateralen Schallschatten auf. In 1 Fall ist das Schallverhalten unverändert. 2 Befunde sind nicht komprimierbar. Der L/T-Quotient beträgt bei 3 Läsionen 0,5–0,99 und jeweils 1 Fremdkörpergranulom hat einen L/T-Quotienten  $< 0,5$  oder  $\geq 1$ . Die Tumorachse wird in 3 Fällen als waagrecht und in 2 Fällen als indifferent beschrieben.

Die Herdbefunde, die histopathologisch eine Narbe und Fremdkörpergranulom ergaben ( $n = 6$ ) zeigen in 2 Fällen eine unscharfe, in 2 Fällen eine unscharf gezackte und in jeweils 1 Fall eine unscharf glatte oder glatte Randkontur. 4 Befunde sind echoarm. 2 dieser histologisch benignen Befunde werden im Ultraschallbild als homogen, 4 Befunde als inhomogen begutachtet. Einen zentralen oder bilateralen Schallschatten sowie eine zentrale Schallverstärkung werden für jeweils 1 Befund beschrieben. 2 dieser Befunde wurden als komprimierbar begutachtet. Für die L/T-Quotienten wurden in 3 Fällen ein Wert  $\geq 1$ , in 1 Fall ein Wert von 0,5–0,99 und in 2 Fällen ein  $< 0,5$  ermittelt. Die Tumorachsen werden bei jeweils 2 Läsionen als waagrecht, bei 1 Läsion als senkrecht und in 3 Fällen als indifferent bezeichnet.

Die als Narbe mit duktaler Hyperplasie histopathologisch bezeichneten gutartigen Herdbefunde ( $n = 2$ ) zeigen eine unscharfe Randkontur und sind von echoarmer Echodensität. Eine Läsion ist homogen. Beide weisen einen bilateralen Schallschatten, davon eine Läsion mit zentraler Schallverstärkung auf. Ein Befund ist nicht komprimierbar. Der L/T-Quotient beträgt für beide Läsionen  $\geq 1$  und die Tumorachse indifferent.

2 unauffällige Lymphknoten in der histopathologischen Begutachtung weisen in der Ultraschallbegutachtung eine unscharf glatte Randkontur auf. Die Echodensität ist teils echoarm, teils echoreich und die Echostruktur inhomogen. Es wird für beide Lymphknoten eine waagerechte Tumorachse beschrieben. Eine Läsion weist einen L/T-Quotienten  $< 0,5$ . Für den zweiten Lymphknoten errechnet sich ein Wert von 0,5–0,99. Zum retrotumorösen Schallverhalten gibt es keine Einschätzung.

Die Mastopathien ( $n = 3$ ) weisen in jeweils 1 Fall eine unscharf gezackte oder scharf glatte Begrenzung auf. 1 Mastopathie ist sonographisch echoarm, in 1 Fall teils echoarm,

teils echoreich. Jeweils 1 Befund wird als homogen oder inhomogen beschrieben. Einen zentralen oder bilateralen Schallschatten weist jeweils 1 Mastopathie auf. Nicht komprimierbar ist 1 Befund. Der L/T-Quotient ist in 1 Fall  $\geq 1$  und in 1 Fall 0,5–0,99. Die Tumorachsen werden bei 2 Läsionen als indifferent beschrieben.

3 weitere benigne Läsionen wurden als entzündliche Herdbefunde zusammengefasst. Es handelt sich in 1 Fall um eine Mastitis nonpuerperalis sowie in zwei Fällen um eine chronisch granulierende resorptive Entzündung. Diese Läsionen zeigen entweder eine unscharf glatte, eine scharf glatte oder unscharfe Randkontur. In jeweils 1 Fall findet sich eine fast echoleere Echodensität oder ein teils echoarmer, teils echoreicher Befund. 2 Befunde sind inhomogen gegenüber 1 Läsion mit homogenem Binnenecho. Einen zentralen oder einen bilateralen Schallschatten weisen ebenfalls jeweils eine Läsion auf. Nicht komprimierbar erweisen sich 2 Herdbefunde und komprimierbar eine Läsion. Einen L/T-Quotienten  $\geq 1$  errechnet sich für 2 Befunde und ein L/T-Quotient von 0,5–0,99 für 1 Befund. Von 2 Herdbefunden ist die Tumorachse senkrecht und in 1 Fall waagrecht.

Von 51 Mammakarzinomrezidiven zeigen 10 Befunde eine unscharf gezackte und 13 Befunde eine unscharfe Randkontur. Unregelmäßig begrenzt sind 6 Läsionen sowie unscharf glatt 5 Befunde. Jeweils 2 Rezidive zeigen eine scharf glatte oder glatte oder gelappte Randkontur. 1 Rezidiv wird als scharf begrenzt beschrieben. Die häufigste Echodensität ist in 27 Fällen der echoarme Befund. Fast echoleer sind 7 Rezidive und teils echoarm, teils echoreich 6 Befunde. 1 Rezidiv weist eine echoreiche Densität auf. Die Echostruktur ist für 25 Rezidive am häufigsten inhomogen. 13 Rezidive wurden sonographisch als homogen beschrieben. Hinsichtlich des retrotumorösen Schallverhaltens zeigen 12 Befunde einen zentralen Schallschatten. 7 Rezidive weisen einen unilateralen und 5 Rezidive einen bilateralen Schallschatten auf. Eine zentrale Schallverstärkung wird für 2 Rezidive beschrieben und unverändert ist das Schallverhalten bei 7 Befunden. Die Komprimierbarkeit wird für 21 Läsionen als nicht komprimierbar begutachtet. 1 Rezidiv ist komprimierbar, 3 Rezidive sind wenig komprimierbar beschrieben. Der L/T-Quotient zeigt von 29 Rezidiven einen Wert  $\geq 1$  und liegt bei 12 Rezidiven im Bereich 0,5–0,99. Die Tumorachsen werden von 26 Rezidiven als indifferent beschrieben. Bei 11 Fällen zeigt sich eine senkrechte und bei 4 Fällen eine waagerechte Tumorachse.

Von 8 Lymphknotenmetastasen sind 2 Befunde unscharf gezackt und 2 Befunde glatt begrenzt. Jeweils 1 Lymphknotenmetastase weist eine unscharfe oder gelappte oder scharfe Randkontur auf. 4 Befunde sind echoarm und jeweils 1 Befund wurde als echoreich oder echofrei oder fast echoleer oder teils echoarm, teils echoreich beschrieben. Am häufigsten ( $n = 5$ ) stellen sich die Lymphknotenmetastasen als inhomogen dar. 1 Fall wird als homogen beschrieben. Hinsichtlich des retrotumorösen Schallverhaltens weisen jeweils 1 Befund einen zentralen oder unilateralen Schallschatten auf. Jeweils 1 Lymphknotenmetastase hat eine zentrale Schallverstärkung oder das retrotumoröse Schallverhalten ist unverändert. Die Komprimierbarkeit wird von 1 Befund als nicht komprimierbar bezeichnet. Für den L/T-Quotienten errechnet sich von 4 Lymphknotenmetastasen ein Wert  $\geq 1$  und für jeweils 2 Befunde ein Wert von 0,5–0,99 bzw.  $< 0,5$ . Die Tumorachsen werden in jeweils 3 Fällen als senkrecht oder waagrecht und in 2 Fällen als indifferent beschrieben.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung erfolgte die Auswertung der Daten von 83 Frauen nach Primärtherapie eines Mammakarzinoms, die sich im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2002 wegen des Verdachtes eines lokoregionären Rezidives in der Universitätsfrauenklinik Greifswald zur operativen Abklärung vorstellten. Die Primäroperationen waren in einem Zeitraum von 1979 bis 12/2002 durchgeführt worden. Es wurden insgesamt 94 Herdbefunde analysiert.

### 4.1 Allgemeine Ergebnisse

#### 4.1.1 Primärkarzinome

Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Mammakarzinoms entspricht 55,9 Jahre. Hier finden sich in der Literatur zu einem ähnlichen Patientenkollektiv Angaben zwischen 47,6 [6] und 58 Jahre [80]. Unter 30 Jahren ist das Mammakarzinom mit 1 Fall in unserer Population sehr selten. Nach der zweiten Lebensdekade erhöht sich das Risiko einer Brustkrebserkrankung deutlich [47]. So bestätigen 8 Fälle in der Altersgruppe der 30–39jährigen auch die Feststellung von Gerstner und Friedel [57] sowie von Ebeling und Nischan [40] der Zunahme der Erkrankungswahrscheinlichkeit ab dem 30. Lebensjahr. Mit 19 Fällen (22,9%) in der Altersgruppe der 40–49jährigen, 22 Fällen (26,5%) in der Gruppe der 50–59 jährigen sowie 17 Fällen (20,5%) in der Gruppe der 60–69jährigen Frauen zeigt sich eine relativ gleichmäßige Verteilung. Einen Erkrankungsgipfel zwischen dem 70.–79. Lebensjahr wie von Gaudette et al. [53] und Forbes [47] publiziert, konnte nicht bestätigt werden. Allerdings ist die niedrige Fallzahl ( $n = 83$ ) unseres Kollektivs nicht repräsentativ und statistisch verwertbar.

Der Menopausestatus zum Zeitpunkt der Primärtherapie zeigt entsprechend der Altersstruktur ein Überwiegen der postmenopausalen Patientinnen von 61,4% gegenüber den prämenopausalen Patientinnen von 36,1%. Vergleichbare prozentuale Verhältnisse finden sich auch bei anderen Autoren: Hietanen et al. [80] (70% respektive 30%) und Moreno Richter et al. [117] (66% respektive 34%). In einer Publikation von de Waard [177] findet sich anhand der Inzidenzraten eine Zunahme des Brustkrebsrisikos während der Menopause, wobei eine Unterscheidung zwischen Ländern mit erhöhtem (USA, Norwegen) und niedrigem (Jugoslawien, Japan) Erkrankungsrisiko getroffen werden kann. Demnach sinkt in den Ländern mit niedrigem Risiko die Inzidenzrate deutlich nach der Menopause.

Die Auswertung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse der Primärkarzinome in der vorliegenden Arbeit erbrachte 96,4% ( $n = 80$ ) invasive Mammakarzinome zu 3,6% ( $n = 3$ ) nicht invasiven Karzinomen. Das entspricht einem Verhältnisse von 26,7:1. In einer Untersuchung von Barth und Prechtel [9] aus dem Jahre 1990 ergab sich ein Verhältnis von 24:1. Aus einer Studie von Silverstein [153] aus dem Jahr 1997 errechnet sich ein Verhältnis von 4,3:1. Bei alleiniger Betrachtung der invasiven Karzinome überwiegen die invasiv duktales Karzinome mit 71,1% ( $n = 59$ ). Bässler [11] gibt für das Auftreten invasiv duktales Karzinome eine Häufigkeit von 60–70% an. Von den nichtinvasiven Karzinomen ist das Duktale Carcinoma in situ (DCIS) in unserer Untersuchung mit 3,6% vertreten. Dagegen fand sich kein Lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) unter den Primärtumoren. Für in situ-Karzinome fanden Laffer et al. [100] eine Häufigkeit von 5,3%. In einer Untersuchung aus dem Jahre 1997 von Ernster et al. [42] fand sich ein Anstieg der DCIS-Diagnosen auf 15,8

pro 100 000 Frauen durch das Mammographiescreening, was die oben genannten differenzierenden Angaben der Verhältnisse von invasiven zu nicht invasiven Karzinomen erklärt.

Es fanden sich am häufigsten pT2-Tumore (42,2%, n = 35). Die Tumorgößen pT1a bis pT1c ergaben zusammen 28,9% (n = 24). pT3-Tumore sind mit 8,4% und pT4-Tumore mit 7,2% vertreten. Moreno-Richter et al. [117] fanden für ein vergleichbares Patientenkollektiv 32,1% pT1 und 31,4% pT2-Tumore und etwa eine gleich hohe Prozentzahl für pT3 (9,5%) und pT4-Tumore (13,1%).

37,3% der Mammakarzinome wurden brusterhaltend und 62,7% einer ablativen Operationsmethode unterzogen. Am häufigsten wurde eine Mastektomie durchgeführt. (48,2%). Ein Grund für das Überwiegen der Mastektomie ist die Zunahme der ablativen Operation mit steigender Primärtumorgröße. Die Tumorexstirpation mit 18,1% war die favorisierte operative Methode bei den brusterhaltenden Operationen. Auch in der Studie von Moreno-Richter et al. [117] fand sich ein Überwiegen der Mastektomie mit 91,2%, da die Primärtherapien bis in die 60er Jahre zurückreichen.

#### **4.1.2 Das lokoregionäre Rezidiv und Prognosefaktoren**

Im untersuchten Patientenkollektiv ereignete sich die Mehrzahl der lokoregionären Rezidive (70%) innerhalb von 36 Monaten nach Primärtumoroperation. Zahlreiche Studien belegen ebenfalls, dass die Mehrzahl der lokoregionären Rezidive in den ersten 2–3 posttherapeutischen Jahren auftreten. Die Angaben variieren zwischen 18–42,5 Monaten [8, 18, 35, 36, 63, 64, 75, 114]. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass die Patienten mit einem lokalen Rezidiv nicht gleichzeitig das erhöhte Risiko einer generalisierten Erkrankung haben und dass die Überlebenschancen für Patientinnen mit oder ohne Lokalrezidiv vergleichbar sind. Frühe Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie, die innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre auftreten, haben einen negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit [80, 98, 116, 171, 179]. Eine relativ günstige Prognose mit einer 5-Jahres-Fernmetastasenfreien-Rate von 80% und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 81% haben späte Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie, wenn sie nach 5 Jahren auftreten. Frühe Lokalrezidive in einer Zeitspanne innerhalb von 5 Jahren nach brusterhaltender Therapie sowie frühe und späte Thoraxwandrezidive nach Mastektomie haben eine schlechtere Prognose mit einer 5-Jahres-Fernmetastasenfreien Rate von 44–50% und einer 5-Jahres Überlebensrate von 42–70%. Die schlechteste Prognose haben supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen mit 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensraten von 38%, respektive 33% [116, 142, 179].

Bezogen auf die Zahl der untersuchten Patientinnen in unserem Kollektiv traten mit 73,1% mehr Rezidive nach Mastektomie gegenüber 41,9% nach brusterhaltender Therapie auf. Dies kann damit begründet werden, dass die ablativ operierten Patientinnen ein ungünstigeres primäres Tumorstadium aufwiesen. Zum anderen zeigt sich ein tendenzieller Zusammenhang mit der adjuvanten Bestrahlung, da nicht bestrahlte ablativ operierte Patientinnen in unserem Kollektiv eine erhöhte Rezidivrate aufweisen.

Im vorliegenden Untersuchungskollektiv ereignen sich 73,3% der lokalen Rezidive (einschließlich Narbenrezidive) nach konservativer Therapie im primären Tumorquadranten. Die Mehrzahl der lokalen Rezidive nach ablativer Operation findet sich in der Thoraxwand (55,6%). Narbenrezidive insgesamt traten in 31,7% auf. Lymphknotenmetastasen finden sich in 13,4%. Heywang-Köhbrunner [79] gibt für das Auftreten von Lokalrezidiven im Primär-

tumorgebiet 70% an. Andere Autoren finden 55–88% der Rezidive im Operationsgebiet sowie 12–45% in einer anderen Lokalisation [6, 64, 146, 158]. Axilläre Rezidive fanden sich in der Studie von Anton et al. [6] in 0,7%, supraklavikuläre Metastasen in 1,4%. Sowohl nach Mastektomie als nach brusterhaltender Therapie traten in der Arbeit von Moreno-Richter et al. [117] Lokalrezidive am häufigsten mit 74,5% in der Narbenregion auf. Verschiedene Untersucher haben einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Rezidivs und der Lokalisation herausgefunden. Recht et al. [134] fanden frühe Rezidive (durchschnittlich 38,5 Monate) im Primärtumorgebiet während spätere Rezidive (durchschnittlich 64,5 Monate) an einer anderen Stelle in der Brust auftreten. Eine weitere Untersuchung findet 25 Rezidive im Primärtumorgebiet früher als 18 Rezidive, die an anderer Stelle lokalisiert sind [34]. Hinsichtlich der frühen Rezidive können wir ein vergleichbares Ergebnis mit durchschnittlich 31,6 Monaten errechnen.

Die mittlere histologische Größe der lokoregionären Rezidive beträgt für das vorliegende Patientenkollektiv 14,8 mm. Die Größe und Anzahl der Rezidive korreliert mit dem Gesamtüberleben [98, 179]. Dabei haben auf die Brust begrenzte Rezidive bis 2 cm Größe die günstigste Prognose [26, 98].

#### 4.1.2.1 Prognosefaktoren

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Rezidivhäufigkeit bezogen auf die Primärtumorgröße, Nodalstatus, Grading, Rezeptorstatus und adjuvante Therapien ermittelt. Es finden sich keine statistisch signifikanten Häufigkeitsverteilungen, aber gewisse Tendenzen in Übereinstimmung mit den in der Literatur genannten Prognosefaktoren. Im folgenden Abschnitt erfolgt eine kurze Übersicht.

Die Primärtumorgröße stellt einen wichtigen prognostischen Faktor für die Frequenz von Lokalrezidiven und das Gesamtüberleben dar. Mit der Größe der Primärtumoren erhöht sich die Lokalrezidivrate und desto kürzer ist das rezidivfreie Intervall [23, 27, 80, 113, 117, 133]. In einer Untersuchung von Gebauer aus dem Jahr 2002 [54] lebten von den Patientinnen mit einem Primärtumor < 2cm Größe nach 5 Jahren 87,8% gegenüber 66% der Patientinnen mit einer Tumorgöße > 2cm. Die Rezidivrate in der Gruppe mit kleinen Tumoren lag bei 22,6% gegenüber 47,5% der Patientinnen mit größeren Primärtumoren. Zwei weitere Arbeiten von Willner et al. und [179] und Friedl et al. [51] zeigten ebenfalls einen signifikanten Einfluß des pT-Status auf das Gesamtüberleben bzw. ermittelten den pT-Status als wichtigsten prognostischen Faktor. Im vorliegenden Patientengut konnten wir übereinstimmend eine tendenzielle Zunahme der Anzahl der lokoregionären Rezidive mit zunehmender Tumorgöße feststellen. Für pT1-Karzinome ermitteln wir eine Rezidivhäufigkeit von 50% gegenüber einer Rezidivhäufigkeit von 51,4% für pT2-Karzinome und einer Häufigkeit von 84,6% für pT3- und pT4-Karzinome zusammen.

Der Einfluss des Nodalstatus auf die Frequenz von Lokalrezidiven wird unterschiedlich bewertet. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass immer mehr nodalpositive Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt werden. Belegt werden konnte, dass die axilläre Lymphknotenrezidivrate und das Gesamtüberleben mit der Anzahl der entfernten LK korreliert [62]. In der Studie von Moreno-Richter et al. [117] entwickeln nodalpositive Patientinnen ihre Rezidive deutlich früher. Bei McCready et al. [113] wird eine signifikant erniedrigte Lokalrezidivrate bei nodalnegativen Tumoren für postmenopausale Patientinnen ermittelt. Auch Crowe et al. [27] konnten zeigen, dass ein positiver Nodalstatus

als wesentlicher Risikofaktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs zu werten ist. Der Nodalstatus als signifikanter prognostischer Faktor nach Mastektomie hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurde von Willner et al. [179] ermittelt. In der Arbeit von Laffer et al. [100] treten am häufigsten Lokalrezidive bei Tumoren der Klassifikation pT2N1 mit 11,6% und bei pT1N1 mit 7,9% auf. Dabei konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die prognostische Bedeutung des Nodalstatus durch die adjuvante Chemo-/Hormontherapie beeinflusst wird. Ein vergleichbares Ergebnis erzielten Harder et al. [72] mit einer Lokalrezidivrate von 7,1% bei pT1N1-Tumoren und 12,4% bei pT2N1-Tumoren. Die Analyse prognostischer Faktoren ergab in der Arbeit von Gebauer et al. [54] für den Nodalstatus einen signifikanten Einfluß auf die Lokalrezidivrate und das Überleben für die ersten 4 posttherapeutischen Jahre mit einer Lokalrezidivrate von 20% der nodalnegativen Patientinnen gegenüber 50% der Patientinnen mit mehr als 10 metastatisch infiltrierte Lymphknoten. Der Unterschied verringert sich nach dem 4. posttherapeutischen Jahr beträchtlich. Für das vorliegende Patientenkollektiv ermitteln wir eine Rezidivhäufigkeit von 64,7% für nodalpositive Karzinome gegenüber 45,4% für nodalnegative Karzinome.

Die Frequenz der Lokalrezidive wird durch das histopathologische Grading des Primärtumors beeinflusst [133]. So konnten Harder et al. [72] für hochdifferenzierte Karzinome eine Rezidivrate von 3% gegenüber 6% für schlecht differenzierte Karzinome feststellen. Hietanen et al. [79] können einen vergleichbaren signifikanten Zusammenhang darstellen: Von 112 schlecht differenzierten Karzinomen (G III) rezidierten 69% und von 46 hochdifferenzierten Karzinomen (G1) rezidierten 35%. Einen signifikanten Einfluß des Grading auf die Rezidivkrankung ermitteln auch Rauschecker et al. [133]. Tendenziell lässt sich auch für unser Patientenkollektiv eine höhere Rezidivrate von 58% für schlecht differenzierte G3-Karzinome gegenüber mittelgradig differenzierten Karzinomen (G2 und G2-3) mit 33,3% ermitteln.

Je höher der primäre Östrogen- und Progesteronrezeptor, desto länger sind die Patientinnen lokalrezidivfrei [117]. McCready et al. [113] können für einen positiven Estrogenrezeptor-Status postmenopausaler Patientinnen einen signifikanten Zusammenhang mit einer niedrigen Rezidivrate ermitteln. Eine statistisch signifikante Verschlechterung der Überlebensrate bei negativem Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus zeigte sich in der Studie von Willner et al. [179]. Dagegen fanden Gebauer et al. [54] in ihrer Untersuchung, dass die bessere Prognose der rezeptorpositiven Tumoren nur in den ersten 2 Jahren ermittelt werden kann, während danach die Anzahl der Lokalrezidive steigt und in der Gruppe der rezeptornegativen Patientinnen sinkt. Jenseits des 7. posttherapeutischen Jahres ist die Prognose der rezeptorpositiven Tumoren sogar schlechter als in der Gruppe der rezeptornegativen Tumoren. Die Arbeitsgruppe von Göhring [60] zeigte in einer Untersuchung der prognostischen Relevanz von immunhistochemischen Bestimmungen von Rezeptoren, Gewebsproteasen, Tumorsuppressorproteinen und Proliferationsmarkern, dass bei nodalnegativen Patientinnen der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus kein Hinweis auf ein rezidivfreies Überleben gibt. Dagegen korrelierte bei nodalpositiven Patientinnen das Fehlen von Steroidhormonrezeptoren statistisch signifikant mit einer ungünstigeren Prognose. Wir ermittelten für das vorliegende Patientengut eine tendenziell höhere Rezidivrate für rezeptornegative Karzinome (Estrogen- und Progesteronrezeptor) von 60,7% und 68% gegenüber rezeptorpositiven Karzinomen von 57,6% und 45,4%.

Eine Analyse verschiedener randomisierter Chemotherapiestudien, publiziert durch die

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group [65], zeigt, dass die systemische adjuvante Chemotherapie die Lokalrezidivrate reduziert und das Gesamtüberleben erhöht. Dies gilt besonders für jüngere Patientinnen unter 40 Jahren mit einer Rezidivreduktion von 37% gegenüber 20% Reduktion bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Tamoxifen in der Therapie estrogenrezeptorpositiver Karzinome erzielt den gleichen positiven Effekt in der Risikosenkung [66]. Im vorliegenden Patientenkollektiv beeinflusste eine durchgeführte Chemotherapie die Rezidivrate nach Mastektomie nicht. Nach brusterhaltender Therapie zeigt sich ein tendenziell günstigeres Rezidivrisiko für die behandelten Patienten mit einer Rezidivrate von 27,8% gegenüber den nicht behandelten Patienten mit 61,5%. Es kann keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung ermittelt werden. Die Tamoxifentherapie nach BET hatte keinen Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit. Anders zeigt sich nach Mastektomie eine statistisch nicht signifikante höhere Lokalrezidivrate bei mit Tamoxifen behandelten Patientinnen von 80% respektive 61,1% für nicht mit Tamoxifen behandelte Patientinnen. Allerdings differenzieren diese Prozentangaben nicht zwischen den rezeptorpositiven und behandelten sowie den rezeptornegativen und behandelten Patientinnen, da rezeptornegative Patientinnen keinen Benefit von der Behandlung mit Tamoxifen haben [66]. Willner et al. [179] fand eine verschlechterte Überlebensrate für Patientinnen mit einer adjuvanten Hormon- und Chemotherapie nach Mastektomie, wobei eine hohe Korrelation mit einem positivem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Primärdiagnose besteht.

Die prognostisch positive Wertigkeit der adjuvanten Strahlentherapie für die brusterhaltend operierten Frauen ist hinlänglich bekannt [25, 46, 161]. Die postoperative adjuvante Bestrahlung nach Ablatio ist bezüglich der Verhinderung von Lokalrezidiven effektiv [102, 147]. Ein klarer Nutzen der adjuvanten Bestrahlung hinsichtlich der Verlängerung des rezidivfreien Intervalls zeigte sich auch bei Moreno-Richter et al. [117]. Trotz dieser positiven Ergebnisse wurde die routinemäßige Nachbestrahlung der Thoraxwand kontrovers beurteilt, weil frühere Studien nicht nachweisen konnten, dass mit der Reduzierung der Thoraxwandrezidive auch die Überlebensrate stieg [48, 158]. Gemäß der S3-Leitlinie [96] zur Therapie des Mammakarzinoms ist die postoperative Radiatio der Brustwand und der lokoregionären Lymphwege bei Hochrisikopatientinnen (axillärer Lymphknotenbefall  $\geq 4$  positive Lymphknoten, pT3/T4-Karzinome, R1-R2-Resektion) unabhängig von einer adjuvanten Therapie indiziert, da aktuelle prospektive Untersuchungen eine signifikante Verbesserung der lokoregionalen Tumorkontrolle und des Gesamtüberlebens erzielt haben. Für das vorliegende Untersuchungskollektiv konnte tendenziell ebenfalls eine höhere Rezidivrate nach Mastektomie ohne adjuvante Bestrahlung festgestellt werden (83,9% respektive 52,6%).

#### **4.1.2.2 Weitere prognostische Faktoren**

Die Bewertung des histologischen Differenzierungstyps des Primärtumors als prognostischer Faktor ist uneinheitlich. In der Studie von Friedl et al. [51] ist die histologische Differenzierung nicht von Bedeutung. In der Studie von Laffer et al. [100] beträgt der Anteil der Lokalrezidive beim DCIS 7,1%, beim invasiv duktalem Karzinom 6,1%, beim invasiv lobulärem Karzinom 8% und beim medullärem Karzinom traten 3,7% Lokalrezidive auf. Eine Rezidivfrequenz des DCIS von 15% nach 5 Jahren stellten Habel et al. fest [67].

Als weitere wichtige prognostische Faktoren, die zum Lokalrezidiv prädisponieren, werden das Alter bei Primärtherapie [159, 171] und der Tumorbefall des Resektionsrandes [6, 72, 159] sowie die extensive intraduktale Komponente in der Umgebung des Primärtumors [171]

und der Prämenopausestatus [67, 171] diskutiert. Ein erhöhter BMI sowie eine Hormonersatztherapie scheinen das Rezidivrisiko beim Duktalen Carcinoma in situ zu erhöhen [67].

Die Tumormarker CA 15-3 und CEA haben in der Rezidivdiagnostik keinen prädiktiven Wert. Es wurde jedoch eine prognostische Relevanz hinsichtlich der Metastasierungssituation nachgewiesen. Das Dreifache der Norm und weiter ansteigende Werte sind ungünstige Prognosekriterien mit kurzem Überleben [20, 94].

#### **4.1.3 Vorgehen beim Rezidiv nach BET und Mastektomie**

Die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft [96] empfiehlt bei einem intramamären Rezidiv ein operatives Vorgehen. Die beste lokale Tumorkontrolle wird durch die sekundäre Mastektomie erzielt. Eine wiederholte brusterhaltende Operation kann bei günstiger Ausgangssituation: DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation erfolgen. Falls keine adjuvante Strahlentherapie im Rahmen der Primärtumorbehandlung durchgeführt wurde, sollte diese nach operativer Therapie eines Rezidivs angeschlossen werden. Des Weiteren kann eine erneute kleinvolumige Bestrahlung auch nach vorangegangener adjuvanter Radiotherapie indiziert sein, wenn zusätzlich ungünstige Prognosefaktoren vorliegen.

Liegen bei Entdeckung des Rezidivs Fernmetastasen vor, so tritt die Behandlung der Systemerkrankung in den Vordergrund und die lokale Behandlung dient der alleinigen lokalen Kontrolle [72]. Hat das Rezidiv eine günstige Histologie bei einer Größe bis 2 cm scheint nach Kurtz et al. [98, 99] die Art der salvage-Operation keinen Einfluss auf das Überleben zu haben.

Das Spektrum der chirurgischen Therapie der Thoraxwandrezidive nach Mastektomie hat sich in den letzten Jahren mit einer Reihe plastischer Operationen zur Deckung auch großer Defekte stark erweitert. Eine Behandlungsalternative des Brustwandrezidives zur ultraradikalen Chirurgie stellt nach einer Publikation von Mayer [112] die Kombination einer chirurgischen Exzision mit perioperativer erneuter Bestrahlung dar. So empfiehlt auch die S3-Leitlinie [96] eine R0-Resektion der Thoraxwandrezidive. Kleine Narbenrezidiven können durch lokale Exzision im Gesunden, größere Thoraxwandrezidive durch Brustwandresektion behandelt werden. Sollte keine Bestrahlung nach der Primärtumoroperation erfolgt sein, wird diese ebenfalls empfohlen. Eine wiederholte kleinvolumige postoperative Radiotherapie kann bei ungünstigen Risikofaktoren indiziert sein.

Bei Vorliegen lokoregionaler Lymphknotenrezidive kommt gemäß den S3-Leitlinien [96] eine erneute Resektion mit oder ohne Bestrahlung in Betracht bzw. eine ausschließliche lokale Radiotherapie, falls die Operationsmöglichkeiten limitiert oder nicht kurativ durchführbar sind. Erzielt die chirurgische Therapie der isolierten supraklavikulären Lymphknotenrezidive mit Bestrahlung oder in Kombination mit einer Chemotherapie oder Hormontherapie in der Mehrzahl der Fälle eine erfolgreiche lokale Kontrolle, ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 38% doch schlecht [142].

Im vorliegenden Patientenkollektiv erfolgte nach brusterhaltender Therapie in etwa zu gleichen Teilen (8 respektive 7 Fälle) eine zweite brusterhaltende Tumorexstirpation oder eine sekundäre ablative Operation der lokoregionären Rezidive. Nach Mastektomie wurde vorwiegend eine Tumorexstirpation (n=35) durchgeführt. Nach primär einfacher Mastektomie erfolgte in 7 Fällen eine zweite ablative Operation.

## 4.2 Wertigkeit der diagnostischen Methoden

### 4.2.1 Wertigkeit der diagnostischen Methoden nach brusterhaltender Therapie

In verschiedenen Arbeiten wird der komplementäre Zusammenhang der Mammographie und Palpation in der Nachsorge nach konservativer Therapie des Mammakarzinoms betont [64, 75, 114, 163]. Interessanterweise zeigen die mit der Mammographie diagnostizierten Lokalrezidive ein signifikant niedrigeres Tumorstadium und weniger Invasivität [63, 174], wobei die damit erzielten Verbesserungen des Gesamtüberlebens und des Weiteren rezidivfreien Überlebens nicht signifikant sind.

Von 27 auswertbaren Mammographien im vorliegenden Patientengut wurden nach brusterhaltender Therapie 4 Rezidive richtig diagnostiziert sowie 7 Rezidive falsch präoperativ als benigne eingestuft. Richtig erkannt wurden 14 von 16 benignen Befunden. Dies entspricht einer Sensitivität von nur 36,4 % und einer Spezifität von 87,5%. Durch die Palpation wurden 8 Rezidive und 4 benigne Befunde mit einer Sensitivität von 72,7% und einer Spezifität von 25% richtig diagnostiziert. Falsch eingestuft wurden mit der Palpation 3 Befunde, die histologisch ein Rezidiv ergaben. Durch die Kombination beider Verfahren wurden 9 der 11 Rezidive und nur 1 der 16 benignen Befunde richtig erkannt und konnten somit eine Sensitivität von 81,8 % und eine Spezifität von nur 6,2% erzielen. Dies bedeutet hinsichtlich der Sensitivität einen diagnostischen Zugewinn durch die Kombination der Methoden auf 81,1% um 44,7% von 36,4% mit der Mammographie allein bzw. um 8,4% von 72,7% mit der Palpation als alleinige Untersuchungsmethode. Die Spezifität wird im Vergleich mit der Mammographie allein in der Kombination um 81,3% reduziert. Mit der Palpation allein werden 4 Rezidive und mit der Mammographie allein nur ein Rezidiv präoperativ richtig erkannt. In der Literatur werden in der Rezidivdiagnostik für die Mammographie Sensitivitäten zwischen 37,5 – 95,5% und für die Palpation zwischen 45,5 – 90,5% angegeben [8, 56, 75, 114, 163]. Die Spezifitäten in den genannten Arbeiten variieren für die Mammographie zwischen 52% und 60% sowie für die Palpation zwischen 22,7% und 40%. In der Untersuchung von Mennel et al. [114] wurden 21 Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie diagnostiziert. Die Rezidivdiagnose wurde in 19 der 21 Fälle primär durch die Palpation gestellt. Von diesen fand sich nur in 14 Fällen zusätzlich ein mammographischer Hinweis auf ein Rezidiv in Form einer unscharf begrenzten Verschattung. In 5 Fällen fand sich kein röntgenologisches Korrelat. Nur in 2 Fällen wurde ausschließlich durch die Mammographie aufgrund gruppierter Mikroverkalkungen eine Rezidivdiagnose gestellt. 85,7% der Rezidive befanden sich im Bereich des ehemaligen Tumorbettes. Die Mammographie diagnostizierte 14 der 21 Rezidive richtig, was einer Sensitivität von 66,6 % für die Mammographie gegenüber 90,5% für die Palpation entspricht, vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Hassel et al. [75] untersuchten 49 suspekta Befunde nach Tumorektomie und Bestrahlung. Die Mammographie allein diagnostizierte 7 von 24 Rezidiven, die Palpation allein 14 Rezidive und zusammen zusätzlich 2 Rezidive. Die Mammographie erreicht damit eine Sensitivität von 37,5% und die Palpation eine Sensitivität von 66,6%. 88% der Rezidive befanden sich vergleichbar mit den Ergebnissen von Mennel et al. [114] im Bereich des ehemaligen Tumorbettes. Von 25 benignen Herdbefunden wurde durch die Mammographie in 24% der Fälle (n = 6) die Indikation zur Biopsie gestellt. Aufgrund der klinischen Untersuchung erfolgten 14 Biopsien und für beide Methoden zusammen nochmals in 4 weiteren Fällen. Damit erzielt die Mammographie eine Spezifität von 60% und die klinische Untersuchung von 40%. Greenstein et al. [64] erhalten

bei 38 untersuchten Rezidiven für die Mammographie eine 55%ige Sensitivität bei einer Spezifität von 60%. Für die Palpation werden eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 30% erzielt. Beide Untersuchungsmodalitäten zusammen konnten alle 38 Rezidive identifizieren. Der pVHSW für die Mammographie war in dieser Studie mit 72% vergleichbar mit unserem Ergebnis von 71,4%. Innerhalb des primären Tumorgebietes befanden sich 55% der Rezidive. Die Sensitivität für die Mammographie war für Rezidive außerhalb des Primärtumorgebietes mit 71% deutlich höher. Die klinische Untersuchung erzielte eine bessere Sensitivität von 71% im Primärtumorbett als die Mammographie mit 43%. Stomper et al. [163] geben für die Mammographie bei 23 untersuchten Rezidiven eine Sensitivität von 61% gegenüber der Palpation von 65% an. Die Spezifität der Mammographie ist mit 59% und der Palpation von 22,7% vergleichbar den Angaben von Greenstein et al. [64]. In Übereinstimmung mit den genannten Arbeiten kann festgestellt werden, dass die Untersuchungsmodalitäten Palpation und Mammographie als komplementär in der Rezidivdiagnostik zu bewerten sind. Als Einzelmethode hat die Palpation eine höhere Sensitivität vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Die Spezifität der Palpation ist aber in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen schlechter als mit der Mammographie und führt somit zu einer Beeinträchtigung der Effizienz in der Kombination der Methoden auf 37% in unserem Untersuchungskollektiv. Die Sensitivität der Kombination beider Verfahren für unser Patientenkollektiv beträgt 81,8%. Es konnten 2 maligne Befunde weder mit der Palpation noch mit der Mammographie richtig erkannt werden. Diese Rezidive wurden zusätzlich mit der Sonographie richtig diagnostiziert, so dass in der Kombination aller Methoden eine 100%ige Sensitivität erzielt wurde. Die Sonographie als Einzelmethode hat eine Sensitivität von 90,9% bei einer Spezifität von 68,8%, liegt damit in der Sensitivität höher als mit der Palpation oder Mammographie als Einzelmethode, in der Spezifität zwischen der Mammographie und Palpation. Die Kombination von Palpation und Sonographie erzielte ebenfalls eine Sensitivität von 100%, während in der Kombination Sonographie und Mammographie eine Sensitivität von 90,9% erreicht wird. Im Gegensatz zur Sonographie und Palpation erbrachte die Mammographie keinen diagnostischen Zugewinn, da sie kein zusätzliches Rezidiv diagnostizierte.

Die Effizienz der Methoden als Ausdruck der richtigen Gesamtschätzung ist für die Sonographie mit 81,5% am höchsten, gefolgt von der Kombination Mammographie/Sonographie mit 70,3% und der Mammographie als Einzelmethode mit 66,6%. Die niedrigste Effizienz wurde für die Kombination Palpation/Mammographie mit 37%, gefolgt von der Kombination Palpation/Mammographie/Sonographie mit 41% und der Palpation allein mit 44,4% ermittelt. Ursache ist die niedrige Spezifität der Palpation von 25%, die eine Beeinträchtigung der Effizienz in der Kombination der Methoden mit der Palpation darstellt. Die Wertigkeit der Sonographie in der Nachsorge des Mammakarzinoms wird kontrovers beurteilt. Buchberger et al. [18] sehen in der Mammographie und Sonographie komplementäre Methoden. In ihrer Studie wurden von 14 Rezidiven mammographisch 11 und sonographisch 12 richtig erkannt. Mit beiden Verfahren kombiniert konnten alle Rezidive nachgewiesen werden. Vergleichbar unseren Ergebnissen, wurden 3 Lokalrezidive nur sonographisch, nicht jedoch mammographisch diagnostiziert. Es handelte sich um kleine Karzinome in stark durch Narbengewebe und Strahlenfibrose verdichteten Brustdrüsen. Zwei Lokalrezidive manifestierten sich lediglich in der Mammographie durch Mikroverkalkungen. Die klinische Untersuchung allein konnte nur 6 Rezidive nachweisen. In der Arbeitsgruppe von Gerlach wurden unter 61 Lokalrezidiven nach brusterhaltender Therapie

16 Rezidive (26,2%) ausschließlich sonographisch und 6 Rezidive (9,8%) ausschließlich mammographisch bei 6jähriger Verlaufsbeobachtung diagnostiziert [56]. Balu-Maestro et al. [8] betonen, dass die Sonographie nach brusterhaltender Therapie in der Diagnostik früher Komplikationen wie Hämatome, Abszesse und Serome sowie späterer benigner Veränderungen mit einer Spezifität von 100% gegenüber der Mammographie mit 52% überlegen ist. In der Erkennung von Rezidiven ist die Sonographie mit einer Sensitivität von 90,9% der Mammographie unterlegen (Sensitivität 95,5%). Die höhere Sensitivität der Mammographie erklärt sich durch die größere Anzahl von Rezidiven mit Mikroverkalkungen, die nicht mit der Sonographie darstellbar waren. Außerdem wird die Aussagekraft der Sonographie durch die Schallschattenbildung von Narbengewebe reduziert, da in diesem Bereich gelegene Rezidive nicht dargestellt werden können, andererseits ein Rezidiv in der Narbe mit Schallschatten vermutet werden kann. Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus unserem Patientenkollektiv ist die klinische Untersuchung in der Arbeitsgruppe von Balu-Maestro mit einer Sensitivität von 45,5% der Sonographie und Mammographie unterlegen. Die Spezifität von 28% ist vergleichbar mit unserem Ergebnis. Ciatto et al. [22] empfehlen den Einsatz der Sonographie ausschließlich zur Differenzierung all derjenigen klinischen und mammographischen Befunde mit geringem Rezidivrisiko. Die höchste Treffsicherheit in der Rezidivdiagnose nach brusterhaltender Therapie erzielte in dieser Arbeit die Kombination Palpation/Mammographie/Zytologie mit 100%. Die Sonographie allein hatte eine Sensitivität von 77% gegenüber der Mammographie mit 64% und der Palpation von 75% sowie Zytologie von 81%. Die mammographisch falsch negativen Befunde waren ausschließlich durch die operationsbedingten Vernarbungen bedingt. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen kommen aber auch mehrere Autoren zu dem Schluss, dass die Kombination der Sonographie und Mammographie in der Nachsorge effizient ist. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Balu-Maestro et al. findet sich jedoch in unserem Untersuchungskollektiv für die Sonographie mit 68,8% eine niedrigere Spezifität gegenüber der Mammographie von 87,5%. Ein Grund für diese Differenz liegt wahrscheinlich in der Anzahl früher postoperativer Veränderungen, wie Hämatome und Serome, die in die Studie der Arbeitsgruppe von Balu-Maestro aufgenommen wurden und erfahrungsgemäß mit der Sonographie sehr gut differenziert werden können. Der Empfehlung der Arbeitsgruppen von Balu-Maestro [8] und Gerlach [56], die Sonographie in die Nachsorge zu integrieren, können wir uns letztendlich anschließen. Der Nachweis der hohen Effizienz der Sonographie als Einzelmethode und in der Kombination mit der Mammographie in einer Vielzahl von Untersuchungen macht eine Neubewertung der Rolle der Sonographie erforderlich [81, 109]. Um mit einem hohen Evidenzgrad eine Änderung der Nachsorgeempfehlungen und eine reguläre Aufnahme der Sonographie in das Nachsorgeschema der S3-Leitlinie [96] zu erwirken, sind weitere prospektive Studien notwendig.

#### **4.2.1.1 Mammographischer und sonographischer Befundverlauf nach brusterhaltender Therapie und die Problematik der Differenzierung maligner und benigner Befunde bezogen auf das vorliegende Patientenkollektiv**

Die mammographische Beurteilung und Rezidivdiagnose der Brust nach konservativer Therapie wird durch ein operations- und bestrahlungsbedingtes Haut- und Subcutisödem und eine Dichtezunahme des verbliebenen Drüsenkörpers beeinträchtigt. Vergleichbare mammographische Nachbeobachtungsstudien konnten zeigen, dass diese Veränderungen

vorwiegend im ersten Jahr nach abgeschlossener Therapie stattfinden und sich innerhalb der folgenden 2–3 Jahre fast vollständig zurückbilden [18, 32, 89, 119]. Parallel finden sich ähnlich dem mammographischen Bild nach Operation und Bestrahlung auch eine vermehrte Echogenität des Drüsenkörpers in der Sonographie sowie eine Verbreiterung des kutanen Reflexbandes, eine Reflexsteigerung des subkutanen Fettgewebes und Maskierung der Cooperschen Ligamente. Durch die Reflexsteigerung der Haut und Subkutis kann es zu einer Beeinträchtigung der sonographischen Beurteilung daruntergelegener Drüsenanteile kommen. Vergleichbar der mammographischen Verlaufsbeobachtung kommt es im Verlauf von 2 Jahren zu einer Rückbildung der genannten posttherapeutischen Veränderungen [119, 168]. Die mammographische Verlaufsbeurteilung der Narbenbildung ist ebenfalls von besonderer Wichtigkeit. Die Differenzierung zwischen Rezidiv und Narbengewebe kann schwierig sein. Das wichtigste Kriterium für eine Narbe ist, dass in den mammographischen Verlaufsuntersuchungen Dichte und Störung der Architektur der Narbenregion kontinuierlich abnehmen [38]. Ein besonderes Augenmerk ist dabei der Morphologie und dem Auftreten neuer Verkalkungen zu widmen [32]. Verkalkungen im Bereich der Narben traten in der Studie von Buchberger et al. in 30% der Patientinnen innerhalb der ersten zwei Jahre auf [18]. Die Problematik der mammographischen und klinischen Differenzierung benigner und maligner Herdbefunde nach brusterhaltender Therapie war auch Gegenstand einer Studie von Dershaw et al. [35]. Bei insgesamt 10 Rezidiven in der genannten Arbeit fanden sich in 3 Fällen keine mammographischen Veränderungen. Von 18 benignen Befunden die zur bioptischen Abklärung führten, wurde in 3 Fällen die Indikation durch die Mammographie allein aufgrund von Mikroverkalkungen gestellt. 9 benigne und palpable Herdbefunde zeigten ebenfalls in der Mammographie einen korrespondierenden umschriebenen Herdbefund ohne Verkalkungen. Ein klinisch palpabler Herdbefund mit unauffälliger Mammographie ist somit höchstwahrscheinlich benigne, wogegen neu aufgetretene Mikroverkalkungen einen benignen Befund nicht immer ausschließen. So fanden Stomper et al. [163] in ihrem Patientenkollektiv 3 von 6 benignen Befunden mit neu aufgetretenen Mikroverkalkungen. Solin et al. [160] fanden den Zusammenhang, dass im Primärtumorgebiet aufgetretene Mikroverkalkungen in 54% der Fälle benigne sind im Gegensatz zu neu aufgetretenen Verkalkungen in einem anderen Quadranten, die in 80% der Fälle durch ein Rezidiv verursacht werden. Während Mikroverkalkungen eine Domäne der Mammographie sind, kann die Entdeckung von neuen Gewebsverdichtungen in der posttherapeutisch bestrahlten Brust schwierig sein. Hier übernimmt die Sonographie eine komplementäre Rolle, da der Tumor-Gewebe-Kontrast im Sonogramm größer ist und umschriebene Rezidive gut abgrenzbar sind [52, 168]. Sonographisch imponieren Narben in der Regel als inhomogene, echodichte, bandförmige das subkutane Fettgewebe durchsetzende Strukturen mit mehr oder weniger ausgeprägtem Schallschatten [18]. Weiterhin zu differenzieren sind posttherapeutische Komplikationen, wie Hämatome, die sich als homogene, dichte und gut abgrenzbare Verschattungen im Operationsgebiet nachweisen lassen. Mundinger et al. [119] konnten auch 24 Monate nach Therapie noch in 18% der Fälle Restverschattungen im Operationsgebiet als Folge des postoperativen Hämatoms nachweisen. Schwierig ist die mammographische Beurteilung der diffusen Form eines Hämatoms, wenn dieses entzündliche Begleitveränderungen aufweist [32]. Sonographisch imponieren Serome und Hämatome in der Regel als echoarme oder echofreie relativ gut abgrenzbare Strukturen, deren Konversion in echoheterogenes Granulationsgewebe und zuletzt echoreicheres Narbengewebe sich exakter als mit der Mammographie darstellen lassen [119]. Von Vorteil ist weiterhin

die sonographiegestützte Punktion der Hämatome und Serome, mit der gleichzeitig eine sofortige differentialdiagnostische Abklärung erfolgen kann.

Die Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie ist aufgrund der genannten Veränderungen in den ersten 2–3 posttherapeutischen Jahren erschwert. Gerade im Hinblick auf den bekannten Fakt, dass die Mehrzahl der Rezidive in den ersten 2–3 Jahren auftreten, ist von der mammographischen Nachsorge besondere Aufmerksamkeit und Präzision gefordert. Die Mehrzahl der Rezidive erscheinen mammographisch wie die Primärtumoren entweder als neu aufgetretene umschriebene Gewebeverdichtungen oder in Form neu aufgetretener Mikroverkalkungen. Die Übereinstimmung ist umso höher, wenn das Rezidiv im Primärtumorgebiet auftritt [138]. Das Erscheinungsbild kann aber auch variieren oder Rezidive mammographisch occulter Primärkarzinome können sich mit einem mammographischen Herdbefund manifestieren [178]. Ein weiterer mammographischer Rezidivhinweis ist eine Zunahme der Größe und Dichte des Narbengewebes und eine erneute Zunahme der bestehenden posttherapeutischen Hautverdickung [33, 38, 79, 130]. Generell sind die sonographischen Diagnosekriterien für intramammäre Rezidive dieselben wie für das primäre Mammakarzinom. Es handelt sich in der Regel um neu aufgetretene echoarme Herdbefunde mit oder ohne Schallschattenbildung oder sie erscheinen wie Lymphknotenmetastasen oder erinnern an ein Primärkarzinom [18, 108, 156]. Die Abgrenzung zur Narbenbildung kann teilweise sehr schwierig sein, da sich auch Narben häufig als echoarmer Befund mit unscharfer und unregelmäßiger Begrenzung und Schallschattenbildung erscheinen. Die Verlaufskontrolle ergibt für die Narbe jedoch einen konstanten Befund, für das Rezidiv nicht [108, 156].

Die niedrige Sensitivität der Mammographie von 36,4% mit 7 falsch negativen Befunden für unser Patientenkollektiv kann einerseits dadurch erklärt werden, dass kein Rezidiv sich durch typische Mikroverkalkungen manifestiert hat. Ein histologisch diagnostiziertes nonpalpables Narbenrezidiv mit malignitätsverdächtigem Herdbefund in der Sonographie wies mammographisch eine ringförmige Verkalkung auf. Diese kleinen dystrophen Verkalkungen sind posttherapeutisch von suspekten Verkalkungen häufig schwer zu unterscheiden. Hilfreich wären eine Vergrößerungsmammographie und eine kurzfristige Verlaufskontrolle [79]. Ein Narbenrezidiv 6 Monate nach brusterhaltender Operation zeigte mammographisch eine flächig-streifige Verdichtung, die nicht malignitätsverdächtig eingestuft wurde. Mit der Palpation und Sonographie ergab sich ein malignitätsverdächtiger Herdbefund in der Narbe. Von Bedeutung ist in der mammographisch falsch negativen Beurteilung dieses Narbenrezidives auch die kurze Zeitspanne nach brusterhaltender Therapie mit bekannter eingeschränkter differentialdiagnostischer Einschätzung der Narbenregion. 2 weitere intramammäre Rezidive mit Lokalisation außerhalb des Primärtumorgebietes und einer histologischen Größe von 10 und 15 mm wiesen ebenfalls mammographisch keinen Herdbefund auf. Sonographisch zeigte sich in beiden Fällen ein malignitätsverdächtiger Herdbefund, wobei nur eines dieser Rezidive auch palpabel war. Die Ursache von 3 weiteren mammographischen falsch negativen Befunden ohne Nachweis eines neu aufgetretenen Tumorkernschattens kann mit der Lokalisation der Rezidive begründet werden, da es sich um eine axilläre Lymphknotenmetastase und in einem weiteren Fall um ein Narbenrezidiv der axillären Narbe handelte, die mammographisch technisch nicht erfassbar sind sowie um ein exzentrisch lokalisiertes Rezidiv am Ansatz der Brustdrüse, das mammographisch nicht erfasst wurde, obwohl es eine histologische Größe von 30 mm

aufwies. Die in der Studie von Greenstein et al. [64] beobachtete Abhängigkeit der falsch negativen mammographischen Befunde von der Lokalisation des Herdbefundes konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht gefunden werden. 70,6% der falsch negativen mammographischen Befunde waren in der genannten Arbeit im Lumpektomiequadranten lokalisiert. Von 7 falsch negativen mammographischen Befunden fanden sich in unserem Patientenkollektiv 42,6% im primären Operationsgebiet und 71,4% außerhalb des Quadranten des Primärtumors.

Die mammographisch falsch positiven Einschätzungen für 2 benigne Befunde beruhten im Fall einer Mastopathie auf eine mammographisch suspekt befundete umschriebene Verdichtung sowie im Fall eines histologisch diagnostizierten Narbengewebes auf eine mammographisch suspekt befundete grobschollige Verkalkung und einen malignitätsverdächtigen palpatorischen Befund. Beide Befunde wurden durch die Sonographie als benigne eingeschätzt. Von 18 falsch positiven mammographischen Befunden in der Untersuchung von Buchberger et al. [18] fanden sich in der Mehrzahl ebenfalls Narbengewebe oder Mastopathien.

Die Sensitivität der Sonographie in unserer Untersuchung war für Herdbefunde nach brusterhaltender Therapie mit 90,9% und einem präoperativ falsch negativem Befund sehr hoch. Es handelt sich um ein Narbenrezidiv von 20 mm Größe in der axillären Narbe mit suspektem palpatorischem Befund. Sonographisch und mammographisch fand sich kein spezifischer Befund.

Die Spezifität der Sonographie mit 68,8% ist in unserem Patientenkollektiv der Mammographie mit 87,5% unterlegen. Von 5 sonographisch falsch positiv eingestuften Befunden konnte mammographisch kein korrespondierender suspekter Herdbefund nachgewiesen werden. Es handelte sich dabei um einen sonographisch suspekt befundeten axillären Lymphknoten von 10 mm Größe. Die Differenzierung zwischen einer Lymphknotenmetastase und einem reaktiv vergrößerten Lymphknoten ist sonographisch nicht immer ganz eindeutig, da jeder vergrößerter Lymphknoten zunächst suspekt einzuschätzen ist. Die Farbdopplersonographie kann möglicherweise hilfreich in der Differenzierung sein [15, 56, 156]. In zwei weiteren falsch positiven präoperativen Befundungen wurde histologisch ein entzündlich resorptiver Herdbefund nachgewiesen. Sonographisch erschienen ein Herd fast echoleer und ein Herd teils echoarm, teils echoreich mit senkrechter Tumorachse und in einem Fall nicht komprimierbar. Die Begrenzung war in einem Fall glatt und im zweiten Fall gelappt. Beide Befunde sind zunächst suspekt eingestuft worden, zumal ein Befund auch einen suspekten Palpationsbefund aufwies. Retrospektiv sind beide Befunde eher als indifferent einzustufen, da sie benigne und maligne Kriterien aufweisen. In einem Fall eines suspekt eingestuften Befundes in der Narbe fand sich sonographisch ein unregelmäßig begrenzter, zentral echoleerer, inhomogener Herdbefund mit ausgesprochener Schallschattenbildung. Histologisch ergab sich das Bild einer hyalin-sklerosierten Narbe. Hier zeigt sich die Schwierigkeit der sonographischen Differenzierung von Narbengewebe im B-Bild, da diese aufgrund vorhandener Malignitätskriterien nicht von einem Rezidiv zu unterscheiden ist. In Zukunft vermag auch hier die Dopplersonographie eine Verbesserung der Differenzierung vorzunehmen [165]. Ein Fremdkörpergranulom mit sonographisch und palpatorisch suspekter Befundung stellte sich sonographisch als unscharf begrenzter, echoarmer Herdbefund mit bilateralem Schallschatten dar. Auch hier zeigt sich die Problematik, dass benigne Befunde Malignitätskriterien aufweisen und sonographisch so befundet werden müssen.

#### 4.2.2 Wertigkeit der diagnostischen Methoden nach ablativer Operation

In der Nachsorge nach Mastektomie kommen bildgebende Verfahren in der Beurteilung der Narbe und Axillarregion nicht so häufig zum Einsatz, da über 50% der Haut- und Thoraxwandrezidive durch die klinische Untersuchung diagnostiziert werden können. In der aktuell geltenden Leitlinie zur Nachsorge (1. Aktualisierung 2008) ist nach Mastektomie derzeit die Palpation der zentrale Bestandteil der Nachsorge [96]. Nach Dalberg et al. [29] lässt sich ein lokales/lokoregionales Rezidiv nach Mastektomie am besten durch die klinische Untersuchung diagnostizieren. Obwohl die Sonographie als regelmäßige Nachsorgeuntersuchung empfohlen wird, ist sie im Nachsorgeschema nicht explizit gefordert. Bei unklaren Befunden kann ergänzend eine MRT durchgeführt werden und es ist eine histologische Sicherung mittels Stanzbiopsie erforderlich [96]. Mammographisch sind die peripher oder brustwandnah gelegenen Befunde nur in der Hälfte der Fälle zu erfassen. Für die sonographische Beurteilung liegen die Verhältnisse günstiger. So konnte die Arbeitsgruppe von Gerlach [56] von 36 Lokalrezidiven nach Mastektomie ausschließlich 9 Rezidive (25%) durch die Sonographie diagnostizieren. Diese nicht palpablen Rezidive waren entweder direkt oberhalb des Pectoralmuskels oder in der Narbe lokalisiert. Die Mammographie versagte in nahezu jedem 2. Fall. Begründet wurde die hohe falsch-negative Rate mit der entweder exzentrischen Lokalisation dieser Rezidive oder Lokalisation in der Thoraxwand. Andere Autoren stellen fest, dass die Sonographie effizienter ist, als die Mammographie oder Computertomographie aufgrund ihrer besseren Darstellung kleiner und in der Haut lokalisierter Herdbefunde, ihrer geringen Kosten und leichten Verfügbarkeit sowie fehlender Strahlenbelastung [91]. Verschiedene Autoren bestätigen eine direkte Korrelation zwischen Größe der Rezidive und der Überlebensrate [170]. So stellten Dunst et al. fest [39], dass die Früherkennung des isolierten lokalen bzw. lokoregionalen Rezidivs einen positiven Einfluss auf das Überleben hat und somit die regelmäßige Überprüfung der lokalen und axillären Tumorfreiheit eine wichtige Aufgabe der Nachsorge darstellt. Dementsprechend werden lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer (50-70%) und lediglich bei 30% mit palliativer Zielsetzung therapiert. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Diagnose kleiner Rezidive an Bedeutung. In diesem Zusammenhang konnten Gerlach et al. [56] in ihrer Studie mit der Sonographie Rezidive und Lymphknotenmetastasen mit einer durchschnittlichen Größe von 11,2 mm erfassen. Die mit der Palpation erkannten Rezidive und Lymphknotenmetastasen waren mit 23,9 mm und 21,2 mm doppelt so groß. Somit gelingt durch die Sonographie aber nicht durch die Palpation eine Früherkennung der Rezidive. Die in unserer Untersuchung mit der Palpation erkannten Rezidive und Lymphknotenmetastasen haben eine durchschnittliche Größe von 13,6 mm. Die mit der Sonographie erkannten Rezidive weisen eine mittlere Größe von 14,2 mm auf. Somit konnten wir im Gegensatz zu Gerlach keinen signifikanten Unterschied feststellen. Balu-Maestro [8] hält die Sonographie nach Mastektomie für nützlich in der Beurteilung der Infiltrationstiefe der Hautrezidive und in der Nachsorge von Patientinnen nach prothetischer Brustrekonstruktion. Nach Rissanen [138] sind Mammographie, Sonographie und klinische Untersuchung komplementäre Methoden in der Nachsorge. Die Sonographie stellt die beste Methode zur Beurteilung der Thoraxwand außerhalb der Narbenregion und der Axillarregion dar, da diese mammographisch nicht beurteilbar waren. Die Sensitivität der Sonographie ist mit 91% der Palpation mit 79% und der Mammographie mit 45% in der genannten Untersuchung überlegen. In einer weiteren Untersuchung war die Sonographie mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 88,2% ebenfalls der Palpation mit einer

Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 35,2% überlegen [182]. Die MRT zeigte in dieser Studie eine Sensitivität und Spezifität von 100%. In unserer Untersuchung wurden alle Diagnosen, die zur operativen Abklärung führten, ausschließlich durch die Palpation und Sonographie gestellt. 36 von 42 Thoraxwand-, Narben- und Lymphknotenrezidiven wurden durch die Palpation mit einer Sensitivität von 85,7% und ausschließlich 1 benigner Befund mit einer Spezifität von 6,7% richtig eingestuft. Durch die Sonographie wurden 38 Rezidive und 7 benigne Befunde richtig diagnostiziert und erreichte somit eine Sensitivität von 90,5% und eine Spezifität von 46,7% vergleichbar den Ergebnissen von Gerlach und Rissanen [56, 138]. Die Kombination der Methoden erzielte einen diagnostischen Zugewinn hinsichtlich der Sensitivität durch Detektion aller Rezidive auf Kosten der Spezifität. Alle Rezidive konnten in der Kombination richtig erkannt werden (Sensitivität 100%). Die Signifikanzprüfung ergab für beide Methoden (Palpation vs. Sonographie:  $p=0,095$ ) und im Vergleich der Einzelmethode zur Kombination ( $p = 0,509$ ,  $p = 0,310$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied. Für die Kombination Sonographie/Palpation konnte im Vergleich nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie ein statistisch signifikanter Unterschied erzielt werden ( $p = 0,02$ ). Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Palpation und Sonographie als komplementäre Methoden in der Nachsorge nach Mastektomie gegenüber der brusterhaltenden Therapie bessere Ergebnisse erzielen. Ursache ist die für die klinische Untersuchung und Sonographie bessere Zugänglichkeit der Thoraxwand und Narbenregion. Von 6 palpatorisch nicht erkannten Rezidiven waren 5 Befunde nicht palpabel mit einer Größe zwischen 5–23 mm, die alle durch die Sonographie entdeckt wurden. Ein palpables und benigne eingestuftes Rezidiv wurde ebenfalls durch die Sonographie richtig bewertet. Die benignen Befunde wurden in der Kombination beider Methoden jedoch alle falsch positiv eingestuft, da entweder die Sonographie oder Palpation einen malignitätsverdächtigen Befund ergaben. Das bedeutet hinsichtlich der Spezifität in der Kombination der Methoden eine Beeinträchtigung bedingt durch die falsch positiven Befunde durch die Palpation. Alle Lymphknotenrezidive wurden durch die Kombination der Untersuchungsmodalitäten erkannt. Die Sonographie konnte ein axilläres Lymphknotenrezidiv zusätzlich diagnostizieren. Axilläre Rezidive sind eine seltene Entität mit einer Rate von 1–5,7% [57, 113, 120]. Durch die Sonographie können die Lymphknotenstationen axillär und supraklavikulär gut beurteilt werden. Sie erscheinen im Ultraschall echoarm, glatt begrenzt mit einem echoreichen Binnenecho in Höhe des Lymphknotenhilus. Die Differenzierung zwischen einer Metastase und einem reaktiv vergrößerten Lymphknoten ist sonographisch jedoch nicht immer möglich [15, 56, 156]. Hier bietet sich die Farbdopplersonographie als zusätzliche Entscheidungshilfe an. Nach Sohn [157, 158] zeigen die Erfahrungen, dass der Nachweis eines arteriellen Gefäßes im Lymphknoten ein zusätzlicher Hinweis auf einen malignen Charakter der Lymphknotenschwellung darstellt.

8 Patientinnen aus dem vorliegenden Kollektiv mit suspekten Herdbefunden haben eine Brustrekonstruktion nach vorangegangener ablativer Operation erhalten. Es wurden 6 Rezidive und 2 benigne Befunde diagnostiziert. Rezidive nach Muskellappen-Rekonstruktion sind selten und werden mit 2,3–10,6% angegeben [101, 154]. Die Mehrzahl der Rezidive sind subkutan oder in der Haut, wenige in der Thoraxwand lokalisiert. Nach Mastektomie und Rekonstruktion ist bei der asymptomatischen Patientin in Deutschland nur die klinische Untersuchung Standard. Im Falle eines Palpationsbefundes muss eine gezielte mammographische und sonographische Abklärung erfolgen. Nach Rekonstruktion mittels einer Prothese ist die Aussagekraft der Mammographie wegen der nur teilweisen mammog-

raphischen Erfassbarkeit des die Prothese umgebenden Gewebes beeinträchtigt [8, 79]. Nach Rekonstruktion mit Eigengewebe kann die Mammographie wie bei jeder postoperativen Brust vorgenommen werden. Das Muskelgewebe und Bereiche mit dichterem Vernarbung sind eingeschränkt beurteilbar. Mikroverkalkungen und herdförmige Verschattungen im Fettgewebe sind sicher zu erkennen [90]. Die Sonographie in der Beurteilung nach Brustrekonstruktion wird unterschiedlich bewertet. Voraussetzung ist eine ausreichende Erfahrung der Untersucher. Sie wird in der Regel zur gezielten Abklärung von Tastbefunden eingesetzt, da ihre Sensitivität in der Detektion kleiner und nicht palpabler Befunde gering ist [79]. Nach Balu-Maestro [8] ist die Sonographie in der Nachsorge nach Brustrekonstruktion von Interesse, da die Mammographie technisch durch die erschwerte Kompression und die Dichterhöhung durch das Implantat beeinträchtigt ist. Mit der Sonographie können die Prothesen, das restliche Brustgewebe sowie die Thoraxwand teilweise gut dargestellt werden. Die Tumoren folgen den gleichen Beurteilungskriterien wie ohne Prothese. Bei unsicheren Malignitätszeichen sollte eine sorgfältige ultraschallgestützte Punktion durchgeführt werden [108]. Bei diagnostischen Problemen erweist sich die Kontrastmittel-MRT wegen der hohen Sensitivität als wichtigste Ergänzungsmethode [79]. Im vorliegenden Patientengut wurden nach rekonstruktiver Chirurgie 2 benigne Befunde sowie 6 Rezidive gefunden. Durch die Sonographie war in allen Fällen ein Herdbefund nachweisbar. Es wurde nur eine falsch positive Dignitätseinschätzung bei gleichzeitig malignitätsverdächtiger Mammographie und Palpation getroffen. Mit der klinischen Untersuchung wurden 2 falsch positive und 2 falsch negative Einschätzungen getroffen. Von den falsch negativen Dignitätseinschätzungen war ein Rezidiv nicht palpabel unterhalb einer Prothese und in einem weiteren Fall wurde palpatorisch keine klare Dignitätseinschätzung eines 1cm großen muskulären Rezidives nach TRAM-Rotationslappenplastik getroffen.

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigen unsere Ergebnisse, dass die Mehrzahl der Rezidive nach Mastektomie mit der klinischen Untersuchung diagnostizierbar ist. Die Sonographie als komplementäre Methode konnte zusätzlich 6 Rezidive der Thoraxwand und ein axilläres Lymphknotenrezidiv entdecken. Von diesen Rezidiven mit klinisch unauffälliger Untersuchung waren 5 Befunde nicht palpabel. Weiterhin zeigt sich für die Sonographie eine günstigere Spezifität, so dass eine Reduktion der falsch positiven Biopsien erzielt werden könnte. Auch nach rekonstruktiver Chirurgie konnten durch die Sonographie alle Herdbefunde dargestellt und wertvolle differentialdiagnostische Hinweise gewonnen werden. Es liegen eine Vielzahl von Publikationen vor, die zeigen, dass die Sonographie der Palpation in der Beurteilung der Thoraxwand nach Mastektomie überlegen ist und die Rezidive im Durchschnitt kleiner sind als nach Entdeckung durch die Tastuntersuchung [8, 56, 91, 138, 182].

#### **4.3 Ergebnisse der sonographischen Dignitätseinschätzung**

Im vorangegangenen Abschnitt wurde der Sonographie als diagnostische Methode in der Nachsorge nach brusterhaltender Therapie und Mastektomie eine gute Effizienz bescheinigt. Da nicht alle sonographischen Befunde im Vergleich der Nachsorgeuntersuchungen berücksichtigt wurden, erfolgte nochmals für alle 90 auswertbaren Ultraschallbefunde die Aufstellung einer Vierfelderkontingenztafel. Es errechnet sich damit insgesamt für die Sonographie eine Sensitivität von 91,1% bei einer Spezifität von 52,9%. Die Effizienz

beträgt 76,6%. Die Differenzierung benigner und maligner Herdbefunde in der posttherapeutisch veränderten Brust ist sonographisch schwierig, da Rezidive ganz offensichtlich Benignitätskriterien und benigne Befunde Malignitätskriterien aufweisen. Im folgenden Abschnitt werden deshalb gesondert die sonomorphologischen Dignitätskriterien für die vorliegenden Befunde aufgeschlüsselt.

Die diagnostische Wertigkeit der Sonographie wird bei Tumoren kleiner oder gleich 1 cm ( $n = 29$ ) und größer 1 cm ( $n = 54$ ) verglichen. Bei den Läsionen unter 1 cm werden 16 Rezidive richtig erkannt. (Sensitivität 88,9%). Demgegenüber steht eine Spezifität von 45,5% bei 5 falsch positiven Vorhersagen der Ultraschalluntersucher in dieser Befundgruppe. Der positive Vorhersagewert beträgt 72,7% und ist nur gering niedriger als derjenige für Läsionen über 1 cm mit 76,7%. Von den Herdbefunden über 1 cm Größe werden alle Rezidive richtig erkannt (Sensitivität 100%). Die Spezifität von 52,4% ist etwas besser als für die Befundung für die Läsionen kleiner 1 cm. Die Effizienz bei Herdbefunden über 1 cm ist mit 86,3% zwar nicht signifikant, aber höher als diejenige bei Läsionen unter 1 cm mit 72,4%. Hirst [82] stellte in seiner Studie fest, dass Läsionen unter 1 cm Größe unsichere sonographische Malignitätskriterien aufweisen, so dass bei uncharakteristischen Erscheinungsbildern im Zweifelsfalle eher eine maligne Dignitätsvorhersage getroffen wird. Laut Marquet et al. [111] konnten bis auf das Kriterium „dorsales Schallverhalten“ keine signifikanten Unterschiede in der Einstufung von Malignomen unterschiedlicher Größe gefunden werden. Laut Forsat H und Forsat A [50] steigt die Rate der falsch positiven Befunde je kleiner der zu beurteilende Herd ist. Von Bedeutung für die sonographische Beurteilung von Herdbefunden ist auch die verwendete Frequenz des Schallkopfes. So konnte die Arbeitsgruppe von Schulz-Wendtländ [150] eine signifikante Steigerung der Sensitivität des Ultraschalles insbesondere für kleine Tumorgrößen (pT1a und pT1b) bei Verwendung eines 13 MHz-Schallkopfes im Vergleich zu 7,5 MHz erzielen: für die pT1a-Karzinome von 56% auf 78%, und für die pT1b-Karzinome von 78% auf 91%. Die Sensitivität der Hochfrequenzsonographie mit 13 MHz für alle Herdbefunde lag bei 87,2% und für 7,5 MHz bei 82,6%. Die Spezifität war gleichbleibend hoch mit 78,4 und 80,8%. Bei der Analyse der sonomorphologischen Einzelkriterien fand sich für die dorsale Schallabschwächung und die scharfe Abgrenzbarkeit ein statistisch signifikanter Unterschied bei den verwendeten Frequenzen, für die Kriterien Inhomogenität, Unterbrechung der Cooper-Ligamente und irregulärer Duktusverlauf ergab sich kein signifikanter Unterschied, aber eine deutliche Tendenz zur verbesserten Diagnose durch den Einsatz von 13 MHz. Die Mammographie hatte in dieser Untersuchung von insgesamt 819 verdächtigen Mammaläsionen eine Sensitivität von 84,7 % und eine Spezifität von 76,5%. Die höchste Sensitivität der Mammographie lag in der Erkennung präinvasiver Karzinome (DCIS).

Die im vorangegangenen und nachfolgenden Abschnitt genannten und zum Vergleich herangezogenen Arbeiten beziehen sich ausschließlich auf Herdbefunde in der Primärtumordiagnostik, wobei entsprechende Untersuchungen für Herdbefunde in der Rezidivdiagnostik in der Literatur nicht zu finden sind.

In der vorliegenden Untersuchung lässt sich eine Übereinstimmung der sonographischen mit der postoperativen Tumorgröße feststellen. Für benigne Befunde findet sich im Durchschnitt eine Differenz von +12 mm, für die malignen Befunde von +0,1 mm. Die größte positive Differenz von 18 mm ergab sich für einen Fremdkörpergranulom. Die kleinste negative Differenz von 17 mm wurde für ein Thoraxwandrezidiv eines invasiv

duktalen Karzinoms nach Ablatio ermittelt. Im statistischen Vergleich wird kein signifikanter Unterschied in der Größenbestimmung durch die Sonographie und Histologie errechnet. Auch andere Autoren fanden eine Übereinstimmung der sonographischen und histologischen Größenmessung [10, 48, 172]. Die beste Übereinstimmung wurde für Läsionen bis 20 mm erzielt [172]. Dagegen fanden Stosiek et al. [164], dass der Tumordurchmesser sonographisch eher etwas kleiner gemessen wird als der histologische. Auch andere Autoren bestätigen, dass die Ausdehnung der Tumoren mit der Sonographie fast immer unterschätzt wird [44]. Jedoch zeigt sich auch in dieser Arbeit, dass mit zunehmender Tumorgöße die Übereinstimmung der sonographischen und histologischen Größenangaben wächst. Bei Finlayson et al. [44] zeigt sich eine Unterschätzung der Tumorgöße bei 17% der Tumoren > 1 cm und keine Unterschätzung bei Tumoren > 2 cm bei einer gesamten Unterschätzung von 56%. Auch hier kommen die zum Vergleich herangezogenen Daten aus Arbeiten der Primärtumordiagnostik, wobei entsprechende Untersuchungen zu Rezidiven in der Literatur fehlen.

#### **4.3.1 Wertigkeit sonomorphologischer Merkmale für die Dignitätsprognose**

Erste Ergebnisse in der Sonographie der Brust und den sonographischen Erscheinungsformen benigner und maligner Befunde liegen seit den späten 70er Jahren vor [68, 88, 92, 93]. Kriterien für Benignität waren runde, regelmäßig begrenzte Areale, maligne Prozesse zeichneten sich dagegen durch unregelmäßig begrenzte, irregulär strukturierte Formen aus. Bartl et al. [10] untersuchten palpable Herdbefunde sonographisch und stellten sie dem histologischen Erscheinungsbild gegenüber. Dichte, Kontur und Begrenzung zeigten eine signifikante Abhängigkeit vom Tumortyp. Zellreiche Karzinome (Carcinoma solidum et cellulare) wiesen eine geringe Dichte, deutliche Kontur und gleichmäßige, meist gelappte Begrenzung auf. Bindegewebsreiche Karzinome (invasiv-lobuläre und szirrhöse Karzinome) waren geprägt durch eine inhomogene Dichte, undeutliche Kontur und meist strahlig irreguläre Begrenzung. Während die bindegewebigen Karzinome meist deutlich als maligne imponieren, besteht bei den zellreichen Karzinomen große Ähnlichkeit mit Fibroadenomen und Zysten. Schallverstärkung oder Schallabschwächung zeigten keine Abhängigkeit vom Tumortyp. Eine weitere Arbeit, in der der histologische Typ sonographisch beschrieben wird, wurde von Teubner et al. publiziert [166]. Der histologische Typ eines Tumors ist jedoch in der Praxis bei Diagnosestellung nicht bekannt. Von Bedeutung ist vielmehr die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Herdbefunden auf der Grundlage sonomorphologischer Dignitätskriterien. Mit hochauflösenden Geräten wird eine differenzierte Charakterisierung des Gewebes erbracht, die die Identifizierung verschiedener Kriterien für Malignität und Benignität ermöglicht. Seit dem Einsatz hochauflösender Ultraschallgeräte sind verschiedene Arbeiten zur Wertigkeit sonographischer Dignitätskriterien in der Beurteilung primärer Mammatumoren vorgelegt worden. Stavros et al. [162] erzielten bei sorgfältiger Anwendung dieser Beurteilungskriterien bei der Dignitätsbeurteilung von 750 Mammatumoren (625 benigne, 125 maligne Befunde) eine Treffsicherheit von 98,4% und einen negativen Vorhersagewert von 99,5%. Die Gesamtbeurteilung sonomorphologischer Dignitätskriterien ist allerdings erschwert durch die Tatsache, dass nicht für alle Herdbefunde alle Dignitätskriterien zu beschreiben sind [183]. In Analogie zur etablierten BI-RADS-Klassifikation [45] für mammographische Befunde wurde durch die DEGUM auf der Basis der anerkannten sonographischen Dignitätsmerkmale eine Einteilung in 6 Dignitätskategorien vorgenommen [110].

Ziel unserer Arbeit ist es, die Frage zu beantworten, ob die bekannten sonomorphologischen Malignitäts- und Benignitätskriterien auch auf Herdbefunde in der posttherapeutisch veränderten Brust anwendbar sind, zumal für Rezidive bislang keine eigenen diagnostischen Kriterien und deren Gewichtung publiziert wurden.

#### 4.3.1.1 Randkontur

Ein wichtiges Kriterium für die sonographische Zuordnung von Mammaläsionen ist die Beurteilung der Begrenzung des Tumors zu seiner Umgebung. Eine „gezackte“ oder „unregelmäßige“ Randkontur oder „unscharf gezackte“ Randkontur sprechen für das Vorliegen eines malignen Befundes und eine „glatte Randkontur“ eher für das Vorliegen einer benignen Läsion [10, 103, 111, 162, 164]. Bei Marquet et al. [111] erfolgte in der Beurteilung der Randkontur eine Unterteilung in einen „echodichten Randsaum (ERDS)“ sowie einen „Verdrängungsandsaum (VRDS)“ sowie die Beurteilung der Randbegrenzung in eine „gezackte“ oder „glatte“ Randkontur. Zusätzlich erfolgte eine Einschätzung über das Vorhandensein von Tumorausläufern. Mit einer Sensitivität von 87%, einer Spezifität von 85,3% sowie einer Trefferrate von 86,1% ist der „echodichte Randsaum“ in dieser Arbeit als wichtigstes Malignitätskriterium zu betrachten. Als Malignitätskriterien gelten in absteigender Wertigkeit abschließend der „echodichte Randsaum“, die „Tumorausläufer“ und die „gezackte Randkontur“. Für Benignität sprechen die „glatte Randkontur“ und der „Verdrängungsandsaum“. Invasiv duktales Karzinom als häufigste Entität maligner Tumoren der Brust weisen in der Beschreibung von Teubner et al. [166] eine „unregelmäßige“ Begrenzung umgeben von einem „echoreichen Randsaum“ auf. Letzterer ist bedingt durch die Durchmischung verschiedener Gewebekomponenten wie bindegewebiger Faserzüge, Fettgewebe und Tumorepithelien. Den höchsten positiven Vorhersagewert mit 91,8% der sonomorphologischen Kriterien erreichte in der Arbeit von Stavros et al. [162] die Beurteilung von „Tumorausläufern“, die mit einer „unscharfen Randkontur“ oder einem „echogenem Randsaum“ verglichen werden, da die histopathologische Grundlage dieser echomorphologischen Erscheinungen bedingt ist durch die Infiltration der Tumorepithelien in das umliegende Gewebe. Das Kriterium „gezackte Randkontur“ steht mit einem positiven Vorhersagewert von 67,5% an dritter Stelle. Blohmer [15, 156] findet bei 93% aller Mammakarzinome einen breiten und bizarren Randsaum. Ist der Randsaum dagegen schmal und glatt, so handelt es sich am ehesten um eine benigne Läsion. In der Untersuchung von Zonderland et al. [183] erfolgt zur Beurteilung der Randkontur eine Unterteilung in Begrenzung und Kontur. Für Malignität sprechen mit einer OR von 8,38 die irreguläre Begrenzung und mit einer OR von 3,05 die unscharfe Randkontur. Die quantitative Beurteilung des Randsaumes infiltrierender T1 und T2 Mamma-Karzinome (n = 187) unter Ermittlung einer sogenannten Halo-ratio ermöglichten es Hashimoto et al. [74] eine statistisch signifikante prognostische Einschätzung hinsichtlich krankheitsfreiem und Gesamt-Überleben vorzunehmen. Dabei wurde ein Wert von 0,42 als sogenannter cut-off-Level ermittelt. Werte oberhalb von 0,42 sind mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden. Die genannten Arbeiten verdeutlichen das Problem, dass die Beurteilung des Randsaumes nicht einheitlich ist, aber es stellt im Vergleich zu anderen sonomorphologischen Kriterien in der Unterscheidung zwischen malignen und benignen Befunden das bedeutendste Kriterium dar [21, 122]. Ohlinger [122] findet für die „unregelmäßige“ Randkontur als wichtigsten Indikator für Malignität eine OR von 19,8. Chen [21] fand ebenfalls für die „irreguläre“ Randkontur eine OR von 25 für Tumoren kleiner 1 cm, eine OR von 2,7 für Tumoren zwischen 1 und 2 cm

Größe und eine OR von 4,2 für Tumoren größer 2 cm. In der vorliegenden Arbeit wurde aufgrund führender sonographischer Beschreibungen der Ultraschalluntersucher eine Unterteilung in „unscharf gezackt“, „unscharf“ und „unregelmäßig“ sowie „unscharf glatt“ und „scharf glatt“ sowie „glatt“, „gelappt“ und „scharf“ vorgenommen. Es findet sich für die genannten Randkonturmerkmale keine signifikante Häufigkeitsverteilung. So zeigen 21,4% der malignen Läsionen eine „unscharf gezackte“, 25% eine „unscharfe“ und 10,7% eine „unregelmäßige“ Randkontur auf. Demgegenüber wurden bei benignen Befunden ebenfalls eine „unscharf gezackte“ Randkontur in 11,7%, eine „unscharfe“ Randkontur in 32,3% und eine „unregelmäßige“ Randkontur in 5,9% beschrieben. Entgegen der Aussage von Marquet et al. [111], die eine „glatte“ Randkontur für pathognomonisch für einen benignen Befund halten, findet sich für 4 Rezidive in unserem Untersuchungskollektiv ebenfalls eine „glatte“ Randkontur. 5 Rezidive sind „unscharf glatt“ und „scharf glatt“ 2 Rezidive. Eine „scharf glatte“, und „glatte“ Randkontur findet sich ebenfalls bei 5 benignen Läsionen. Entgegen der fehlenden statistischen Häufigkeitsverteilung liegt der Anteil der richtig vorhergesagten Befunde für die Randkonturmerkmale „unscharf gezackt“, „unregelmäßig“ und „unscharf“ zwischen 76,9% und 81,2%. Für die Merkmale „unscharf glatt“, „scharf glatt“ und „glatt“ wird in 40–83,3% die richtige Dignitätsprognose gestellt. Aufgrund fehlender statistischer Häufigkeitsverteilungen kann das Chancenverhältnis für die Merkmalsausprägungen nicht ermittelt werden. Allein für die unscharfe Randkontur ergibt sich eine OR von 5,3 mit einem Konfidenzintervall von 1,13–25,1 trotz fehlender statistischer Häufigkeitsverteilung. Das Vorhandensein dieses Merkmals spricht also nicht signifikant für einen malignen Befund. Bezogen auf alle Läsionen haben Rezidive und Lymphknotenmetastasen in 15,5% eine „unscharfe“ Randkontur, Narben in 4,4% und Fremdkörpergranulome in 3,3%. „Unscharf gezackt“ sind 13,3% der lokoregionären Rezidive gegenüber 4,4% der benignen Herdbefunde. „Unregelmäßig“ begrenzt sind 6,6% der lokoregionären Rezidive gegenüber 2,2% der benignen Befunde. „Unscharf glatt“ sind 6,6% der benignen Befunde und 5,5% der Rezidive. „Glatte“ und „scharf glatt“ sind 3,3% der benignen gegenüber 4,4% der malignen Befunde. Wie in der Primärtumordiagnostik weisen also die malignen Befunde in der Rezidivdiagnostik die Merkmale „unscharfe“, „unscharf gezackte“, und „unregelmäßige“ Randkontur häufiger auf, aber ohne signifikante Häufigkeitsverteilung. Somit zeigt sich bezogen auf die Daten unserer Untersuchung für Herdbefunde in der Rezidivdiagnostik im Unterschied zu den Primärkarzinomen, dass durch die Beurteilung der Randkontur keine eindeutige Dignitätsaussage getroffen werden kann.

#### **4.3.1.2 Echodensität**

Die Echodensität als sonomorphologisches Merkmal in der Beurteilung primärer Herdbefunde ist von untergeordnetem differentialdiagnostischem Nutzen, da sowohl Karzinome wie auch gutartige Herdbefunde wie Fibroadenome und Mastopathien echoarm zur Darstellung kommen [156, 162]. Die Echogenität des Tumorzentrums ist jedoch wichtig in der Lokalisation des Herdbefundes. Blohmer [16] ermittelt für das Vorliegen eines echoarmen Befundes eine OR von 0,45. Somit ist die Wahrscheinlichkeit eines malignen Befundes um 50% vermindert. Ohlinger [122] fand für den echoarmen Herdbefund eine OR von 1,7, während die Beschreibung „echoreich“ mit einer OR von 0,3 am ehesten bei benignen Läsionen festzustellen war. Auch Marquet et al. [111] stellten für die Beurteilung benignen und malignen Herdbefunde fest, dass der Stellenwert der Binnenechos nachgeordnet ist und ermitteln für fast leere/arme Binnenechos eine OR von 8,8. Zu einem vergleichbaren

Ergebnis kommen Stavros et al. [162] mit einer OR für die Hypoechogenität von 3,6. Zwei Drittel der malignen Befunde sind zwar echoarm. Dagegen kommt ein Drittel als echogleiche oder gering echoarme Befunde zur Darstellung. Die Unterschiede im Chancenverhältnis der genannten Arbeiten sind am ehesten damit zu erklären, dass in der Untersuchung von Blohmer [16] der Anteil der benignen Befunde in 52% durch Zysten repräsentiert werden, die damit als echoarme Befunde zu einem höheren Anteil der benignen Befunde mit diesem Merkmal führen. In der vorliegenden Arbeit weisen die Rezidive mit einem Anteil von 63,3% einen echoarmen Herdbefund und die benignen Befunde in 36,7% einen echoarmen Herdbefund auf. Bezogen auf die Gesamtzahl der Rezidive sind dies 55,4% mit einer echoarmen Struktur und bezogen auf die Gesamtzahl der benignen Befunde sind dies 52,9%. Den Hauptanteil der echoarmen benignen Befunde wird durch die Narben und Fremdkörpergranulome gestellt. Der Anteil der richtigen Dignitätsprognose beträgt 75,5%. Da sich keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung errechnen lässt, kann die Odds-Ratio definitionsgemäß nicht ermittelt werden. Hat ein Herdbefund eine geringere Dichte als Fettgewebe wird er als „fast echoleer“ bezeichnet. Ein Merkmal, das von anderen Autoren als typisch für Karzinome beschrieben wird [15]. Für unser Untersuchungskollektiv fanden sich 8 Rezidive mit diesem Merkmal gegenüber nur 1 benignem Befund. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte jedoch keine statistische Häufigkeitsverteilung und OR ermittelt werden. Innerhalb von echoarmen Herdbefunden können relativ häufig echoreiche Binnenstrukturen gesehen werden. Herdbefunde mit diesem Kriterium haben bei Blohmer [16] eine OR von 0,69 und weisen damit ein leicht reduziertes Malignomrisiko auf. Nach Stosiek et al. [164] sind in 70% der Malignome keine oder nur spärliche Binnenechos vorhanden. In unserer Untersuchung weisen 11 benigne Befunde (61,1%) und 7 maligne Befunde (38,9%) eine „teils echoarme, teils echoreiche“ Echodensität auf. Die Häufigkeitsverteilung ist statistisch signifikant und die OR beträgt 0,29, was einer Risikoreduktion entspricht. Eine richtige Dignitätsprognose wurde in 72,2% gestellt. Für die „echoreiche“ Echodensität finden Stavros et al. [162] den höchsten negativen Vorhersagewert. Blohmer et al. [16] bestätigen diese Eigenschaft als bedingt nutzbares Benignitätskriterium. Für die Läsionen in unserer Untersuchung wird für 1 Rezidiv und eine Lymphknotenmetastase dieses Kriterium beschrieben. Zusammenfassend hat in der Primärtumordiagnostik die Beurteilung der Echodensität zwar einen gewissen Stellenwert, aber wie bereits eingangs erwähnt, von nachgeordneter Rolle, da benigne und maligne Herdbefunde echoarm zur Darstellung kommen können. Auch in der Rezidivtumordiagnostik konnte für unser Patientenkollektiv die gleiche Aussage getroffen werden.

#### **4.3.1.3 Echostruktur**

Unter Echostruktur versteht man die Anordnung der Binnenechos innerhalb eines sonographischen Herdbefundes. Eine inhomogene Anordnung von wenigen oder auch mehreren Echos spricht für einen malignen Prozess. Eine homogene Anordnung spricht eher für einen benignen Prozess [103]. Die Echostruktur kann aber nur begrenzt als hilfreiches Mittel in der Dignitätsunterscheidung eingesetzt werden, da auch Malignome eine homogene Echostruktur aufweisen können. So konnte in der Studie von Bartl et al. [10] für zellreiche Karzinome eine homogene Echostruktur und für bindegewebsreiche Karzinome eine inhomogene Dichte nachgewiesen werden. In der Untersuchung von Ohlinger et al. [122] wurde bei 51,4% der malignen Läsionen eine inhomogene Echostruktur gesehen. Die OR beträgt 2,9. Eine homogene Echostruktur findet sich bei 76% der benignen Befunde mit einer OR von 0,3. Es

zeigen aber auch 7,9% der invasiv-duktalem Karzinome eine homogene Echostruktur. Auch in der Untersuchung von Zonderland et al. [183] konnte in der Beurteilung der Echostruktur keine zusätzlichen Informationen zur Dignitätsprognose gewonnen werden. In unserer Untersuchung findet sich für 49 Läsionen eine inhomogene Echostruktur. Davon sind 61,9% maligne und 38,7% benigne. Richtig positive Aussagen wurden für die inhomogene Echostruktur in 96,6% und richtig negative in 47,3% erhoben. Homogen sind 22 Läsionen, davon 59,1% maligne und 40,9% benigne. Richtig erkannt wurden von den Rezidiven mit homogener Echostruktur durch die Ultraschalluntersucher 92,3%. Hingegen von den benignen Befunden mit homogener Struktur nur 44,4%. Eine signifikante Häufigkeitsverteilung findet sich nicht und eine Bestimmung der odds-Ratio ist nicht möglich. Die Mehrheit der inhomogenen benignen Befunde wird durch die Narben und Fremdkörpergranulome repräsentiert, aber auch 2 unauffällige Lymphknoten und die Herdbefunde mit chronisch resorptiver Entzündung weisen eine inhomogene Echostruktur auf. In der Rezidivdiagnostik weisen somit maligne Befunde häufiger ein inhomogenes Binnenecho auf, aber ohne statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung. Die homogene Echostruktur ist dagegen bei malignen und benignen Befunden gleichermaßen beschrieben.

#### 4.3.1.4 Retrotumoröses Schallverhalten

Es gibt drei Möglichkeiten des Schallverhaltens hinter einem Herdbefund. Es kann zu einer Schallverstärkung kommen, zu einem Schallschatten oder die Echos können gegenüber der Umgebung unverändert sein. Indikator für einen malignen Prozeß sind ein Zentralschatten oder ein unilaterales Schattenphänomen. Für einen benignen Prozeß spricht die zentrale Schallverstärkung oder ein bilateraler Schallschatten. Unveränderte Echos haben keine dignitätsprognostische Bedeutung [103]. Andere Autoren sehen einen retrotumorösen Schatten in 64% der Karzinome, wobei dieses Kriterium bei soliden Karzinomen nur in 36,4% der Fälle ausgebildet war [104]. Stosiek et al. [164] fanden bei nur 26% der Karzinome einen dorsalen Schallschatten unabhängig von der histologischen Differenzierung. Es zeigte sich aber mit zunehmender Tumorgroße auch ein zunehmender Schallschatten. Als eine weitere Erklärung für die niedrige Rate werden unterschiedliche Sonographiegeräte und Untersuchungsmodalitäten angegeben. Bei Marquet et al. [111] nimmt die dorsale Schallauslöschung mit einer OR von 13,9 den 4. Rang in der Malignitätsrangfolge ein. Einen positiven Vorhersagewert von 64,9% für den Schallschatten ermittelten Stavros et al. [162]. Am häufigsten wird in dieser Arbeit ein Schallschatten bei invasiv duktalem und tubulären Karzinomen gesehen, wogegen zellreiche Karzinome, wie das medulläre Karzinom, ein unverändertes Schallverhalten bis zu einer leichten Schallverstärkung aufweisen. In einer Studie von Huber et al. [84] wurde für das retrotumoröse Schallverhalten kein signifikanter Vorhersagewert ermittelt. In der Untersuchung von Zonderland et al. [183] sind ein retrotumoröser Schallschatten wie auch ein unverändertes Schallverhalten ein zusätzlicher Malignitätshinweis. Bei Ohlinger [122] fand sich bei malignen Befunden signifikant häufiger ein zentraler Schallschatten mit einer OR von 1,7 und bei Chen [21] wurde ein zentraler Schallschatten in 62,2% bei malignen Tumoren größer 2 cm, aber nur bei 12,8% der malignen Tumoren unter 1cm Größe gesehen. Einen zentralen Schallschatten zeigen in unserer Untersuchung 56,6% maligne und 43,5% benigne Befunde. Ein unverändertes Schallverhalten findet sich für 72,7% maligne und für 27,3% benigne Befunde ebenfalls nicht signifikant häufigkeitsverteilt. Einen zentralen oder unilateralen Schallschatten zeigen auch 61,5% der Narben sowie 2 von 3 entzündlich benignen Herden sowie 2 Fremdkörpergranulome und die

Kombination aus Narbe und Fremdkörpergranulom. An glatten Grenzflächen benigner Strukturen mit schmalen Randsaum und homogenem Inhalt beobachtet man schmale beidseitige Randschatten. Beim Karzinom ist der laterale Randschatten meist breit und tritt nur einseitig auf [15]. Einen unilateralen Schallschatten als Malignitätskriterium findet sich in der vorliegenden Arbeit in 11 Läsionen, davon 72,7% maligne und 27,3% benigne. Eine richtige Dignitätsprognose wurde in 81,8% gestellt. Obwohl für dieses Kriterium die Anzahl der malignen Befunde überwiegt, konnte keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung ermittelt werden. Einen bilateralen Schallschatten beschreiben die Ultraschalluntersucher für 10 Befunde, davon jeweils 50% in benignen Läsionen und Rezidiven. Eine Schallverstärkung kann hinter Fibroadenomen und hinter Zysten beobachtet werden und spricht daher eher für einen benignen Prozess. Auch bei Ohlinger [122] findet sich bei 61,9% der benignen Läsionen eine Schallverstärkung, aber ohne signifikante Häufigkeitsverteilung. Eine Schallverstärkung weisen 2 benigne und 3 maligne Befunde in unserer Untersuchung auf. Davon hat ein benigner Befund zusätzlich bilaterale Schallschatten. Aufgrund der geringen Fallzahl ist keine Häufigkeitsverteilung zu ermitteln.

#### **4.3.1.5. Komprimierbarkeit**

Die Komprimierbarkeit wird geprüft, indem mit dem Schallkopf Druck auf das Mammage-webe und den darin entdeckten Herd ausgeübt wird. Verändert der Herd darunter seine Form oder ändert sich seine ventrodorsale oder mediolaterale Ausdehnung, dann ist er komprimierbar [15]. Blohmer et al. [16] berechneten in ihrer Untersuchung für das gemeinsame Vorliegen „fehlende Komprimierbarkeit“ und „fehlende Verschiebbarkeit“ eine OR von 31. Einen hohen diagnostischen Wert des Merkmals „komprimierbar“ wird auch durch Ohlinger et al. [122] bescheinigt. In dieser Studie konnte für das Merkmal „komprimierbar“ eine OR von 0,12 ermittelt werden, was einer deutlichen Risikoverminderung entspricht. Salvador et al. [140] ermitteln einen „cut-off-point“ für die Komprimierbarkeit von 1 mm. Alle untersuchten Karzinome sind weniger als 1 mm komprimierbar gegenüber nur 36 % der benignen Läsionen. Walz et al. [176] berechnen eine Elastizitätsrate und stellen fest, dass dieser quantitative Parameter eine bessere Differenzierungspotenz besitzt als der absolute Wert der Elastizität. In unserer Untersuchung wurde durch die Ultraschalluntersucher fast ausschließlich die Komprimierbarkeit beurteilt und nur in einzelnen Fällen auch die Verschiebbarkeit, so dass wir dieses Kriterium nicht mit in die Merkmalskategorien aufgenommen haben. Komprimierbar sind 4 Rezidive und 6 benigne Befunde. Nicht komprimierbar sind statistisch nicht signifikant verteilt 19 maligne Befunde und auch 10 benigne Befunde. Eine odds-Ratio kann definitionsgemäß nicht ermittelt werden. Die Mehrheit der nicht komprimierbaren benignen Befunde wird durch die Narben und/oder Fremdkörpergranulome gestellt.

#### **4.3.1.6 L/T-Quotient**

Hierbei wird das Verhältnis zwischen longitudinalem und transversalem Durchmesser bestimmt. Überwiegt in einem Herdbefund der longitudinale Durchmesser (L/T-Quotient  $>1$ ) spricht dies für einen malignen Prozess. Wesentlich größere Transversaldurchmesser (L/T-Quotient  $<0,5$ ) zeigen eher einen benignen Befund an [103]. Auch Stavros et al. [162] ermitteln für maligne Herdbefunde einen größeren longitudinalen als einen transversalen Durchmesser und können eine odds-Ratio von 3,6 für dieses Merkmal berechnen. In der Studie von Ohlinger [122] findet sich für den L/T-Quotienten  $\geq 1$  eine OR von 2,5 sowie

eine OR von 0,3 für den L/T-Quotienten  $< 0,5$ . Nishimura et al. [121] stellten fest, dass häufig bei der Ausmessung der Karzinome die lateralen Ränder nicht berücksichtigt werden und somit ein größerer Längsdurchmesser ermittelt wird. Auch die Messung des Längsdurchmessers kann durch einen vorhandenen retrotumorösen Schallschatten mit ungenauen Messergebnissen behindert sein, wie in der Untersuchung von Zonderland et al. [183] hingewiesen wurde. Ein L/T-Quotient  $>1$  wird für 33 maligne und 15 benigne Befunde in unserer Untersuchung errechnet. Eine senkrechte Tumorachse wird aber nur 14 malignen Befunden zugeordnet. Obwohl die Anzahl der malignen Befunde deutlich überwiegen, konnte keine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung festgestellt werden. Einen L/T-Quotienten  $<0,5$  weisen 4 benigne und 2 maligne Befunde auf. Demgegenüber wird aber 12 benignen Befunden die waagerechte Tumorachse zugeordnet. Einen L/T-Quotienten zwischen 0,5 und kleiner 1 wird für 14 maligne und 12 benigne Befunde errechnet. Die Ultraschalluntersucher beschreiben aber eine indifferente Tumorachse für 28 maligne und 12 benigne Befunde. Es kann also festgestellt werden, dass die Untersucher in der Betrachtung der Tumorachse und des L/T-Quotienten unterschiedliche Achsen bestimmen.

#### **4.3.1.7 Tumorachse**

Die Tumorachse wird definiert als die Ausrichtung des längsten Durchmessers bezogen auf die Brustwand [156]. Blohmer [16] ermittelt für die senkrechte Tumorachse eine OR von 4,4 und damit eine 4-fache Risikosteigerung für das Vorliegen eines Malignoms. Runde oder auch indifferente Herdbefunde sind wahrscheinlich maligne. Eine waagerechte Tumorachse wird dagegen mit einem benignen Befund assoziiert. Bei kleinen Herdbefunden unter 5 mm ist jedoch keine Aussage zur Tumorachse möglich. Heywang-Köhbrunner et al. [78] beurteilen die Lage des Tumors. Eine senkrechte Lage wird als Malignitätsbeweis gesehen und eine ovale, zum Schallkopf parallele Lage für benigne gewertet. Zonderland et al. [183] fanden für die vertikale Tumorachse ebenfalls einen Malignitätshinweis, aber ohne zusätzliche Information in der Gesamtbetrachtung der Dignitätskriterien. In der vorliegenden Untersuchung konnten wir vergleichbare Ergebnisse erzielen, wobei nur für die waagerechte Tumorachse eine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung mit einer OR von 0,26 ermittelt wurde, was für eine mittlere Risikominderung spricht. Von 19 Befunden mit diesem Kriterium finden sich 63,2% benigne und 36,8% maligne Befunde. Die waagerechte Tumorachse der benignen Befunde wird hauptsächlich bei Narben und/oder Fremdkörpergranulomen sowie unauffälligen und malignen Lymphknoten gesehen. Eine senkrechte Tumorachse findet sich in 14 Rezidiven gegenüber 7 benignen Befunden und eine indifferente Tumorachse bei 28 malignen und 12 benignen Befunden ohne statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung.

#### **4.3.1.8 Umgebungsarchitektur**

Das Merkmal Umgebungsarchitektur mit Unterbrechung der Cooper-Ligamente als Ausdruck für Malignität und Verdrängung der Cooper-Ligamente als Ausdruck für Benignität [111, 121, 156] wurde in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt, da wir nach brusterhaltender Therapie nur 2 intramammäre Rezidive nachweisen konnten, für die dieses Kriterium hätte angewendet werden können. Die Mehrzahl der Rezidive und benignen Läsionen befinden sich in durch Narben und Bestrahlung verändertem Gewebe, das per se bereits eine Veränderung der normalen Umgebungsarchitektur darstellt.

#### 4.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der Riskoeinschätzung unter Bezug auf die histologischen Diagnosen

Die Gegenüberstellung der verwendeten sonomorphologischen Merkmale zeigte für die Population der Herdbefunde in der vorliegenden Arbeit bis auf die Kriterien „waagerechte Tumorachse“ und „teils echoarmer, teils echoreicher“ Befund keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihrem Vorhandensein bei malignen oder benignen Läsionen. Die ermittelte OR für die „waagerechte Tumorachse“ von 0,26 und für den „teils echoarmen, teils echoreichen Befund“ von 0,29 stellt zwar eine Risikominderung für das Vorliegen eines Malignoms dar, trotzdem weisen aber auch maligne Läsionen diese Merkmale auf. Die „unscharfe“ Randkontur als Malignitätskriterium zeigt keine statistisch relevante Häufigkeitsverteilung, aber eine odds-Ratio von 5,3 mit einem Konfidenzintervall von 1,13–25,1. Das Risiko für einen malignen Befund ist damit zwar erhöht, als differentialdiagnostisches Merkmal für die vorliegenden Herdbefunde nur von bedingtem Nutzen, da sich auch benigne Läsionen „unscharf“ darstellen. Trotzdem die Rezidivbefunde und Lymphknotenmetastasen benigne Kriterien wie „Komprimierbarkeit vorhanden“, „glatte Randkontur“, „echoreiche Echodensität“, „L/T-Quotient  $<0,5$ “, „homogene Echostruktur“ und „waagerechte Tumorachse“ in 35,5% aller Malignome aufweisen, konnte trotzdem in 91,1% eine richtige Malignitätsprognose in der Gesamtbeurteilung erzielt werden. Die Sensitivitäten für die Sonographie in der Rezidivdiagnostik variieren zwischen 50–91% [8, 12, 18, 22, 75, 138]. Forsat H und Forsat A [50] erkennen sonographisch sogar alle 13 Rezidive. In der Primärkarzinomdiagnostik erreichen Forsat H und Forsat A eine Sensitivität von 97,4% und Marquet et al. [111] eine Sensitivität von 94%. Das bedeutet, bezogen auf unsere Untersuchungsergebnisse, dass die Sonographie in der Rezidivdiagnostik marginal schlechter abschneidet. Eine Sensitivitätssteigerung von 3,6% hätte zusätzlich erzielt werden können, wenn die beiden als falsch benigne eingestuft Rezidive mit indifferenter Tumorachse und L/T-Quotient  $>1$  maligne eingeschätzt worden wären. Die Spezifität der Sonographie unserer Untersuchung mit 52,9% ist bedenklich, aber in Anbetracht der angewendeten Dignitätskriterien und der daraus abgeleiteten Dignitätsurteile offensichtlich nicht abwendbar gewesen. Böz et al. [12] erzielten mit der B-Bild-Sonographie eine Spezifität von 86% in der Differenzierung benigner und maligner Narben. Rissanen et al. [138] erzielten eine Spezifität von 64% in der Nach-sorgediagnostik nach Mastektomie. Balu-Maestro et al. [8] erzielten sogar eine Spezifität von 100%. Ursache dieser hohen Spezifität ist die Tatsache, dass in der genannten Studie vorwiegend frühe posttherapeutische benigne Befunde wie Hämatome und Serome untersucht wurden, obgleich auch in dieser Arbeit das Problem der sonographischen Differenzierung von benignen Narben und Narbenrezidiven sowie Narbengranulomen geschildert wird. Es ist die Frage zu beantworten, ob die Spezifität in der vorliegenden Untersuchung hätte besser ausfallen können? Für 3 benigne falsch positiv eingestufte Befunde findet sich sozusagen retrospektiv gleichzeitig das Merkmal „waagerechte Tumorachse“ und „teils echoarme, teils echoreiche“ Echodensität“. Es handelt sich um 1 Narbe, 1 entzündlich resorptiven Herdbefund sowie um 1 unauffälligen Lymphknoten. Für 1 falsch positiven Befund liegt gleichzeitig das Merkmal „waagerechte Tumorachse“ und „homogene“ Echostruktur vor. Dabei handelt es sich um ein Fremdkörpergranulom. Eine „homogene“ Echostruktur bei gleichzeitig vorliegender „vorhandener Komprimierbarkeit“ liegt bei einem weiteren chronisch entzündlichen Herdbefund vor, der falsch positiv eingeschätzt wurde. Eine falsch positiv eingestufte Mastopathie weist gleichzeitig eine „homogene“ Echostruktur und einen „bilateralen Schallschatten“ auf. Hypothetisch hätte die falsch positive Rate also um 6 Fälle reduziert

werden können, wären diese Befunde benigne eingestuft worden. Dann hätte eine Spezifität von 70,5% resultiert. Es ist anzunehmen, dass für die genannten Fälle aufgrund der „inhomogenen“ Echostruktur und/oder der „echoarmen“ Echodensität oder „fast echoleerer“ Echodensität oder „unscharfer „ Randkontur eine Malignitätsprognose gestellt wurde. Zusammenfassend kann der Sonographie eine gute Sensitivität in der Rezidivdiagnostik bescheinigt werden. Übereinstimmend mit der Literatur [18, 156] sind Rezidive überwiegend echoarm (52,9%), irregulär (11,7%) oder unscharf (25,5%) oder unscharf gezackt (19,6%) mit inhomogenen Binnenechos (49%) und weisen einem zentralen (23,5%) oder unilateralen (13,7%) Schallschatten auf. Zusätzlich weisen sie auch wie Primärkarzinome eine senkrechte oder indifferente Tumorachse (72,5%) und einen L/T-Quotienten  $>1$  (56,9%) auf. Rissanen et al. [138] fanden nur für 9,1% von 55 Rezidiven nach Mastektomie eine senkrechte Tumorachse und einen Schallschatten, für 52,7% eine scharfe Kontur und für 40% eine irreguläre Kontur. 7,2% der Rezidive erschienen echoreich und wurden falsch negativ eingestuft. Die Abgrenzung der Rezidive zur Narbenbildung kann teilweise sehr schwierig sein, da sich auch Narben häufig als echoarmer Befund mit unscharfer und unregelmäßiger Begrenzung und Schallschattenbildung erscheinen. Die Verlaufskontrolle ergibt für die Narbe jedoch einen konstanten Befund, für das Rezidiv nicht [8, 108, 156]. Einen Schallschatten in 28% der Narben konnte in der Studie von Buchberger et al. [18] gefunden werden. Die Problematik der Differenzierung postoperativer Narben wird auch in der Arbeit von Stuhmann et al. [165] geschildert, da nahezu 90% der Narben entweder indifferente oder maligne morphologische Kriterien aufwiesen. Die Narben in der vorliegenden Untersuchung sind in 46,1% unregelmäßig oder unscharf begrenzt, und zeigen in 61,5% einen Schallschatten. Echoarm sind 53,8% der Narben und 46% inhomogen. Auch Fremdkörpergranulome oder die Kombination aus Narbe und Fremdkörpergranulom sind unscharf begrenzt, echoarm und zeigen in 27,3% einen zentralen und/oder unilateralen Schallschatten. Die histologische Entität Narbe und duktales Hyperplasie sind echoarm und unscharf begrenzt, teilweise inhomogen mit bilateralem Schallschatten. Für 3 Herdbefunde wurde histologisch eine chronisch resorptiv granulierende Entzündung gefunden. Die Läsionen sind sonographisch eher unscharf oder scharf glatt begrenzt, inhomogen, mit bilateralem Schallschatten. Tumorachse und L/T-Quotient sind eher senkrecht bzw. größer 1. Mastopathien sind nichtneoplastische Umbauvorgänge der Brustdrüse. Im Ultraschallbild werden zumeist irreguläre Formationen gefunden mit unregelmäßigem und sternförmigem Muster sowie verdickten und bizarre Grenzen [156]. Vergleichbar finden sich für die 3 Mastopathien in der vorliegenden Untersuchung auch eher indifferente Befunde mit unscharfer oder scharf glatter Kontur, entweder echoarm oder teilweise echoreich, mit zentralem oder bilateralem Schallschatten. Die Differenzierung zwischen einer Lymphknotenmetastase und einem reaktiv vergrößerten Lymphknoten ist sonographisch nicht immer ganz eindeutig, da jeder vergrößerter Lymphknoten zunächst suspekt einzuschätzen ist [15, 56]. Die benignen Lymphknoten in unserer Untersuchung zeigen typische Kriterien. Sie sind zwar unscharf, aber glatt begrenzt, teils echoarm, teils echoreich (entsprechend dem echoreichen Lymphknotenhilus) erscheinen inhomogen und mit einer waagerechten Tumorachse und ohne Schallschatten. Die sonographische Beurteilung der Lymphknotenmetastasen dagegen zeigen teilweise eine waagerechte oder senkrechte Tumorachse und teilweise Schallschatten. Die Echodensität wird echoarm, aber auch echofrei oder echoleer beschrieben. Die Randkonturbeschreibungen reichen von unscharf gezackt bis glatt sowie unscharf, gelappt und scharf. Zusammenfassend lässt sich damit feststellen, dass benigne Herdbefunde, vorwiegend Narben und Fremdkörpergranulome,

in der postoperativen und/oder postradiogen veränderten Brust aufgrund vorhandener Malignitätskriterien differentialdiagnostische Probleme bereiten. Aufgrund der vorhandenen malignen Kriterien bei benignen Befunden konnte eine statistische Häufigkeitsverteilung nicht ermittelt werden und damit auch keine führenden Malignitäts- oder Benignitätskriterien. Die Anwendung der bekannten Malignitätskriterien zur Rezidiverkennung ist aber weiterhin notwendig. Zur Differenzierung von rezidivverdächtigen Narben- und Fremdkörpergranulomen und anderer benignen Befunde in der posttherapeutisch veränderten Brust ist der Einsatz und die Erforschung der Wertigkeit weiterer Untersuchungsverfahren notwendig. Im folgenden Abschnitt wird für weitere diagnostische Verfahren ein kurzer Abriss gegeben.

### **4.3.3 Wertigkeit weiterer diagnostischer Methoden**

#### **4.3.3.1 Aspirationszytologie (FNAZ) und Stanzbiopsie**

Die sonographisch oder mammographisch-stereotaktisch geführte Stanz-/Vakuum-/ Exzisionsbiopsie haben in der komplementären Mammadiagnostik ihren festen Stellenwert [150]. Grundlage ist eine eindeutige Diagnosestellung gemäß den radiologischen BI-RADS-Kriterien [45] bzw. den sonographischen Befunden mit entsprechender Korrelation, die in den ACR-BI-RADS-US-analogen Dignitätskategorien der DEGUM festgelegt sind [110]. Im Vergleich zu offen bioptischen Eingriffen sind die transcutanen Biopsiemethoden kostengünstiger, zeitsparender und mit geringer Morbidität verbunden [85, 106, 107, 155]. Wenn ein Herd sonographisch dargestellt werden kann, ist der sonographischen Führung der Vorzug zu geben, da unter dem bewegten Ultraschallbild die Punktionsführung schneller, einfacher und präziser möglich ist. Zudem ermöglicht die aktuelle technische Weiterentwicklung der Ultraschallgeräte, zum Beispiel durch den 3D Ultraschall oder Tissue Harmonic Imaging (THI), eine bessere Visualisierung der sonographisch darstellbaren Herdbefunde und eine erleichterte Beurteilung der korrekten Nadellage [4, 102]. Mikroverkalkungen dagegen müssen meist stereotaktisch abgeklärt werden.

Mit Sensitivitäten von 67–95% in der Diagnostik des primären Mammakarzinoms sind die FNAZ und Stanzbiopsie anerkannte Methoden zur Untersuchung palpabler Befunde [41, 76, 149, 175] sowie nonpalpabler Befunde mit sonographischer oder mammographischer Lokalisation [7, 37, 49, 59, 71]. Der kombinierte Einsatz aus ultraschall-gestützter FNAZ und Stanzbiopsie erbrachte in einer Untersuchung von Hatada [76] in der Primärtumordiagnostik eine Erhöhung der Sensitivität und Spezifität auf 100% gegenüber den einzelnen Verfahren (Sensitivität 86,2–86,9%, Spezifität 86,2–89%). Der Vorteil der Stanzbiopsie mammographisch rezidivverdächtiger Herdbefunde gegenüber der FNAZ liegt in der Gewinnung eines histologischen Präparates. Tumortyp und Invasivität können bestimmt werden und somit das Ausmaß der chirurgischen Therapie geplant werden [105].

In der Differentialdiagnostik rezidivverdächtiger palpabler und nonpalpabler Herdbefunde nach Mastektomie mittels ultraschallgestützter FNAZ erreichte die Arbeitsgruppe von Rissanen et al. [137] eine Sensitivität von 96,1% bei einer Spezifität 89,8%. Falsch negative Ergebnisse der FNAZ waren bedingt durch die Schwierigkeit, repräsentatives Zellmaterial von kleinen Läsionen ( $\leq 1$  cm) zu gewinnen. Als komplementäre Methoden erreichten die Untersuchungsverfahren jedoch eine hohe Effizienz, da zytologisch falsch negative Befunde, sonographisch maligne Kriterien aufwiesen und sonographisch falsch negative Befunde zytologisch exakt diagnostiziert wurden. Die Methode erlaubt somit die Therapieplanung bei Nachweis eines Rezidivs sowie die Festlegung der weiteren Nachkontrollen bei

zytologisch benignen Befunden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei konsequenter Anwendung der transkutanen Biopsieverfahren und/oder der Feinnadelaspirationszytologie in der interventionellen Diagnostik von unklaren Herdbefunden der Brust mit in der Literatur angegebenen gleichbleibend hohen Sensitivitäten und Spezifitäten (>90%) die Zahl der offenen Biopsien deutlich zu senken wäre.

#### 4.3.3.2 US-Farbdoppler

Die farbkodierte, gepulste Dopplersonographie ist die Methode, mit der die meisten Untersucher eine Durchblutungsdiagnostik von Herdbefunden der Brust vornehmen. Wenn alle gerätetechnischen Voraussetzungen erfüllt sind, können verschiedene Dopplerparameter und charakteristische Dopplerkurven sowie Informationen über die Morphologie der Vaskularisation gewonnen werden. Hinsichtlich der Beurteilung dieser Parameter für die Dignitätsprognose herrscht derzeit noch keine einheitliche Meinung. Die einfache qualitative Darstellung von Blutgefäßen im Tumor reicht zur Differentialdiagnose nicht aus, da eine fehlende Vaskularisation einen malignen Tumor nicht ausschließt bzw. das Vorhandensein einer Vaskularisation nicht ausschließlich für einen malignen Befund spricht [2]. Deshalb erfolgte in den letzten Jahren zunehmend die quantitative Analyse der aus den Tumorgefäßen abgeleiteten Dopplerparameter. Die Seitendifferenz des winkelunabhängigen Resistenzindizes scheint die geeignete Methode in der Differentialdiagnose sonographischer Herdbefunde zu sein [157, 158]. Nachteil ist das Fehlen von Referenzwerten, die bisher technisch schwierige Darstellbarkeit sehr kleiner Flüsse in den Tumoren und der Einfluss verschiedener biologischer Parameter auf den Blutfluss (histologischer Typ, Differenzierungsgrad, Größe des Tumors, Menopausestatus, Hormonsubstitution, Alter). Blohmer et al. [14] verglichen die Durchblutung der erkrankten mit der gesunden Brust und fanden einen signifikanten Unterschied bei der maximalen systolischen, der minimalen enddiastolischen und der medianen Geschwindigkeit zwischen den zuführenden Tumorgefäßen und dem korrespondierendem Quadranten der kontralateralen Brust. Bei den Merkmalen PI und RI konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In einer Untersuchung von Peters-Engel et al. [128] ergab die Dopplerfrequenzspektrumanalyse von Mammakarzinomen und benignen Veränderungen signifikante Unterschiede der erhobenen Daten. Der Resistenz-Index erwies sich in dieser Studie als geeigneter Messparameter in der Untersuchung maligner und benigner Mammatumoren. Die Flussgeschwindigkeit zeigte sich bei Malignomen erhöht, steht jedoch in enger Korrelation mit der Tumorgröße, weshalb die Angabe von sogenannten cut-off-Levels problematisch erscheint. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Farbdoppler die Dignitätsdiagnostik von Mammatumoren verbessern kann. Eine 100%ige Sicherheit in der Dignitätsvorhersage konnte jedoch nicht erreicht werden. Als nichtinvasives Verfahren hat die sonographische Durchblutungsdiagnostik einen Stellenwert in der Beurteilung bei unklaren Befunden im B-Bild, bei Narbengewebe mit Schallschattenbildung und bei schlecht beurteilbarem, dichtem Drüsengewebe in der Mammographie in der Nachsorge nach brusterhaltender Therapie [156]. Erste Studienergebnisse sprechen dafür, dass unter zusätzlichem Einsatz signalverstärkender Ultraschall-Kontrastmittel eine Verbesserung der sonographischen Beurteilung rezidivverdächtiger Herdbefunde in der Narbenregion nach brusterhaltender Therapie erreicht werden kann [165]. Nach brusterhaltenden Therapien treten in der Narbenregion häufig knotige,

derbe Resistenzen auf, die klinisch, mammographisch und sonographisch nur schwer von Rezidiven zu unterscheiden sind, da auch Narben zu Architekturstörungen mit echoreichen Veränderungen und Schallschattenbildung sowie unscharfen echoärmeren Bezirken führen [8]. Nach Gabe eines US-Kontrastmittels konnten durch die Arbeitsgruppe um Stuhrman [165] 14 von 15 Rezidive und 10 der 11 Narben letztendlich richtig eingestuft werden. Als bestes Kriterium zur Differenzierung zwischen malignen und benignen Befunden erwies sich das Muster der Tumorperfusion, da auch im Narbengewebe nach KM-Gabe Gefäße nachweisbar waren, allerdings mit einer gewissen Tendenz der abnehmenden Vaskularisation mit zunehmendem Alter der Narbe. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Winehouse et al. [180]. In dieser Untersuchung wurde durch den Einsatz eines US-Kontrastmittels eine signifikante Erhöhung der Effizienz im Vergleich zur konventionellen Dopplersonographie bei der Beurteilung rezidivverdächtiger Herdbefunde nach brusterhaltender Therapie erzielt. Die Sensitivität der Methode beträgt 94%, allerdings zu Lasten der Spezifität mit 67%, da sich auch im Narbengewebe nach KM-Gabe eine erhöhte Vaskularisation nachweisen lässt. Böz et al. [12] untersuchten 38 klinisch suspekta Narben mit einer 50%igen Sensitivität und 86%igen Spezifität in der konventionellen Dopplersonographie sowie einer Sensitivität von 100% gegenüber einer Spezifität von 96% nach Gabe eines US-Kontrastmittels. Als Beurteilungskriterien wurden für die Intensität des KM-Enhancement, die Anzahl der Tumorgefäße, die Gefäßarchitektur und die Vaskularisierung Scores erarbeitet, die deutliche Unterschiede bei malignen und benignen Befunden aufweisen. Kritisch bemerkt wurden ein Fehlen objektiver quantitativer Messmethoden und die Subjektivität in der Beurteilung der Intensität des Kontrastmittelenhancement. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sind notwendig zur Beurteilung, inwieweit die Treffsicherheit der Methode durch Ausarbeitung objektiver dopplersonographischer Dignitätskriterien auf der Grundlage des Grades und der Kinetik des Kontrastmittelenhancement und des Musters der Tumorperfusion erhöht werden kann.

#### 4.3.3.3 MR-Tomographie

In Problemfällen hat sich bisher die Durchführung der MR-Mammographie bewährt. Problematisch ist auch hier, dass in der Frühphase nach abgeschlossener Operation und Bestrahlung eine Differenzierung der Herdbefunde nicht möglich ist, da es zu einer posttherapeutischen Mehranreicherung des Kontrastmittels im Narbengewebe kommt. Nach 18 Monaten weist das Narbengewebe im Gegensatz zum Tumorrezidiv in der Regel keine Anreicherung mehr auf [77]. Die Spezifität wird darüber hinaus aber auch durch entzündliche Veränderungen beeinträchtigt, da diese ebenfalls KM anreichern [118]. Es liegen inzwischen mehrere Arbeiten zur Differentialdiagnostik palpabler und nonpalpabler Herdbefunde nach konservativer und ablativer Mammakarzinomtherapie unter Einsatz der MRT im Vergleich zur Palpation, Mammographie und Sonographie vor [13, 30, 95, 118, 136, 148]. In den genannten Publikationen findet sich für die MRT eine Sensitivität von 91–100%. Alle multizentrischen Rezidive wurden erkannt. Die MRT wird als die beste komplementäre Methode mit der höchsten Sensitivität in der Diagnostik von Lokalrezidiven eingeschätzt [95]. Eine vergleichbar hohe Sensitivität erzielen Aichinger et al. [3] in ihrer Studie (Sensitivität 100 % vs. Spezifität 82%), die die signalverstärkte Dopplersonographie (Sensitivität 86%, Spezifität 82%) mit der MRT bei der Beurteilung von 42 Herdbefunden nach BET und Mastektomie vergleicht. Die Sensitivität der MRT ist damit deutlich höher als die signalverstärkte Dopplersonographie, die wiederum höher ist als die konventionelle

Dopplersonographie (Sensitivität 64%, Spezifität 86%). Die niedrige Spezifität beider Methoden von 82% erklärt sich ebenfalls durch die Kontrastmittelmehranreicherung im Narbengewebe.

Die Rolle der MRT in der Nachsorge ist noch nicht abschließend geklärt. In der S3-Leitlinie [96] wird sie bei Problemfällen empfohlen. Obgleich verschiedene Untersuchungen zeigen, dass die MRT den anderen bildgebenden Verfahren allgemein in der Nachsorge und insbesondere bei Hochrisikopatientinnen überlegen erscheint, besteht für die Mehrheit der Studien wie auch für die Sonographie die gleiche Problematik in kleinen Fallzahlen, retrospektiver Analyse und fehlendem follow-up [3, 13, 58, 95, 145].

#### **4.3.3.4 Computertomographie**

Zur Wertigkeit der Computertomographie in der Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie wurden in den letzten Jahren verschiedene Untersuchungen publiziert, von denen hier zwei Arbeiten vorgestellt werden sollen. Die Arbeitsgruppe von Hagay [70] erzielte mit der CT eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 85% in einer Untersuchung von 118 Herdbefunden mit suspekten Mammogrammen und/oder klinischen Untersuchungen. Eine vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität erreichte die Arbeitsgruppe von Ternier [167], in der 103 Frauen mit unspezifischen oder suspekten Befunden in der klinischen Untersuchung und in der konventionellen Bildgebung (Mammographie, Ultraschall) untersucht wurden. Mittels der CT konnte eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 90% erreicht werden. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung betrug 62% gegenüber einer Sensitivität der Mammographie von 83%. Allerdings waren für beide Untersuchungsmethoden die Spezifitäten gering mit 49% für die klinische Untersuchung und 57% für die Mammographie. Für den Ultraschall wurden eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 73% erreicht. Obgleich die CT damit eine hohe diagnostische Effizienz aufweist, wurden von Ternier et al. [167] festgestellt, dass ein routinemäßiger Einsatz in der Rezidivdiagnostik für die meisten Patientinnen unnötig ist. Die Autoren empfehlen den Einsatz der CT als komplementäre Untersuchungsmethode, wenn Mammographie und Ultraschall unschlüssige Ergebnisse erbringen und Kontraindikationen gegenüber einer MR-Tomographie vorliegen.

#### **4.3.3.5 Szintimammographie**

Die Wertigkeit dieser Methode in der primären Diagnostik des Mammakarzinoms wie auch in der Nachsorge wird kontrovers beurteilt. In einer prospektiven Untersuchung erzielten Sampalis et al. [141] eine Sensitivität der Szintimammographie von 97% und eine Spezifität von 87% sowie einen positiven Vorhersagewert von 58% gegenüber einem negativen Vorhersagewert von 98% und bescheinigten damit der Untersuchungsmethode einen hohe Effizienz in der Diagnostik des Mammakarzinoms. Die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert sowie die Effizienz sind bei palpablen Befunden über 1 cm in der Arbeitsgruppe von Yildiz [181] noch höher (100%, 96%, 88%, 100%, 97%). Tiling et al. [169] untersuchten die Szintimammographie in Abhängigkeit von der Tumorgröße (<1cm, >1cm) und der Palpation. Die Gesamtsensitivität beträgt 82,1% gegenüber einer Spezifität von 87,5%. Für Tumoren <1cm konnte eine Sensitivität von 65,2% und für Tumoren >1cm eine Sensitivität von 93,7% ermittelt werden. Die Methode

wird als nützlich in der weiteren Einschätzung von wahrscheinlich benignen mammographischen und klinischen Befunden sowie im Monitoring der Ansprechbarkeit der Tumoren auf die adjuvante Chemotherapie eingeschätzt. In der Nachsorge des Mammakarzinoms kann die Szintimammographie als komplementäre Untersuchungsmethode nützlich sein, die Effizienz der Methode ist aber vergleichbar mit der konventionellen Mammographie (85% vs, 82%) [27]. Die Wertigkeit in der Nachsorge wurde bisher an nur kleinen Patientengruppen untersucht [19, 28, 97] und ist somit noch nicht aussagekräftig. Von Vorteil ist offensichtlich die zusätzliche Beurteilung der axillären Lymphabflusswege und der Thoraxwand.

#### **4.3.3.6 Fluorodesoxyglukose Positronen Emissions Tomographie (FDG-PET)**

In einer Untersuchung von Kamel et al. [87] wurden 60 Patientinnen mit einem klinischen oder radiologischen Rezidivverdacht einer FDG-PET unterzogen. Die Ergebnisse wurden histologisch oder durch weitere Nachkontrollen überprüft. Drei jeweils falsch negative und falsch positive Ergebnisse minderten die Effizienz der Untersuchungsmethode mit einer Gesamtsensitivität von 89%. Vorteilhaft eingeschätzt wurde die gleichzeitige Detektion von Fernmetastasen durch die Ganzkörper-PET, die somit das weitere Management der Behandlung beeinflusst, da in Kenntnis der schlechten Prognose ein mehr palliatives Therapiekonzept angestrebt würde. Eine weitere Studie zur FDG-PET in der Mammakarzinomnachsorge erfolgte durch die Arbeitsgruppe von Siggelkow [152]. Hier wurden 57 Patientinnen entweder im follow-up oder bei Rezidivverdacht untersucht. Die Gesamtsensitivität betrug 80,6% und die Spezifität 97,6% bei einem falsch positiven Ergebnis und sechs falsch negativen Ergebnissen (davon 5 lokoregionäre Rezidive). Aus den Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass die FDG-PET vor allem in der Nachsorge bei erhöhten Tumormarkern mit Metastasierungsverdacht oder bei Hochrisikopatientinnen wertvoll ist, zumal durch eine einzige Untersuchungsmethode die aktuelle onkologische Situation eingeschätzt werden kann.

## **5 Zusammenfassung**

Vordringliches medizinisches Ziel in der Nachsorge des Mammakarzinoms ist die frühe Erkennung eines Rezidives in der brusterhaltend operierten Brust, des Zweitkarzinoms in der kontralateralen Brust und die Brustwandmetastasierung nach Mastektomie, weil hier noch kurative Therapiemöglichkeiten gegeben sind. Die vorliegende retrospektive Untersuchung soll die diagnostische Wertigkeit der diagnostischen Methoden Inspektion/Palpation, Mammographie und Sonographie für rezidivverdächtige Herdbefunde nach brusterhaltender oder ablativer Mammakarzinomtherapie sowie die Wertigkeit sonomorphologischer Dignitätskriterien in der posttherapeutisch veränderten Brust an der Universitätsfrauenklinik Greifswald überprüfen. Inspektion/Palpation, Mammografie, Sonographie und deren Kombinationen wurde auf ihre Sensitivität, Spezifität, den positiven und negativen Vorhersagewert sowie auf ihre Effizienz hin untersucht. Als zweiter Aspekt wurden die erhobenen sonomorphologischen Merkmale und das daraus abgeleitete differentialdiagnostische Dignitätsurteil mit dem histologischen Ergebnis verglichen. Im Zeitraum zwischen dem 01.01.1990 und 31.12.2002 konnten die Daten von 94 Herdbefunden von 83 Patientinnen ausgewertet werden.

### **5.1 Durchführung und Dokumentation der Untersuchungsmethoden**

87 Ultraschallbefunde wurden von 7 Untersuchern der Universitätsfrauenklinik sowie 3 Ultraschallbefunde von niedergelassenen Radiologen erhoben. Die benutzten Ultraschallgeräte erfüllen die diagnostischen Voraussetzungen der DEGUM-Geräteliste. Zur Dokumentation der Ergebnisse benutzten die Untersucher standardisierte Erhebungsbögen. 91 Inspektions- und Palpationsbefunde wurden durch den aufnehmenden Arzt der Universitätsfrauenklinik erhoben. Von 3 Läsionen wurde der ambulante Palpationsbefund zugrunde gelegt. Für 21 Mammographien wurden die Befunde aus 3 radiologischen Niederlassungen und für 6 Mammographien die Befunde der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald zugrunde gelegt. Grundlage für die Datenerhebung zu den Primärkarzinomen waren die Krankenakten der Patientinnen aus der Universitätsfrauenklinik Greifswald.

### **5.2 Primärkarzinome**

Das Durchschnittsalter der Frauen bei Diagnosestellung des Primärkarzinoms beträgt 55,9 Jahre. Das invasiv duktales Karzinom stellt die häufigste histologische Entität dar. 31 Patientinnen wurden brusterhaltend operiert und 52 Patientinnen einer ablativen Operationsmassnahme unterzogen. Bei 96,4% wurde eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt. Zeigt sich für die pT1-Karzinome ein Überwiegen der brusterhaltenden Operationen, findet sich für die pT2-Karzinome ein ausgewogenes Verhältnis. pT3- und pT4-Karzinome wurden fast ausschließlich ablativ operiert. Das Verhältnis von nodalnegativen und nodalpositiven Karzinomen ist ausgewogen. Eine Patientin zeigt zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose eine Fernmetastasierung.

### **5.3 Das lokoregionäre Erstrezidiv und Prognosekriterien**

In Übereinstimmung mit der Literatur ereignet sich die Mehrzahl der lokoregionären Rezidive unseres Patientenkollektivs innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärtumoroperation. Von 51 lokoregionären Erstrezidiven traten bezogen auf die Operationsmethoden mehr Rezidive nach Mastektomie auf. Die Mehrzahl der lokalen Rezidive nach BET findet sich mit übereinstimmend mit der Literatur im primären Operationsgebiet. Die Mehrzahl der lokalen Rezidive nach ablativer Operation findet sich in der Thoraxwand. Die mittlere histologische Größe der lokoregionären Rezidive beträgt 14,8 mm. Für die bekannten Prognosefaktoren Primärtumorgröße, Nodalstatus, Grading und Rezeptorstatus finden sich nicht signifikante, aber tendenzielle Rezidivhäufigkeiten. Die adjuvante Chemotherapie führt nach brusterhaltender Therapie zu einer niedrigeren Rezidivrate. Nach Mastektomie hat sie keinen Einfluss auf die Lokalrezidivrate. Die adjuvante Hormontherapie geht in der Mastektomiegruppe mit einer statistisch nicht signifikanten erhöhten Rezidivrate einher. Übereinstimmend mit der Literatur zeigt sich eine zwar statistisch nicht signifikante aber erhöhte Rezidivrate für nicht bestrahlte Patientinnen nach Mastektomie.

### **5.4 Wertigkeit der diagnostischen Methoden in der Rezidivdiagnostik**

Nach BET zeigt die Palpation in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen eine höhere Sensitivität als die Mammographie. Die ermittelten Werte für die Spezifität der Palpation sind in anderen Studien etwas besser und für die Mammographie etwas schlechter im Vergleich zu unseren Daten. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte gezeigt

werden, dass die Kombination der Palpation und Mammographie einen diagnostischen Zugewinn hinsichtlich der Sensitivität erzielt. Die Effizienz der Kombination wird durch die niedrige Spezifität der Palpation beeinträchtigt. Die beste Sensitivität und Effizienz in der Einzelwertung erzielte die Sonographie. Die beste Sensitivität in der Kombination wurde durch die Kombination Palpation/Sonographie und die Kombination Palpation/Sonographie/ Mammographie mit 100% erzielt. Die beste Effizienz der Kombinationen erzielte die Kombination Mammographie/Sonographie. Ursache ist die niedrige Spezifität der Palpation, die zu einer Beeinträchtigung der Effizienz der Kombinationen mit der Palpation führt. Die Wertigkeit der Sonographie in der Nachsorge BET wird kontrovers beurteilt. Einige Autoren sehen in ihr eine komplementäre Rolle zur Mammographie, andere Autoren als zusätzliches diagnostisches Mittel in der Abklärung indifferenter palpatorischer und mammographischer Befunde und einige Autoren halten die Sonographie für sensitiver in der Beurteilung benigner Herdbefunde. Für unser Patientenkollektiv stellt die Sonographie einen diagnostischen Zugewinn dar, sowohl nach BET wie auch nach Mastektomie. Durch die Sonographie konnten zwei Rezidive nach BET zusätzlich erkannt werden. Aus einer Vielzahl von Untersuchungen ist bekannt, dass die klinische, mammographische und sonographische Beurteilung der Brust nach BET erschwert ist. Während Mikroverkalkungen eine Domäne der Mammographie sind, ist die Entdeckung von neuen Gewebsverdichtungen in der posttherapeutisch radiogenen Brust schwierig. Hier übernimmt die Sonographie eine komplementäre Rolle. Die niedrige Sensitivität der Mammographie in unserer Untersuchung erklärt sich einerseits, dass sich kein Rezidiv durch typische Mikroverkalkungen manifestiert hat, andererseits konnte die Mammographie exzentrisch lokalisierte Rezidive in der Axilla und am Brustdrüsenanatz nicht erkennen. Die Sonographie für unser Patientenkollektiv zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität, aber schlechtere Spezifität im Vergleich mit der Mammographie aus. Ursache sind mit der Sonographie diagnostizierte Herdbefunde, die sonomorphologische Malignitätskriterien aufweisen, sich aber histologisch als benigne Befunde präsentierten. Übereinstimmend mit den Untersuchungsergebnissen von Studien über den sonographischen Befundverlauf nach brusterhaltender Therapie zeigt sich damit die Schwierigkeit, benigne Herdbefunde im Narbengewebe zu differenzieren, da sie als echoarme, unscharf begrenzte Läsionen mit Schallschattenbildung maligne imponieren. Mammographisch konnten für die falsch positiven sonographischen Herdbefunde keine korrespondierenden Herde dargestellt werden. Hier zeigt sich die komplementäre Rolle der Mammographie.

Auch nach Mastektomie erweist sich die Sonographie gegenüber der Palpation als überlegen. In Übereinstimmung mit der Literatur zeigen unsere Ergebnisse, dass die Mehrzahl der Rezidive nach Mastektomie mit der klinischen Untersuchung diagnostizierbar ist. Die Sonographie als komplementäre Methode konnte zusätzlich 6 Rezidive der Thoraxwand und ein axilläres Lymphknotenrezidiv entdecken. Weiterhin zeigt sich für die Sonographie eine günstigere Spezifität, so dass eine Reduktion der falsch positiven Biopsien erzielt werden könnte. Auch nach rekonstruktiver Chirurgie konnten durch die Sonographie wertvolle differentialdiagnostische Hinweise gewonnen werden.

Zusammenfassend konnte dargestellt werden, dass der Einsatz der Sonographie in der Nachsorge wertvoll ist, da eine zusätzliche Diagnostik von Rezidiven ermöglicht wurde. Dies gewinnt umso mehr an Bedeutung vor dem Hintergrund, dass verschiedene Autoren bestätigen konnten, dass die frühzeitige Diagnose kleiner Rezidive zu einer Verbesserung der

Überlebenschancen führt. Es ist zu erwarten, dass die Sonographie im Rahmen einer weiteren zunehmenden Verbreitung auch auf dem Gebiet der Mammakarzinomnachsorge vermehrt zum Einsatz kommt. Multicenterstudien zur Evaluation der Sonographie in der Nachsorge sind notwendig, um mit einem hohen Evidenzgrad eine Empfehlung zur Änderung der derzeit gültigen S3-Leitlinien abgeben zu können und die Sonographie als reguläre Nachsorgeuntersuchung aufzunehmen. Die Rolle der Mammographie in der Nachsorge bleibt unentbehrlich, vor allem für den Nachweis rezidivverdächtiger Mikroverkalkungen. Moderne Ultraschalltechnologien, wie die Farbdopplersonographie ggfs. unter zusätzlichem Einsatz echoverstärkender Kontrastmittel, die Hochfrequenzsonographie, die 3D-Sonographie sowie die sonographiegestützte Feinnadelaspirationszytologie und Stanzbiopsie sollten zunehmend zum Einsatz kommen, um die Rate unnötiger Biopsien infolge falsch positiver Dignitätsvorhersagen durch die Sonographie zu reduzieren. In Problemfällen hat sich die Kontrastmittel-MRT bewährt. Als Screening-Methode bleibt die MRT vor allem vor dem Hintergrund der Kosten und fehlender allgemeiner Verfügbarkeit Problemfällen vorbehalten. Der Einsatz der CT wird empfohlen, wenn Mammographie und Ultraschall unschlüssige Ergebnisse erbringen und Kontraindikationen gegenüber einer MR-Tomographie vorliegen.

### **5.5 Wertigkeit der somorphologischen Merkmale in der Dignitätsprognose von Herdbefunden in der posttherapeutisch veränderten Brust**

Durch die konsequente Anwendung der anerkannten Malignitäts- und Benignitätskriterien auf Herdbefunde der Brust in der Nachsorge nach Mammakarzinomtherapie wurde mit der Sonographie eine Sensitivität von 91,1% erzielt. Damit wäre die Sensitivität der Sonographie in der Rezidivdiagnostik vergleichbar mit den Sensitivitäten der Sonographie, wie sie in der primären Mammakarzinomdiagnostik erzielt werden. In Übereinstimmung mit der Literatur stellen sich Rezidive überwiegend echoarm, irregulär oder unscharf oder unscharf gezackt begrenzt mit inhomogenen Binnenechos dar. Ein Schallschattenphänomen konnte bei 37,3% der Rezidive beobachtet werden. Zusätzlich weisen sie auch wie die Primärkarzinome eine senkrechte oder indifferente Tumorachse und einen L/T-Quotienten größer 1 auf. Zahlreiche Publikationen belegen, dass die Mehrzahl der Benignitätskriterien nicht ausschließlich für benigne Befunde zutrifft. Übereinstimmend finden sich für die Rezidivbefunde in der vorliegenden Untersuchung benigne Kriterien, wie homogene Echostruktur, glatte Randkontur, echoreiche Echodensität, L/T-Quotient kleiner 0,5 und eine waagerechte Tumorachse. In der Gesamtbeurteilung der richtig positiven Befunde wurde jedoch durch die Ultraschalluntersucher eine richtige Malignitätsprognose gestellt. Somit kann gefolgert werden, dass die anerkannten Malignitätskriterien in der Rezidivdiagnostik anwendbar sind. Eine statistisch signifikante Häufigkeitsverteilung maligner Kriterien zugunsten der Rezidive, wie dies in zahlreichen Studien in der Primärtumordiagnostik nachgewiesen wurde, konnte für die Herdbefunde des vorliegenden Patientengutes nicht gefunden werden. Ursache ist das gehäufte Auftreten maligner Kriterien für benigne Herdbefunde, die in der vorliegenden Untersuchung hauptsächlich durch Narben und Fremdkörpergranulome repräsentiert werden. Die Schwierigkeit der Differenzierung von Narbengewebe und Fremdkörpergranulomen von Rezidiven ist in vielen Studien belegt, da sie wie Malignome mit unscharfer oder unscharf gezackter oder unregelmäßiger Randkontur, Schallschattenphänomenen und einer echoarmen und inhomogenen Echostruktur imponieren können. Aus der Gesamtschätzung dieser Merkmale resultierte deshalb für das vorliegende Kollektiv eine Spezifität der Sonographie von nur 52,9%. Die Ultraschalluntersucher tendieren also für Herdbefunde in

der Mammakarzinomnachsorge anhand der vorliegenden Malignitätskriterien trotz vorhandener Benignitätskriterien eher zur Malignitätsprognose. Außer für die Kriterien „waagerechte Tumorachse“ und „teils echoreiche, teils echoarme Echodensität“ konnte für die Mehrzahl der Merkmale keine statistische Häufigkeitsverteilung. Die beiden genannten Merkmale stellen mit einer OR von 0,26 bzw. 0,29 eine Risikominderung für einen Malignom dar. Für die unscharfe Randkontur errechnet sich eine OR von 5,3 bei fehlender statistischer Häufigkeit und kann damit nur bedingt als risikoe erhöhendes Merkmal benutzt werden. Das Fazit dieser Ergebnisse ist die Forderung nach weiteren prospektiver Untersuchungen zur Wertigkeit der sonomorphologischen Dignitätskriterien in der Rezidivdiagnostik, um die Treffsicherheit der Sonographie in der Dignitätsbeurteilung zu erhöhen.

## 6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dokumentationsbogen I Mammasonographie.....	13
Abbildung 2: Dokumentationsbogen II Mammasonographie .....	14
Abbildung 3: Dokumentationsbogen III Mammasonographie .....	15
Abbildung 4: Zeitspanne der Rezidiventwicklung .....	21
Abbildung 5: Kumulative Rezidivrate.....	21
Abbildung 6: Histologische und sonographische Größenordnung für alle Herdbefunde ...	44
Abbildung 7: Histologie Histologische und sonographische Größenordnung für maligne Herdbefunde.....	44
Abbildung 8: Histologische und sonographische Größenordnung für benigne Herdbefunde .....	44

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschätzung der Dignität von Herdbefunden .....	7
Tabelle 2: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert und Effizienz .....	10
Tabelle 3: Vierfeldertafel Risikoschätzung .....	11
Tabelle 4: Risikokategorien.....	12
Tabelle 5: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose.....	16
Tabelle 6: Chirurgische Therapie der Mammakarzinome .....	17
Tabelle 7: Histologie der Primärkarzinome und Operationsverfahren.....	18
Tabelle 8: pT-Klassifikation und Operationsverfahren .....	19
Tabelle 9: Nodalstatus der Primärkarzinome .....	19
Tabelle 10: Fernmetastasierung zum Zeitpunkt der Primärtumordiagnose.....	19
Tabelle 11: Adjuvante Therapie der Primärkarzinome .....	20
Tabelle 12: Chemotherapieprotokolle nach brusterhaltender und ablativer Therapie.....	20
Tabelle 13: Lokalisation der lokoregionären Rezidive.....	22
Tabelle 14: Operationsverfahren bei lokoregionärem Rezidive .....	23
Tabelle 15: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf die Primärtumorgröße .....	24
Tabelle 16: Nodalstatus und Häufigkeit lokoregionärer Rezidive .....	24
Tabelle 17: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf das histopathologische Grading .....	25
Tabelle 18: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf den Rezeptorstatus .....	25
Tabelle 19: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf die adjuvante Therapie nach BET .....	26
Tabelle 20: Anzahl der Erstrezidive bezogen auf die adjuvante Therapie nach Mastektomie ...	26
Tabelle 21: Benigne Herdbefunde, histopathologische Ergebnisse .....	27
Tabelle 22: Benigne Herdbefunde, Lokalisation.....	27
Tabelle 23: Benigne Herdbefunde, Operationsverfahren .....	28
Tabelle 24: Vierfeldertafel für palpatorische Befunde nach BET (n = 27) .....	28
Tabelle 25: Vierfeldertafel für mammographische Befunde nach BET (n = 27) .....	29
Tabelle 26: Vierfeldertafel für sonographische Befunde nach BET (n = 27) .....	30
Tabelle 27: Vierfeldertafel für palpatorische und mammographische Befunde nach BET (n = 27).....	32
Tabelle 28: Vierfeldertafel für palpatorische und sonographische Befunde nach brusterhaltender Therapie (n = 27) .....	32

Tabelle 29: Vierfeldertafel für mammographische und sonographische Befunde nach BET (n = 27).....	33
Tabelle 30: Vierfeldertafel für palpatorische, mammographische und sonographische .....	33
Tabelle 31: Mammographischer Aspekt für Rezidive und benigne Befunde nach .....	35
Tabelle 32: Vierfeldertafel für palpatorische Befunde nach Mastektomie (n = 57).....	36
Tabelle 33: Vierfeldertafel für sonographische Befunde nach Mastektomie (n=57) .....	37
Tabelle 34: Vierfeldertafel für sonographische und palpatorische Befunde nach Mastektomie (n = 57).....	38
Tabelle 35: Diagnostische Wertigkeit der sonographischen Einschätzung.....	40
Tabelle 36: Vierfeldertafel der sonographischen Einschätzung für Herdbefunden ≤ 1cm (n=29).....	40
Tabelle 37: Vierfeldertafel der sonographischen Einschätzung für Herdbefunde >1 cm (n=54).....	41
Tabelle 38: Sonographische Größenangaben .....	42
Tabelle 39: Histologische Größenangaben.....	42
Tabelle 40: Randkonturmerkmale und sonographische Dignitätsvorhersage .....	45
Tabelle 41: Randkonturmerkmale und Risikoabschätzung .....	46
Tabelle 42: Echodensität und sonographische Dignitätsvorhersage .....	48
Tabelle 43: Echodensität und Risikoabschätzung .....	48
Tabelle 44: Echostruktur und sonographische Dignitätsvorhersage .....	49
Tabelle 45: Echostruktur und Risikoabschätzung .....	49
Tabelle 46: Retrotumoröses Schallverhalten und sonographische Dignitätsvorhersage .....	50
Tabelle 47: Retrotumoröses Schallverhalten und Risikoabschätzung.....	51
Tabelle 48: Komprimierbarkeit und sonographische Dignitätsvorhersage .....	52
Tabelle 49: Komprimierbarkeit und Risikoabschätzung .....	52
Tabelle 50: L/T-Quotient und sonographische Dignitätsvorhersage.....	53
Tabelle 51: L/T-Quotient und Risikoabschätzung.....	53
Tabelle 52: Tumorachse und sonographische Dignitätsvorhersage .....	54
Tabelle 53: Tumorachse und Risikoabschätzung .....	54
Tabelle 54: Benignitäts- und Malignitätskriterien.....	55
Tabelle 55: Sonographische Merkmale und histologischer Befund.....	56

## 8 Literatur

1. ACR BI-RADS, breast imaging and reporting data system: breast imaging atlas; mammography, breast ultrasound, magnetic resonance imaging Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
2. Adler DD, Carson PL, Rubin JM, Quinn-Reid D: Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer. Preliminary findings. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16: 553–559.
3. Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Kramer S, Lell M, Bautz W: Narbe oder Rezidiv? Einsatz der signalverstärkten Doppler-Sonographie im Vergleich zur MRT. *RoeFo* 2002; 174 (11): 1395–1401.
4. Albrecht H, Stroszcynski C, Felix R, Hünerbein M: Real Time 3D (4D) Ultrasound-Guided Percutaneous Biopsy of Solid Tumours. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 324–328.
5. Amalric R, Santamaria R, Robert F, et al.: Radiation Therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 30–34.
6. Anton HW, Junkermann H, Schlegel W, Müller A, Wannemacher M, Fournier v D: Rezidive, operative und radiologische Nebenwirkungen und neue Entwicklungen bei der brusterhaltenden Behandlung des Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol* 1992; 168 (3): 141–153.
7. Azavedo E, Svane G, Auer G: Stereotactic fine-needle biopsy in 2594 mammographically detected non-palpable lesions. *Lancet* 1989; 1: 1033–1036.
8. Balu-Maestro, Bruneton JN, Goeffray A, Chauvel C, Rogopoulos A, Bittmann O: Ultrasonographic posttreatment follow-up of breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 1–7.
9. Barth V, Prechtel K: Atlas der Brustdrüse und ihrer Erkrankungen. Enke Stuttgart 1990.
10. Bartl W, Bernaschek G: Manifestationsformen von Mammakarzinomen in der Sonographie. *Wien klin Wschr* 1984; 96 (20): 767–771.
11. Bässler R: Histopathologische Kriterien und aktuelle Klassifikation des Mammakarzinoms. *Onkologie* 1995; 1: 180–189.
12. Böz E, Madjar H, Reuss C, Vetter M, Hackelöer B, Holz K: The role of enhanced doppler ultrasound in differentiation of benign vs. malignant scar lesion after breast surgery for malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15 (5): 377–382.
13. Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G: Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast cancer research and treatment* 2002; 73 (3): 223–235.
14. Blohmer JU, Bollmann R, Schmalisch A, Chaoui R, Lau U: Die Differential-diagnose von Mammatumoren durch den Vergleich mit der kontralateralen Brust mittels farbkodierter, gepulster Dopplersonographie. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 55: 1–6.
15. Blohmer JU, Guski H: Sonographische Kriterien zur Differentialdiagnose von Mammatumoren. In: Sohn C, Holzgreve W: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York 1995: 671–700.

16. Blohmer JU, Schmalisch G, Hruby B, Chaoui R, Paepke S, Bollmann R: Sonographische Kriterien in der Differentialdiagnose von Herdbefunden der Mamma. *Ultraschall* 1995; 16: 25.
17. Brenner H, Wiebelt H; Ziegler H: Die Entwicklung der Inzidenz und Prognose des Mammakarzinoms bei jungen Frauen vor dem Hintergrund von Veränderungen des Risikofaktorenprofils. *Geburtsh Frauenheilk* 1990; 50 (9): 683–688.
18. Buchberger W, Hamberger L, Schön G, Steixner G, Fritsch E: Mammographie und Sonographie in der Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *RoeFo* 1991; 154: 650–656.
19. Bouwenmeester MF, Klinkenbijn JH, Eggink WF: Verscholen lokaal recidief na een mammasparende behandeling. Concealed local recurrence after breast-conserving treatment. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2002; 146 (22): 1017–1019.
20. Caffier H: Stellenwert der Tumormarker bei gynäkologischen Tumoren einschließlich Mammakarzinom. *Ärzteblatt Mecklenburg-Vorpommern* 1993; 90: 44–50.
21. Chen SC, Cheung YC, Su CH, Chen MF, Hwang TL, Hsueh S: Analysis of sonographic features for the differentiation of benign and malignant breast tumors of different sizes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 188–193.
22. Ciatto S, Ambrogetti D, Muraca M.: Combined diagnosis of breast cancer recurrences after conservative treatment. Critical review of 143 consecutive cases. *Radiol Med* 1995; 90: 383–385.
23. Ciatto S, Cecchini S, Grazzini G, Iossa A, Bartoli D, Rasponi A: Tumor size and prognosis of breast cancer with negative axillary nodes. *Neoplasma* 1990; 37(2): 179–184.
24. Ciatto, S., Herd, S: The role of chest x-ray in the follow-up of primary breast cancer. *Tumori* 1983; 69: 151–154.
25. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ: Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88 (22): 1659–1664.
26. Clarke DH, Lê MG, Sarrazin D, Lacombe MJ; Fontaine F, Travagli JP, May-Levin F, Contesso G, Arriagada R: Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11 (1): 137–45.
27. Crowe , Jr, JP, Gordon NH, Antunez AR, Shenk RR, Hubay JM: Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 1991; 126: 429–432.
28. Cwikla JB, Buscombe JR, Parbhoo SP, Kelleher SM, Thakrar DS, Hinton J, Crow J, Deery A, Hilson AJ: Use of <sup>99</sup>Tcm-MIBI in the assessment of patients with suspected recurrent breast cancer. *Nuclear medicine communications* 1998; 19 (7): 649–655.
29. Dalberg, K.; Mattson, A.; Sandelin, K.; Rutqist, L.E.: Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 1998; 49 (1): 69–78.

30. Dao TH, Rahmouni A, Campana F, et al.: Tumor recurrence versus fibrosis in the irradiated breast: Differentiation with dynamic Gadolinium-enhanced MR Imaging. *Radiology* 1993; 187 (3): 751–755.
31. DEGUM: DEGUM-Mitteilungen: Aktuelle Geräteliste der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 57–60.
32. Dengel H, Leibersperger H, Glatt E, Reisner K, Haase W: Die Mammografie nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *RoeFo* 1987; 146: 532–538.
33. Dershaw D: Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without Radiation). *Am J Roentgenol* 1995; 164: 309–316.
34. Dershaw D, McCormick B, Osborne, M: Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70 (2): 493–496.
35. Dershaw D, McCormick B, Cox L, Osborne, M: Differentiation of benign and malignant local tumor recurrence after lumpectomy. *Am J Roentgenol* 1990; 155: 35–38.
36. Donnelly J, Mack P, Donaldson LA: Follow-up of breast cancer: Time for a new approach? *Int J Clin* 2001; 55 (7): 431–433.
37. Dowlatshahi K, Gent HJ, Schmidt R, Jokich PM, Bibbo M, Sprenger E: Nonpalpable breast tumors. Diagnosis with stereotaxic localization and fine-needle aspiration. *Radiology* 1989; 170: 427–433.
38. Dronkers DJ, Hendriks J, Holland R, Rosenbusch G: Radiologische Mammadiagnostik. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 1999: 222–228.
39. Dunst, J.; Steil, B.; Furch, S.; Fach, A.; Lautenschlager, C.; Diestelhorst, A.; Lampe, D.; Kolbl, H.; Richter, C.: Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177 (10): 504–510.
40. Ebeling K, Nischan P: Mammakarzinom–Epidemiologie und Prävention. In Ebeling K, Hellriegel KP, (Hrsg.): *Berliner Onkologisches Seminar – Mammakarzinom*. Pechstein 1991: 15–40.
41. Eisenberg AJ, Hajdu SI, Wilhelmus J, Melamed MR, Kinne D: Preoperative aspiration cytology of breast tumors. *Acta Cytol* 1986; 30: 135–146.
42. Ernster VL, Barclay J: Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: A dilemma. *Nat Cancer Inst* 1997; 22: 151–156.
43. Feig S: The role of new imaging modalities in staging and follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 1986, 13: 402–414.
44. Finlayson CA, MacDermott TA: Ultrasound can estimate the pathologic size of infiltrating ductal carcinoma. *Arch Surg* 2000;135: 158–159.
45. Fischer U: Röntgenmammographie. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 2003: 70–88.

46. Fisher B, Redmond C, Poisson R: Eight - year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1989; 320: 822–828.
47. Forbes J: The incidence of breast cancer: The Global Burden, Public health considerations. *Sem Oncol* 1997; 24 (1): 20–35.
48. Fornage BD: Recent advances in breast sonography. *JBR-BTR* 2000; 83 (2): 75–80.
49. Fornage BD, Faroux MJ, Simatos A: Breast masses US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 1987; 162: 409–414.
50. Forsat H, Forsat A.: Differentialdiagnostische Treffsicherheit der Mammasono-graphie im Vergleich zum histologischen Befund und der Mammographie. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: 569–573
51. Friedl W, Herfarth Ch.: Langzeitprognose des Mammakarzinoms, Retrospektive Untersuchung an 973 Patientinnen. *Langenbecks Arch Chir* 1992; 377: 168–173.
52. Friedrich M.: Posttraumatische, postoperative und posttherapeutische Veränderungen. In: Schneider J, Weitzel H (Hrsg.): *Lehratlas der Mammasonogra-fie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; Stuttgart 1999: 326–380.
53. Gaudette LA, Silberberger C, Altmayer CA, Gao RN: Trends in breast cancer incidence and mortality. *Health Reports* 1996; 8 (1): 29–37.
54. Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jäger W: Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery. *Breast Cancer Resaerch and Treatment* 2002; 75: 167–173.
55. Geller BM, Kerlikowske K, Carney PA et al.: Mammography surveillance following breast cancer. *Brest Cancer Research and Treatment* 2003; 81: 107–115.
56. Gerlach B, Holzgreve W: Efficiency of breast ultrasound for the detection of breast recurrences. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds): *Breast Ultrasound Up-date*. Basel, Karger 1994; 226–234 .
57. Gerstner GJ, Friedl HP: Mammakarzinom: Morbidität und Mortalität in Österreich. *Deskriptive Epidemiologie* 1983–1987. *Dtsch med Wschr* 1990; 115: 730–734.
58. Gorechlad JW, McCabe EB, Higgins JH, Likosky DS, Lewis PJ, Rosenkranz KM, Barth RJ Jr: Screening for recurrences in patients treated with breast-conserving surgery: is there a role for MRI? *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (6): 1703-1709.
59. Gordon PB, Goldenberg SL, Chan NH: Solid breast lesions. Diagnosis with US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology* 1993; 189: 573–580.
60. Göhring UJ, Scharl A, Ahr A: Der Stellenwert der immunhistochemischen Bestimmung von Rezeptoren, Gewebsproteasen, Tumorsuppressorproteinen und Proliferationsmarkern als Prognoseindikatoren beim primären Mamma-karzinom. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996; 56: 177–183.
61. Grant E, Richardson J, Cigaty O, Dritschilo A, Lee T: Sonography of the breast findings following conservative surgery and irradiation for early carcinoma. *Radiology* 1983; 147: 535–539.

62. Graverson HP, Blichert-Toft M, Anderson JA, Zedeler K: Breast cancer: Risk of axillary recurrence in node-negative patients following partial dissection of the axilla. *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 407–412.
63. Greenstein Orel S, Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Fox Conant E, Troupin RH: Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: Prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993; 188: 189–184.
64. Greenstein Orel S, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL: Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992; 183: 201–206.
65. Group EBCT: Polychemotherapy for early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930–942.
66. Group EBCT: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1461.
67. Habel L, Dalin JR, Newcom PA, Self SG, Porter PL, Stanford JL, Seidel K, Weiss NS: Risk of recurrence after ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer Epidemiology* 1998; 7: 689–696.
68. Hackelöer BJ, Huneke B, Duda U, Eulenberg R, Lanth G, Buhholz R: Ultraschallmammographie: Entwicklung, Stand, Grenzen. *Ultraschall* 1982; 3: 94–108.
69. Haffty BG, Fischer D, Rose M, Beinfield M, McKhann C: Prognostic Factors for Local Recurrence in the Conservatively Treated Breast Cancer Patient: A Cautious Interpretation of the Data. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9: 997–1003.
70. Hagay C, Cherel PJP, De Maulmont CE, Plantet MM, Gilles R, Floiras JLG, Garbay JR, Pallud CM: Contrast-enhanced CT: Value for diagnosing local breast cancer recurrence after conservative treatment. *Radiology* 1996; 200: 631–638.
71. Hann L, Ducatman BS, Wang HH, Fein V, McIntire JM: Nonpalpable breast lesions: evaluation by means of fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1989; 171: 373–376.
72. Harder F, Laffer U, Lüscher N, Torhost J, Almendral A, Herrmann R, Hünig R: Vorgehen beim Rezidiv nach limitierter Chirurgie des Mammakarzinoms. *Chirurg* 1992; 63(6): 483–490.
73. Harris J, Recht A, Amalric R, et al.: Time course and prognosis of local recurrence following primary radiation therapy for early breast cancer. *Jour Clin Oncol* 1984; 2: 37–41.
74. Hashimoto H, Suzuki M, Oshida M, Nagashima T, Yagata H, Shishikura T, Imanaka N, Nakajima N: Quantitative ultrasound as a predictor of Node metastases and prognosis in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2000; 7: 241–246.
75. Hassel P, Olivotto I, Mueller H, et al.: Early breast cancer: Detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 1990; 176 (3): 731–735.
76. Hatada T, Ishii H, Ichii S, Okada K, Fujiwara Y, Yamamura T: Diagnostic value of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy, core-needle biopsy, and evaluation of combined use in the diagnosis of breast lesions. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 299–303.

77. Heywang-Köbrunner S, Schlegel A, Beck R, et al.: Contrast – enhanced MRI of the breast after limited surgery and radiation therapy. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 891–900.
78. Heywang-Köhbrunner S, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundmuster und Differentialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 1996: 103–113.
79. Heywang-Köhbrunner S, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundmuster und Differentialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 1996: 288–320.
80. Hietanen P, Miettinen M, Mäkinen J: Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22 (8): 913–919.
81. Hille H, Vette M, Hackelöer BJ :Neubewertung der Mammasonographie in der gegenwärtigen Mammakarzinomdiagnostik. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 411–417.
82. Hirst C: Sonographic appearance of breast cancer 10 mm or less in diameter. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds.): *Breast Ultrasound Update*. Basel, Karger 1994, 127–139.
83. Hohenberg G, Wolf G: Mammografisch fassbare Veränderungen bei der teiloperierten und nachbestrahlten Brust. *Strahlenth* 1983; 159: 622–625.
84. Huber S, Danes J, Zuna I, Teubner J, Medl M, Delorme S: Relevance of sonographic B-mode criteria and computer-aided ultrasound tissue characterisation in differential diagnosis of solid breast masses. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 1243–1252.
85. Hung WK, Lam HS, Chan CH, Yip AWC: Diagnostic accuracy of vacuum-assisted biopsy device for image-detected breast lesions. *ANZ J Surg* 2001; 71: 457–460.
86. Joss R, u. Metzger, Brunner K: Nachkontrollen beim kurativ behandelten Krebspatienten. Zweck. Durchführung. Dauer? *Schweiz Med. Wochenschr.* 1985; 115: 714–721.
87. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Schulthess von GK, Goerres GW: [18F] – fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 147–153.
88. Kasumi F, Fukami A, Keijiro K, Tamaki R: Characteristic echographic features of circumscribed cancer. *Ultrasound Med Biol* 1982; 8: 369–375.
89. Kindinger R, Teubner J, Diezler P, Georgi M: Long term follow-up using sono- and mammography to evaluate posttherapeutic alterations in breast cancer tissue treated conservatively. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds.): *Breast Ultrasound Update*. Basel, Karger 1994; 240–252
90. Kim SM, Park JM: Mammographic and ultrasonographic features after autogenous myocutaneous flap reconstruction mammoplasty. *J Ultrasound Med* 2004; 23 (2): 275–282

91. Kim SM, Park JM: Normal and abnormal US findings at the mastectomy site. *Radio-graphics* 2004; 24 (2): 357–365.
92. Kobayashi T: Ultrasonic characterisation of breast cancer correlation of attenuation and echopattern. In: Kurjak A (Hrsg.) *Advances in Ultrasound Diagnosis* Amsterdam: Excerpta Medica. 1978.
93. Kratochwil A: Die Ultraschalldiagnostik der weiblichen Brust. *Wien klin. Wschr* 1983; 95: 742–747.
94. Krämer S, Jäger W; Wildt L, Lang N: CEA und CA 15–3 beim Mammakarzinom: Ihre Bedeutung für die Diagnose von Primärtumoren, Lokalrezidiven und Fernmetasen. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: 618–624
95. Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer research* 1998; 18 (3C): 2159–2162.
96. Kreienberg R. et al.: Interdisziplinäre S-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. In: Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Wien (u.a.) (Hrsg) Zuckerschwerdt, 2008
97. Kuhn JC, Siegel A, Poplack S, Arrick B: Chest-wall recurrence of breast cancer detected by scintimammography. *Clin Nucl Med* 2000; 25 (2): 104–106.
98. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquenier J, Pietra JC, Hans D, Pollet JF, Bressac C, Spitalier JM: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63 (10): 1912–1917.
99. Kurtz JM, Spitalier JM, Almaric R et al.: Results of wide excision for local recurrence after breast conserving therapy. *Cancer* 1989; 61: 1969–1972.
100. Laffer U, Harder F, Almendral AC, Dieterich H, Hohl MK, Dupont Lampert V, Landmann Ch, Torhorst J, Herrmann R: Brusterhaltende Therapie beim Mamma–Karzinom: Analyse bei über 1300 in der Region Basel behandelten Patientinnen. *Zentralbl Chir* 1997; 122: 79–85.
101. Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE, Robb GL, Hoy E, Smith TL, Kroll S: Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111 (2): 712–720.
102. Lell M, Wenkel E, Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Bautz W: Einsatz des 3D Ultraschalls bei der Stanzbiopsie unklarer Mammaläsionen. *Ultraschall in Med* 2003; 24: 126–130.
103. Leucht W: *Lehratlas der Mammasonographie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 1989: 20–31.
104. Leucht W, Rabe D, Boos K, Humbert KD, Fournier von D, Schmidt W: Stellenwert der hochauflösenden Real-Time-Sonographie beim Mamma-karzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 1984; 44: 557–526.

105. Liberman L, Dershaw DD, Durfee S, Abramson AF, Cohen A, Hann LE, Rosen PP: Recurrent carcinoma after breast conservativion: diagnosis with stereotaxic core biopsy. *Radiology* 1995; 197: 735–738.
106. Libermann L, Sama MP: Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional Vacuum-assisted breast biopsy. *AJR* 2000; 175: 53–58.
107. Libermann L: Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 483–500.
108. Madjar H: *Kursbuch Mammasonographie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 1999: 115–152.
109. Madjar H: Vorteile und Grenzen der Brust-Ultraschalldiagnostik. *Gynäkol Geburts-hilfliche Rundsch* 2002; 42: 185–190.
110. Madjar H, Ohlinger R, Munding A, Watermann D, Frenz JP, Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F: BI-RADS analoge DEGUM-Kriterien von Ultraschallbefunden in der Brust–Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 374–379.
111. Marquet KL, Wolter M, Handt S, Rath W, Stressig R, Kozlowski P, Funk A: Mammasonographische Dignitätskriterien unter besonderer Berücksichtigung der Tumorgroße. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 383–387.
112. Mayer A, Naszaly A, Patyanik M, Zarand P, Polgar I, Klinkö T: Perioperative brachytherapie for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002; 11: 633–636.
113. McCready DR, Chapman JA, Hanna WM, Kahn HJ, Yap K, Fish E, Lickley LA: Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: Postmenopausal patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (8): 562–567.
114. Mennel C, Tulusan AH, Reitzenstein M, Ronay G, Willgeroth F, Lang N: Das diagnostische Problem des Lokalrezidivs nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 1991; 51: 262–266.
115. Montague E: Conservation surgerry and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 700–704.
116. Moran MS, Haffty BG: Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast Jour* 2002; 8 (2); 81–87.
117. Moreno Richter I, Opri F, Torsten U, Weitzel H: 137 Lokalrezidive nach Mammakarzinom - Eine retrospektive Untersuchung. *Geburtsh Frauenheilk* 1996; 56: 198–203.
118. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, Payley M, Walmsley K, Cowley G, Taylor I: Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1147–1151.
119. Munding A, Martini C, Madjar H, Laubenberger J, Gufler H, Langer M: Sonographischer und mammographischer Befundverlauf nach brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung. *Ultraschall in Med* 1996; 17: 7–13.

120. Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N, Ames FC, Ross MI, Sinletary SE: Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Amer Jour Surg* 2000; 180 (4): 252–256.
121. Nishimura S, Matsusue S, Koizumi S, Maetani S: Optimal combination of diagnostic items in breast ultrasonographie. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds.): *Breast ultrasound update*. Basel, Karger 1994; 75–82.
122. Ohlinger R, Klein GM, Köhler G: Ultrasound of the Breast – Value of Sonographic Criteria for the Differential Diagnosis of Solid Lesions. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 48–53.
123. Orel SG, Fowble BL, Solin L, Schultz D, Conant E, Troupin RH: Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: Prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993; 188 (1): 189–194.
124. Orel SG, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL: Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992; 183: 201–206.
125. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancer in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594–606.
126. Paterok EM, Siebzehnrübl E, Meyer M.: Altersspezifische und alterskorrigierte Mortalität gynäkologischer Karzinome – einschl. Mamma-Karzinom. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 55 (4) 177–81.
127. Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, Castiglione M., Goldhirsch A.: First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 389–394.
128. Peters-Engel C, Medl M, Leodolter S: Farbdopplersonographische Dignitätsbeurteilung von Mammatumoren. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau* 1994; 34: 165–167.
129. Pfarl G, Helbich TH: Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Deutsche Version. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 921–926.
130. Philpotts L, Lee C, Haffty B, Lange R, Tocino I: Mammographic findings of recurrent breast cancer after lumpectomy and radiation therapy: comparison with the primary tumor. *Radiology* 1996; 201 (3): 767–771.
131. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J: Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985, implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891–903.
132. Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A: A Retrospective Study of First Indicators of Breast Cancer Recurrence. *Oncology* 2000; 58: 185–190.
133. Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W, Sauer R, Schauer A, Schmoor C, Schuhmacher M: Eight – year results of a prospective non – randomised study on therapy of small breast cancer. *Eur Jour Cancer* 1998; 3: 315–323.

134. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Connolly JL, Gelman RS, Rose MA, Silver B, Harris JR: Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 255–261.
135. Remmele W, Stegner HE: Vorschlag zur einheitlichen Definition eines immunreaktiven Scores (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptornachweis (ER-ICA) in Mammagewebe. *Pathologie* 1987; 8: 138–140.
136. Rieber A, Merkle E, Zeitler H, Gorich J, Kreienberg R, Brambs HJ, Tomczak R: Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21 (5): 780–784.
137. Rissanen T, Apaja-Sarkkinen M, Mäkäräinen H, Heikkinen M.: Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of breast cancer recurrence after mastectomy. *Acta radiologica* 1997; 38 (2): 232–239.
138. Rissanen T, Mäkäräinen H, Mattila S, Lindholm E, Heikkinen M, Kiviniemi H: Breast cancer recurrence after mastectomy: diagnosis with mammography and US. *Radiology* 1993; 188 (2): 463–467.
139. Sachs L: *Angewandte Statistik*. Springer; Berlin–Heidelberg–New York 1992: 190–193, 311–319.
140. Salvador M, Salvador R, Olona M: Tumor Hardness. Ultrasonographic signs in breast pathology. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds): *Breast Ultrasound update*. Basel, Basel 1994: 99–109.
141. Sampalis FS, Denis R, Picard D, Fleiszer D, Martin G, Nassif E, Sampalis JS: International prospective evaluation of scintimammography with (99m) technetium sestamibi. *Amer Jour Surg* 2003; 185 (6): 544–549.
142. Sangen, van der MJC, Coebergh JW, Roumen RMH, Rutten HJT, Vreugdenhil G, Voogd AC: Detection, treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (1): 11–17.
143. Sarrazin D, Le M, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M.: Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177–184.
144. Schmidt-Matthiesen H, Fournier v D: Gynäkologische Onkologie: Mammakarzinom. In: Schmidt-Matthiesen H, Hepp H, (Eds). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1997; 390–401.
145. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF, Schoenberg SO: Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 2008; 65 (1): 47-58.
146. Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, et al.: Breast relapse following primary radiation therapy for early breast cancer. II. Detection, pathologic features and prognostic significance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11 (7): 1277–1284.

147. Schultze J, Höft E, Kimming B: Lebensaltersspezifische Ergebnisse der adjuvanten Radiotherapie des Mammakarzinoms. *Strahlenther Onkol* 2000; 176 (3): 125–130.
148. Schulz-Wendtland, R, Aichinger U, Krämer S, Wilhelmi U, Lell M, Lang N, Bautz W: Follow-up after breast - conserving therapy: Comparison of conventional imaging methods with MRI. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61: 396–399.
149. Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Imhoff K, Bani M, Bock K, Degenhardt F, Bautz W: Interventionelle Methoden in der Mammadiagnostik – Ein neues Mamma-Vakuumbiopsiesystem im täglichen klinischen Einsatz. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 411–414.
150. Schulz-Wendland R, Bock K, Aichinger U, de Waal J, Bader W, Albert US, Duda VF: Mamma-Sonographie mit 7,5 MHz versus 13 MHz: Ist eine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit im Rahmen der komplementären Mammadiagnostik möglich? *Ultraschall in Med* 2005; 26: 209–215.
151. Schünemann H, Possinger K, Scheidel P, Willich N: Gynäkologische Malignome: Tumorthherapie und Nachsorge bei Mamma- und Genitalmalignomen. Zuckerschwerdt Verlag München–Bern–Wien–New York 1997.
152. Siggelkow W, Zimny M, Faridi A, Petzold K, Buell U, Rath W: The Value of Positron Emission Tomography in the Follow-up for Breast Cancer. *Anticancer Resaerch* 2003; 23: 1859–1868.
153. Silverstein MJ, Gamagami P, Masetti R, Legmann MD, Craig PH, Gierson ED: Results from a multidisciplinary breast center. *Surg Oncol Clin Am* 1997; 6: 301–314.
154. Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM: Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93 (6): 1191–1204.
155. Smyczek-Gargya B, Krainick U, Müller-Schimpfle M, Mielke G, Mayer R, Siegmann K, Mehnert F, Vogel U, Ruck P, Wallwiener D, Fersis N: Large-core needle biopsy for diagnosis and treatment of breast lesions. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266: 198–200.
156. Sohn C, Blohmer JU: *Mammasonographie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York 1996: 42–54, 104–124, 111–138.
157. Sohn C, Grischke EM, Wallwiener D, Kaufmann M, Fournier von D, Bastert G: Die sonographische Durchblutungsdiagnostik gut-und bösartiger Brusttumoren. *Geburtsh Frauenheilk* 1992; 52: 397–403.
158. Sohn C, Stolz W, Grischke EM, Wallwiener D, Bastert G, Fournier von D: Die dopplersonographische Untersuchung von Mammatumoren mit Hilfe der Farbdopplersonographie, der Duplexsonographie und des CW-Doppler. *Zbl Gynäkol* 1992; 114: 249–253.
159. Solin LJ, Fourquet A, Vicini FA, Haffty B, Taylor M, McCormick B, McNeese M, Pierce LJ, Landmann Ch, Olivotto IA, Borger J, Kim JS, de la Rochefordiere A, Schultz DJ: Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast

- treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: longterm outcome and prognostic significance of patient age and margin status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (4): 991–1002.
160. Solin L, Fowble B, Troupin R, Goodman R.: Biopsy results of new calcification in the postirradiated breast. *Cancer* 1989; 63: 1956–1961.
  161. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA, Kuske R, Taylor M, Barrett William, Fowble B, Haffty B, Schultz DJ, Yeh I, McCormick B, McNeese M: Fifteen – year results of breast – conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14: 754–763.
  162. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA: Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123–134.
  163. Stomper P, Recht A, Berenberg A, Jochelson M, Harris J.: Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *Amer J Roentgenol* 1987; 148: 39–43.
  164. Stosiek U, Zedelius M: Korrelation zwischen sonographischen und klinischen Befunden beim Mammakarzinom. *Ultraschall* 1986; 7: 185–188.
  165. Stuhmann M, Schwarz T, Schietzel M: Mammakarzinom-Rezidiv versus Postoperative Narbe. Sonographische Differenzierung unter Einsatz des Ultraschall-Kontrastmittels Levovist. *Ultraschall in Med* 2001; 22 (1): 2–6.
  166. Teubner J, Bohrer M, van Kaik G, Georgi M: Correlation between histopathology and echomorphology in breast cancer. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds): *Breast Ultrasound Update* Basel, Karger, 1994, 63–74.
  167. Ternier F, Houvenaegel G, Lecrivain F, Le Brigand B, Margain D, Brunelle S, Di Stefano D: Computed tomography in suspected local breast cancer recurrence. *Breast Cancer Res treat* 2006; 100: 247–254
  168. Thiel C: Die Sonographie der Bestrahlten Brust. *RoeFo* 1986; 144 (3): 351–357.
  169. Tiling R, Linke R, Kessler M, Untch M, Sommer H, Brinkbäumer K, Becker I, Hahn K: Die Szintigraphie der Mamma mit <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi-Indikationen und Limitationen. *Nuklearmedizin* 2002; 41 (3): 148–156.
  170. Tomin R, Donegan W: Screening for recurrent breast cancer its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5: 62–67.
  171. Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y, et al.: Local recurrences and distant metastasis after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43 (1): 25–38.
  172. Tresserra F, Feu J, Grases PJ, Navarro B, Alegret X, Fernandez-Cid A: Assessment of breast cancer size: sonographic and pathologic correlation. *J Clin ultrasound* 1999; 27 (9): 485–491.
  173. Veronesi U, Saccozi R, Vecchio M D, et al.: Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dessektion and radiotherapy in patients with small cancer of breast. *New Engl J Med* 1981; 305: 6–11.

174. Voogd AC, van Teinoven G, Peterse HL, et al.: Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (2): 437–446.
175. Vetrani A, Fulcinti F, Di Benedetto G, et al.: Fine-needle aspiration biopsies of breast masses. An additional experience with 1153 cases (1985 to 1988) and a meta-analysis. *Cancer* 1992; 69: 736–740.
176. Walz M, Teubner J, Georgi M: Elasticity of benign and malignant breast lesions. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (eds): *Breast Ultrasound Update*. Karger, Basel 1994: 91–98.
177. Waard, de: Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference To body weight and height. *Cancer Res* 1975; 35: 3351.
178. Weinstein SP, Orel SG, Pinnamaneni N, Tchou J, Czerniecki B, Boraas M, Rosato E, Solin LJ: Mammographic appearance of recurrent breast cancer after breast conservation therapy. *Acad Radiol* 2008; 15 (2): 240-244.
179. Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O: Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37 (4): 853–863.
180. Winehouse J, Douek M, Holz K, Madjar H, Gillams A, Lees W, Baum M: Contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography in suspected breast cancer recurrence. *Br J Surg* 1999; 86: 1198–1201.
181. Yildiz A, Colak T, Güngör F, Ozugur S, Boz A, Tuncdemir F, Akaydin M: Diagnostic value of <sup>99m</sup>Tc MIBI scintimammography in patients with breast lesions. *Revista espanola de medicina nuclear* 2001; 20 (4): 276–281.
182. Yilmaz MH, Esen G, Ayarcan Y, Aydogan F, Ozgüroglu M, Demir G, Bese N, Mandel Nm: The role of US and MR imaging in detecting local chest wall tumor recurrence after mastectomy. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13 (1): 13–18.
183. Zonderland HM, Hermanns J, Goerkamp EG: Ultrasound variables and their prognostic value in a population of 1103 patients with 272 breast cancers. *Eur Radiol* 2000; 10: 1562–1568.

## **Anhang**

Danksagung

Eidesstattliche Erklärung

Lebenslauf

Thesen

Publikationen

## Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Zunächst bedanke ich mich bei dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Greifswald Professor Dr. med. Marek Zygmunt für die Möglichkeit, an seinem Institut eine Promotion bearbeiten zu dürfen.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Ralf Ohlinger bedanken, denn Du brachtest mir sehr viel Geduld entgegen und sorgtest mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden wären. Ein großer Dank geht aber auch an die Leiterin des Archivs der Greifswalder Frauenklinik Frau Schmidt für die unkomplizierte Hilfe bei der Aktensuche sowie dem Statistikinstitut der Universität Greifswald für die Unterstützung der Datenaufbereitung.

Das größte *Danke Schön* möchte ich meinem Mann Matthias Tritsch sagen. Er hat mir in den letzten Monaten mit viel Optimismus zur Seite gestanden.

### **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.

Kati Günther-Tritsch

**Lebenslauf**

Name: Kati Günther-Tritsch, geb. Günther  
 Geburtsdatum: 03. Juli 1967 in Boizenburg  
 Familienstand: verheiratet, 1 Kind

**Schulbildung**

1974–1986 12-klassige Schulbildung mit Abschluss des Abiturs

**Praktikum**

1986–1987 Pflegepraktikum Krankenhaus Boizenburg

**Studium**

1987–1993 Medizinstudium an der Universität Rostock

**Berufliche Tätigkeit**

1994–1995 AiP in der Abteilung für Innere Medizin  
am Johanniter Krankenhaus Geesthacht

28.06.1996 Approbation als Ärztin

1996–2004 Weiterbildungsassistentin im Fachgebiet Innere Medizin  
am Johanniter Krankenhaus Geesthacht

5/2004 Facharztanerkennung Innere Medizin

10/2004–12/2005 Hans-Susemihl-Krankenhaus Emden  
Medizinische Klinik I, Weiterbildung für die  
gastroenterologische Zusatzbezeichnung

01/2006–07/2008 Städtisches Klinikum Lüneburg,  
Medizinische Klinik, Weiterbildung für die  
gastroenterologische Zusatzbezeichnung

8/2008 Schwerpunktanerkennung Gastroenterologie

seit 18.08.2008 Niedergelassene hausärztliche Internistin in  
einer gastroenterologisch/hämatookologischen  
Gemeinschaftspraxis in Geesthacht

Lüneburg, 03.01.2010

Kati Günther-Tritsch

## Thesen zur Dissertation

1. Vordringliches medizinisches Ziel in der Nachsorge des Mammakarzinoms ist die frühe Erkennung eines Rezidives in der brusterhaltend operierten Brust, des Zweitkarzinoms in der kontralateralen Brust und die Brustwandmetastasierung nach Mastektomie, weil hier noch kurative Therapieoptionen gegeben sind. In diesem Zusammenhang ist eine Vermeidung falsch positiver offener Biopsien von großer Bedeutung. Das bedeutet einen hohen Anspruch an die Leistungsfähigkeit insbesondere an die Spezifität bildgebender Verfahren.
2. In dieser retrospektiven Untersuchung wurde anhand der Daten von 83 Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Greifswald die Wertigkeit der diagnostischen Methoden Palpation/Inspektion, Mammographie und Sonographie sowie deren Kombinationen bezüglich des Auffindens eines lokoregionären Rezidives im Vergleich mit den histologischen Befunden analysiert. Grundlage für die Datenerhebung waren standardisierte Untersuchungsbögen.
3. Zur Beurteilung der Wertigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden erfolgte die Unterteilung in benigne Befunde („unauffälliger Befund“, „benigner Befund“, „unklar, eher benigner Befund“) und maligne Befunde („unklar, eher maligner Befund“, „maligner Befund“). Bei Kombination der Methoden musste durch wenigstens eine diagnostische Methode der Verdacht auf ein Malignom geäußert werden, um bei histologisch positivem Befund ein richtig positives Ergebnis zu erzielen.
4. Zur Überprüfung der Leistungsfähigkeit einer diagnostischen Methode wurde die Vierfeldertafel zur Berechnung der Sensitivität, Spezifität, negativem und positivem Vorhersagewert und der Effizienz herangezogen und die Dignitätsvorhersage der diagnostischen Methode auf Übereinstimmung mit dem histopathologischen Ergebnis überprüft. Unterschiede in der Dignitätsprognose wurden mit dem „Chi-Quadrat-Test“ nach Pearson geprüft. Als signifikant galten Ergebnisse, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ( $p < 0,05$ ) nicht überschritten wurde.
5. Zur differentialdiagnostischen Aussagekraft der sonographischen Dignitätsmerkmale Randkontur, Echodensität, Echostruktur, retrotumoröses Schallverhalten, Komprimierbarkeit, Tumorachse und L/T-Quotient wurden Vierfeldertafeln aufgestellt und die Häufigkeitsverteilungen in ihrem Vorkommen bei malignen und benignen Läsionen verglichen.
6. Die Mehrzahl der lokoregionären Rezidive ( $n = 36$ , 70,6%) ereignen sich in den ersten 3 posttherapeutischen Jahren. Die Mehrzahl der Rezidive nach brusterhaltender Therapie sind im Primärtumorquadranten lokalisiert ( $n = 11$ , 73,3%). Nach Mastektomie finden sich am häufigsten Thoraxwandrezidive ( $n = 25$ , 55,6%).
7. Der Vergleich der diagnostischen Methoden nach brusterhaltender Therapie erfolgte anhand von 27 Herdbefunden, da alle drei Untersuchungsverfahren durchgeführt wurden. Nach einer ablativen Mammakarzinomoperation wurde für 57 Herdbefunde ein Vergleich der Palpation/Inspektion und Sonographie vorgenommen.

8. Unter den Einzelmethoden nach brusterhaltender Therapie erreichte die Sonographie mit 90,9% die höchste Sensitivität, gefolgt von der Palpation mit 72,7% und der Mammographie mit 36,4%. Die höchste Spezifität erreichte die Mammographie mit 87,5%. Durch die Kombination Palpation/Sonographie und aller drei diagnostischen Methoden konnte eine Sensitivität von 100% erreicht werden. In der Kombination aller drei Methoden konnte die Spezifität der Mammographie nicht verbessert werden, da keine richtig negative Dignitätsprognose gestellt wurde. Palpation und Mammographie erzielten eine Sensitivität von 81,8% bei einer Spezifität von 6,2%. Den höchsten positiven Vorhersagewert erreichte die Mammographie mit 71,4% und den höchsten negativen Vorhersagewert die Sonographie mit 91,6%. Die höchste Effizienz konnte mit 81,5% die Sonographie erzielen, die geringste Effizienz erreichte die Kombination Palpation/Mammographie mit 37%.
9. Nach Mastektomie erreichte die Sonographie als Einzelmethode die höchste Sensitivität mit 90,5% gegenüber 85,7% für die Palpation. Die Spezifität der Sonographie ist mit 46,7% ebenfalls höher als mit der Palpation von 6,7%. Die Sonographie ist in der Lage, nicht palpable Rezidive zu identifizieren (n = 5) und benigne Befunde mit palpatorischem Malignitätsverdacht (7 von 11) zu differenzieren. In der Kombination der Methoden wird eine Sensitivität von 100% erreicht auf Kosten der Spezifität, da keine richtig negative Dignitätsprognose gestellt wurde. Die beste Effizienz weist ebenfalls die Sonographie mit 79% auf. Im statistischen Vergleich zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Anwendung der Kombination Palpation/Sonographie nach brusterhaltender und ablativer Therapie.
10. Die mammographische Entdeckung von neuen Gewebsverdichtungen in der posttherapeutisch radiogenen Brust ist schwierig. Hier übernimmt die Sonographie eine komplementäre Rolle mit richtig positiver Dignitätsprognose für 6 von 7 mammographisch falsch negativ eingestufteten Herdbefunden.
11. Die Anwendung der in der Primärtumordiagnostik bekannten sonographischen Dignitätskriterien (Randkontur, Echodensität, Echostruktur, Retrotumoröses Schallverhalten, Komprimierbarkeit, Tumorachse, L/T-Quotient) auf Herdbefunde in der posttherapeutisch veränderten Brust erzielt in der Rezidivdiagnostik eine Sensitivität von 91,1% bei einer Spezifität von nur 52,9%. Führende Malignitäts- und Benignitätskriterien konnten aufgrund fehlender statistischer Häufigkeitsverteilung nicht ermittelt werden. Dies erklärt sich durch das gehäufte Auftreten maligner Kriterien wie inhomogene Echostruktur, echoarme Echodensität, unscharfe und unregelmäßige und unscharf gezackte Randkontur, senkrechte Tumorachse, L/T-Quotient >1, fehlende Komprimierbarkeit sowie Schallschattenphänomene bei benignen Befunden und führte somit zu einer niedrigen Spezifität der Sonographie.
12. Ausschließlich die „waagerechte Tumorachse“ und die „teils echoarme, teils echoreiche Echodensität“ stellen mit statistisch signifikanter Häufigkeitsverteilung Benignitätskriterien dar, führten aber nicht zu einer Verbesserung der Spezifität, da die benignen Befunde mit diesen Merkmalen von den Ultraschalluntersuchern aufgrund gleichzeitig vorhandener Malignitätskriterien rezidivverdächtig eingestuft wurden.

13. Die Sonographie ist in der Rezidivdiagnostik nach BET und Radiatio der Palpation und Mammographie und nach Mastektomie der Palpation überlegen. Prospektive Multi-centerstudien zur Evaluation der Sonographie in der Nachsorge sind notwendig, um mit einem hohen Evidenzgrad eine Empfehlung zur Änderung der derzeit gültigen S3-Leitlinien abgeben zu können. Unter konsequenter Anwendung der anerkannten sonographischen Dignitätskriterien erreicht die Sonographie eine hohe Sensitivität. Zur Verbesserung der Spezifität und Reduktion der Rate der falsch positiven Biopsien ist der Einsatz der Farbdopplersonographie ggfs. mit echoverstärkendem Kontrastmittel und /oder der Einsatz der hochfrequenten Mammasonographie sinnvoll. Bei unklaren Fällen ist auf der Basis einer eindeutigen Diagnosestellung gemäß der BI-RADS-analogen Ultraschallklassifikation eine sonographisch oder stereotaktisch geführte Feinnadelaspirationszytologie oder Stanzbiopsie notwendig. Die MRT in der Rezidivdiagnostik sollte aus ökonomischen und infrastrukturellen Gründen Problemfällen vorbehalten sein.

# Recurrent Disease after Breast Preserving Therapy (BPT) and Radiation Therapy for Breast Cancer – Diagnostic Yield of Palpation, Mammography and Ultrasonography

Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Palpation, Mammografie und Sonografie in der Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms nach brusterhaltender Therapie (BET) und Radiatio

## Authors

E. Riebe<sup>1</sup>, K. Günther<sup>1</sup>, K. Schulz<sup>1</sup>, G. Köhler<sup>1</sup>, A. Schimming<sup>2</sup>, G. Schwesinger<sup>3</sup>, R. Ohlinger<sup>1</sup>

## Affiliations

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Ernst-Moritz-Arndt University Greifswald

<sup>2</sup> Institute for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, Ernst-Moritz-Arndt University Greifswald

<sup>3</sup> Institute for Pathology, Ernst-Moritz-Arndt University Greifswald

## Key words

- ultrasound
- breast cancer
- follow-up
- recurrent disease
- mammography
- clinical examination

## Zusammenfassung

**Ziel:** In den S-3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms sind nur Palpation und Mammografie explizit als Nachsorgeuntersuchungen gefordert. Die Sonografie findet nur als Zusatzuntersuchung Erwähnung. Die Sensitivität von Palpation, Mammografie und Sonografie in der Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie (BET) und Radiatio als Einzelmethode und deren Kombination wurden analysiert, um zu prüfen, welchen Stellenwert diese haben.

**Material und Methoden:** In einem Zeitraum von 12 Jahren ist bei Rezidivverdacht nach BET und Radiatio in 27 Fällen eine histologische Sicherung erfolgt (n=16 benigne: 59,3%, n=11 maligne: 40,7%). Präoperativ erfolgte palpatorisch, mammografisch und sonografisch eine Dignitätsbeurteilung (BI-RADS). Mithilfe der Vierfeldertafel wurden Sensitivität, Spezifität, pVHSW, nVHSW und Effizienz ermittelt.

**Ergebnisse:** Die Sensitivität und Spezifität nach BET und Radiatio betragen für die Palpation 72,7% und 25%, für die Mammografie 36,4% und 87,5% und für die Sonografie 90,9% und 68,8%. Bei der Kombination von Palpation und Mammografie ergab sich eine Sensitivität von 81,8% und Spezifität von 6,2%. Bei Kombination aller 3 Methoden errechnete sich eine Sensitivität von 100%, was eine Steigerung der Sensitivität durch die Sonografie gegenüber der Kombination Palpation und Mammografie um 18,2% bedeutet.

**Schlussfolgerung:** Die Sonografie ist in der Rezidivdiagnostik nach BET und Radiatio der Palpation und/oder Mammografie überlegen und sollte als obligate Untersuchungsmethode im Rahmen der Nachsorge eingesetzt werden. Die Rolle der Mammografie in der Nachsorge erscheint überbewertet und die der Sonografie unterbewertet. Eine Aktualisierung der S-3-Leitlinien diesbezüglich erscheint zwingend erforderlich.

## Abstract

**Purpose:** According to the S-3 guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer, only palpation and mammography are mandatory follow-up examinations. Ultrasonography is only mentioned as an optional technique. Aiming to elucidate the diagnostic yield for detecting recurrent disease after breast-preserving therapy (BPT) and radiation treatment, we analysed the sensitivity of palpation, mammography, ultrasonography, and combinations of these methods.

**Materials and Methods:** Over a period of 12 years, 27 suspicious lesions in patients status post BPT and radiation therapy were biopsied (histologic results: 16 benign lesions: 59.3%, 11 malignant lesions: 40.7%). Prior to biopsy, the benign or malignant character of each lesion was predicted by palpation, mammography and ultrasonography (BIRADS). Sensitivity, specificity, positive predictive value (ppv), negative predictive value (npv), and efficiency were calculated from a contingency table.

**Results:** For lesions status post BPT and radiation treatment, palpation had a sensitivity of 72.7% and was 25% specific. For mammography, the respective values were 36.4% and 87.5%, and for ultrasonography 90.9% and 68.8%. Palpation and mammography combined were 81.8% sensitive and had a specificity of 6.2%. The computed sensitivity for the 3 methods applied together was 100%. Adding ultrasonography to palpation and mammography therefore increases sensitivity by 18.2%.

**Conclusion:** For diagnosing recurrent disease in patients status post BPT and radiation therapy, ultrasonography is superior to palpation and/or mammography and should become an obligatory follow-up tool. The role of mammographic follow-up appears overrated and the role of ultrasonographic assessment underrated. The S-3 guidelines will need to be changed accordingly.

received 17.6.2006

accepted 24.1.2007

## Bibliography

DOI 10.1055/s-2007-963019

Published online

July 3, 2007

Ultraschall in Med 2007; 28:

394–400 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York ·

ISSN 0172-4614

## Correspondence

Dr. Erik Riebe

Greifswald, Universitäts-  
Frauenklinik

Wollweberstr. 1–3

17475 Greifswald

Tel.: ++49/38 34/86 73 12

Fax: ++49/38 34/86 64 49

erik.riebe@uni-greifswald.de

## Introduction

Breast-preserving therapy (BPT), i.e. lumpectomy or quadrantectomy followed by radiation therapy, is a well-established treatment for breast cancer. Randomised studies published as early as during the 70s have proven that local recurrence and total survival for breast-preserving therapy and for mastectomy are identical [1–5]. After primary therapy, patients with breast cancer undergo regular standardised follow-up examinations [6–8]. Although ultrasonography has by now become an established primary diagnostic tool, it is not included in the S3 guidelines as a mandatory method for follow-up [9]. The guidelines only mention ultrasonography as a supplementary technique for suspicious lesions [10].

Re-operation and/or radiation therapy for local recurrence can only be curative if the disease is treated at an early stage [11, 12]. After conservative management, post-operative follow-up examinations are hampered by post-surgical and radiation induced tissue changes [13–16]. For patients with such changes, supplementary ultrasonography has become an established technique during the past decades, primarily because of advances in high-resolution transducer technology and use of contrast agents. Ultrasonography appears to markedly increase the rate of early recognition of recurrent disease [17–19]. For diagnosing recurrences in breasts with pronounced radiation-induced scarring, ultrasonography seems superior to mammography [20, 21]. Only mammography is capable of detecting recurrent disease which can solely be recognised by microcalcifications [22]. Mammography allows detection of recurrent disease at an earlier stage than palpation [23–25].

## Aims

This retrospective study aimed to assess the diagnostic yield of palpation, mammography, and ultrasonography with respect to detecting locoregional recurrences after BPT and radiation treatment. Histological findings were used as reference. Another goal was to evaluate whether the combination of diagnostic methods can increase diagnostic efficiency. Locoregional recurrences were defined as follows: Tumour recurrence in the chest wall/remaining breast, inside scars, or in axillary lymph nodes.

Patient population: This retrospective analysis is based on data from 27 patients who had previously undergone BPT for breast cancer and required surgical diagnostics for suspicious lesions detected by palpation and/or mammography and/or ultrasonography. Surgical diagnostics were completed between January 1<sup>st</sup>, 1990 and December 24<sup>th</sup>, 2002. Histological results were available in all cases. Patients were only included in the study if at least one diagnostic technique raised suspicion for recurrent disease.

## Methods

Analogous to the American BIRADS classification for mammographic results [26, 27], we established a classification system for reporting the benign versus the malignant character of lesions. This system is explained in **Table 1**. The classification obtained with each diagnostic method (palpation, mammography, and ultrasonography) was recorded separately (**Table 1**).

	normal result
I	unremarkable result
II	benign lesion
III	probably benign lesion
suspicious lesion	
IV	probably malignant lesion
V	malignant lesion

**Table 1** System for classifying results as benign or malignant (analogous to the US BIRADS classification for mammographic results)

Results from the most recent pre-operative physical examination and imaging studies were analysed. All histopathological reports were compiled by the institute for pathology associated with our hospital.

All palpatory findings (n=27) were recorded by the physician who admitted the respective patient to our department. The following parameters were recorded for each patient and used to assess the benign or malignant character of each lesion which was classified in accordance with **Table 1**: Consistency, size and shape, tenderness, mobility, elasticity, spatial relation to scars, nipple, sternum, clavicle, axilla, as well as reddening of the skin, separation of and discharge from scars.

A total of 27 ultrasonographic assessments were made by 7 examiners who used the following equipment: Hitachi EUB 525 with a 10 MHz linear array transducer, Hitachi EUB 6500 with a 6–13 MHz linear array transducer, Sonotron Diasonics with a 10 MHz linear array transducer, Toshiba Power Vision 6000 with a 8–12 MHz linear array transducer, Toshiba Aplio with a 8–12 MHz linear array transducer. All these sonographic devices fulfill the diagnostic requirements defined in the DEGUM device list (2002) [28]. A standardised set of criteria was used to classify lesions as benign or malignant [29–32]. Ultrasonographers were aware of all previous mammographic results and physical findings.

Three radiologists who were either in private practice or members of our Institute for Diagnostic Radiology and Neuroradiology read all 27 mammograms. Based on the radiologists' reports, lesions were classified in accordance with the BI-RADS system [26].

Acquired data were encoded and analysed with the "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 11" software. The power of the various diagnostic methods was statistically analysed by calculating sensitivity, specificity, negative predictive value (npv), positive predictive value (ppv), and efficiency from a contingency table, computing how well the histological result was predicted by individual diagnostic methods and by combinations of diagnostic methods. For combinations of methods, at least one result had to be suspicious for carcinoma in order to count as a true positive result in cases of histologically detected malignancy. If, on the other hand, the histological result was benign, but at least one diagnostic technique had appeared suspicious for a malignant lesion, the result was considered false positive (**Table 2**).

## Results

The results computed from the above mentioned contingency table are summarised in **Table 3**.

## Palpation

In patients having undergone BPT, 27 lesions were detected, 11 of which were histologically proven to be malignant. Palpation correctly predicted the malignant character in 8 (72.7%). In

diagnostic Method	histological diagnosis			
		malignant	benign	
	malignant	a: tp	b: fp	a + b prediction: malignant
benign	c: fn	d: tn	c + d prediction: benign	
		a + c	b + d	a + b + c + d
		malignant lesions	benign lesions	total number of patients
sensitivity (%)	$\frac{a}{a+c} \times 100$	number of true positives (tp) divided by total number of malignant results (tp + fn) × 100		
specificity (%)	$\frac{d}{b+d} \times 100$	number of true negatives (tn) divided by total number of benign results (fp + tn) × 100		
positive predictive value (%)	$\frac{a}{a+b} \times 100$	number of true positives (tp) divided by total number of positive predictions (tp + fp) × 100		
negative predictive value (%)	$\frac{d}{c+d} \times 100$	number of true negatives (tn) divided by total number of negative predictions (tn + fn) × 100		
efficiency (%)	$\frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100$	total number of correctly predicted (tp + tn) diagnoses divided by total number of diagnostic reports (tp + fp + fn + tn) × 100		

Table 2 Contingency Table<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> 1. True positive (tp): Diagnostic assessment predicted a malignant lesion. The lesion was histologically malignant; 2. False positive (fp): Diagnostic assessment predicted a malignant lesion. The lesion was histologically benign; 3 False negative (fn): Diagnostic assessment predicted a benign lesion. The lesion was histologically malignant; 4 True negative (tn): Diagnostic assessment predicted a benign lesion. The lesion was histologically benign.

	sensitivity	specificity	ppv	npv	efficiency
inspection/palpation	72.7	25	40	57.1	44.4
mammography	36.4	87.5	71.4	70	66.6
ultrasonography	90.9	68.8	66.6	91.6	81.5
inspection/palpation mammography	81.8	6.2	37.5	33.3	37
inspection/palpation ultrasonography	100	10.5	44	100	48.1
mammography/ ultrasonography	90.9	56.3	59	90	70.3
palpation/mammography/ ultrasonography	100		41		41

Table 3 Summary of contingency-table results broken down by individual diagnostic methods and combinations of diagnostic methods

3 cases (27.3%), physical examination suggested benign findings, but histology showed malignant lesions. The computed sensitivity is 72.7%. Among the three recurrences which had eluded detection by palpation, one was found mammographically (9.1%), and two were detected by ultrasonography (18.2%). Palpation had raised suspicion in 12 lesions (75%) which were histologically benign. By palpation, 4 lesions (25%) were classified as benign, and histological examination proved that these were in fact benign. Therefore, palpation by itself has a specificity of 25% and an efficiency of 44.4%. Preoperative ultrasonography or mammography correctly classified all 12 lesions which had erroneously appeared malignant by palpation.

### Mammography

Among a total of 27 mammograms, 4 (36.4%) correctly identified lesions as malignant. Histologically, 11 lesions were malignant. Mammographic reports incorrectly reported 7 (63.6%) lesions as benign. The mammographic diagnosis of 14 (87.5%) out of 16 histologically benign lesions was correct; mammography falsely classified 2 (12.5%) histologically benign lesions as malignant. From these data, mammography has a sensitivity of 36.4%. Specificity is 87.5%. Mammography is associated with an efficiency of 66.6%. Out of 7 histologically malignant lesions which had appeared benign on the respective mammo-

grams, 2 were recurrences inside scar tissue post quadrantectomy or lumpectomy, 1 was located inside scar tissue at the site of axillary dissection, 2 recurrences were located in breast tissue but not in the quadrant that had harboured the primary tumour, one was located in the periphery of the breast and one was found in an axillary lymph node.

### Ultrasonography

Sonographically, 10 (90.9%) out of 11 histologically malignant lesions were interpreted correctly. One malignancy (9.1%) was falsely classified as benign. This is equivalent to a sensitivity of 90.9%. Ultrasonographic interpretation of histologically benign lesions was correct in 11 (68.8%) cases; 5 (31.2%) lesions which were histologically benign appeared suspicious at sonography. Ultrasonography is therefore associated with a specificity of 68.8% and an efficiency of 81.5%.

### Palpation and mammography combined

The combination of these diagnostic methods led to correct interpretation of 9 (81.8%) out of 11 histologically malignant lesions; 2 histologically malignant lesions (18.2%) were originally judged to be benign. One (6.2%) of 16 benign lesions was classified correctly. Preoperatively, 15 (93.8%) histologically benign lesions were incorrectly considered malignant. As a follow-up

tool after BPT, the combination of palpation and mammography is therefore associated with a sensitivity of 81.8% and a specificity of 6.2%. The efficiency is 37%.

### Palpation and ultrasonography combined

Together, palpation and ultrasonography led to the correct diagnosis in 11 histologically malignant lesions (100%). No malignant lesion was wrongly classified as benign. In 2 (12.5%) out of 16 patients with benign lesions, the combination of both diagnostic methods gave results consistent with benign lesions, whereas 14 benign lesions (87.5%) were considered as malignant preoperatively. From the rates of correct and incorrect prediction of the actual histological result, we calculated the following values: 100% sensitivity, 10.5% specificity, and 48.1% efficiency.

### Mammography and ultrasonography combined

The combination of ultrasonography and mammography correctly classified 10 histologically malignant lesions (90.9%). Preoperatively, 1 lesion (9.1%) was incorrectly classified as benign. Out of 16 benign lesions, 9 (56.3%) were correctly classified as benign and 7 (43.7%) as malignant. The combination of sonographic and mammographic imaging is therefore associated with a sensitivity of 90% and a specificity of 56.2% the efficiency is 70.3%.

### Palpation, mammography and ultrasonography combined

For this combination, the calculated sensitivity is 100%, since all 11 histologically malignant lesions (100%) were correctly identified as such preoperatively. All 16 benign lesions (100%) were incorrectly assessed as malignant preoperatively. The calculated efficiency of this combination of diagnostic methods is therefore 41%.

To assess how the various diagnostic methods compare regarding their ability to distinguish benign from malignant lesions, we applied the chi-square test of statistical significance. This showed that the diagnostic yield of palpation and ultrasonography is statistically different. The associated probability of error is  $p = 0.012$ . Palpation was not significantly different from mammography. The comparison of mammography and ultrasonography did also not reveal a statistically significant difference. The statistical comparison of combinations of diagnostic methods revealed significant differences between the combinations palpation/mammography and ultrasonography/mammography. The probability of error was  $p = 0.014$ . The yield of the combinations ultrasonography/mammography and palpation/ultrasonography/mammography was also statistically different. The associated probability of error was  $p = 0.018$  (● Table 4).

**Table 4** Chi-square test of statistical significance: Results – Individual diagnostic methods compared with combinations of methods

comparison	probability of error	significance ±
palpation vs. ultrasonography	$p = 0.012$	significant
palpation vs. mammography		not significant
mammography vs. ultrasonography		not significant
palpation/mammography vs. ultrasonography/mammography	$p = 0.014$	significant
ultrasonography vs. palpation/ultrasonography/mammography	$p = 0.018$	significant

In this study, all recurrent cancers ( $n = 11$ ) were embedded in scar tissue or found inside the tumour bed – a mammographic comparison was only available in these cases. At sonography, the tumours in this population measured between 4 mm and 36 mm (mean: 14.7 mm), the histological tumour diameters were 5 to 35 mm (mean: 14.8 mm). For all lesions, size differences were compared using the Wilcoxon test and found not to be statistically significant.

## Discussion

### Yield of various diagnostic techniques after BPT

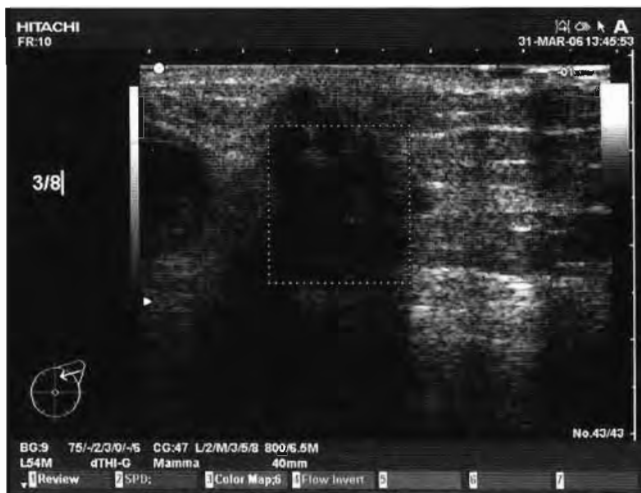
Several authors have emphasised that for follow-up after conservative therapy for breast cancer, mammography and palpation are complementary [23, 33–35]. It is interesting to note that stage and invasiveness of mammographically detected local recurrent disease was significantly lower [36, 37], although this did not have a statistically significant impact on total survival and recurrence-free survival.

In this study, mammography was only associated with a sensitivity of 36.4% and a specificity of 87.5%. By palpation, 8 recurrent and 4 benign lesions were correctly identified. Palpation was therefore 72.7% sensitive and 25% specific. When the diagnosis was based on both methods combined, sensitivity was 81.8%, but specificity only 6.2%. With respect to sensitivity, combining both methods translates into a diagnostic improvement by 44.7% (from 36.4% to 81.1%) compared to mammography as the sole method, and a gain of 8.4% (from 72.7%) compared to palpation only. In combination, both methods have a specificity which is 81.3% lower than that of mammography alone. According to the literature, mammographic detection of recurrent disease is associated with sensitivities of 37.5–95.5%, palpation with sensitivities of 45.5–90.5% [23, 33–35, 38, 39]. For mammography, the same authors report specificities between 52% and 60%. For palpation, the respective numbers are between 22.7% and 40%.

The above mentioned publications permit the conclusion that palpation and mammography are complementary techniques for detecting recurrent disease. In agreement with our data, palpation alone produces better sensitivity, whereas its specificity is lower than that of mammography. This has an impact on the efficiency of the combination of these two methods, lowering it to 37% in our population. Based on our population, the combination of both methods yields a sensitivity of 81.8%.

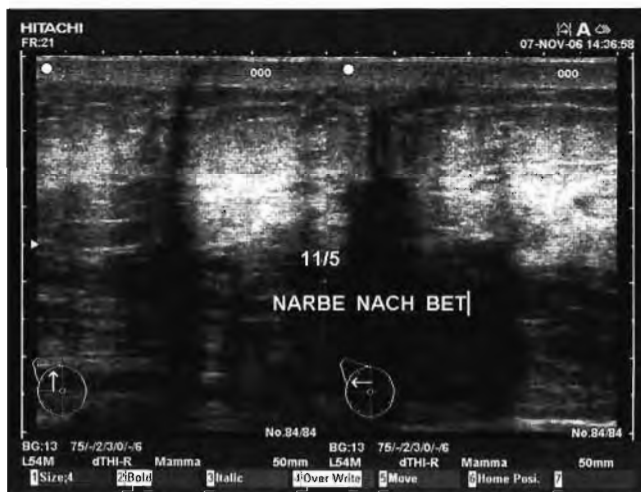
In our population, 2 malignant lesions were neither correctly recognised by palpation nor by mammography. A correct diagnosis was only achieved with additional ultrasonography. Therefore, the combination of all three methods yielded 100% sensitivity. Sonography alone has a sensitivity of 90.9% and a specificity of 68.8%. The sensitivity is higher than that of palpation or mammography, the specificity is in between the specificities of mammography and palpation.

For ultrasonography, the efficiency is 81.5%, which is the highest value. Mammography/ultrasonography follows with 70.3% efficiency and mammography alone with 66.6%. The combination palpation/mammography had the lowest efficiency (37%), followed by the combination palpation/mammography/ultrasonography (41%) and palpation alone (44.4%). The low specificity (25%) of palpation lowers the efficiency of any combinations that include palpation.



**Fig. 1** Breast ultrasonography: Hitachi EUB 8500, 13 MHz linear array transducer, poorly delineated, inhomogeneous, hypoechoic lesion with posterior acoustic shadowing and interruption of Cooper's ligaments. Scar recurrence status post breast preserving treatment.

**Abb. 1** Mammasonografie: Hitachi EUB 8500, Linearschallkopf 13 MHz, unscharf begrenzter, inhomogener, echoarmer Herdbefund mit dorsalem Schallschatten und Unterbrechung der Cooper-Ligamente. Narbenrezidiv nach BET.



**Fig. 2** Breast ultrasonography: Hitachi EUB 8500, 13 MHz linear array transducer. On the left: Starting at skin level, homogeneous hypoechoic area with signal weakening (at a 90° angle to the scar); on the right: wide area of signal weakening in the longitudinal direction of the scar. Scar status post breast preserving treatment.

**Abb. 2** Mammasonografie: Hitachi EUB 8500, Linearschallkopf 13 MHz, im linken Bildabschnitt: von der Haut ausgehende homogene echoarme Schallabschwächung (90° Winkel zur Narbe), im rechten Bildabschnitt: breite Schallabschwächung in Längsrichtung der Narbe, Narbe nach BET.

There is no agreement on the value of ultrasonography as a follow-up tool after treatment of breast cancer. Buchberger et al. [17] consider mammography and ultrasonography complementary methods. Among 61 local recurrences within a 6-year follow-up after BPT, Gerlach [39] found that 16 recurrences (26.2%) were only detected by ultrasonography and 6 recurrences (9.8%) only by mammography. Balu-Maestro et al. [38] emphasise that after BPT, ultrasonography is superior to mammography with respect to its ability to detect early complications such as haema-

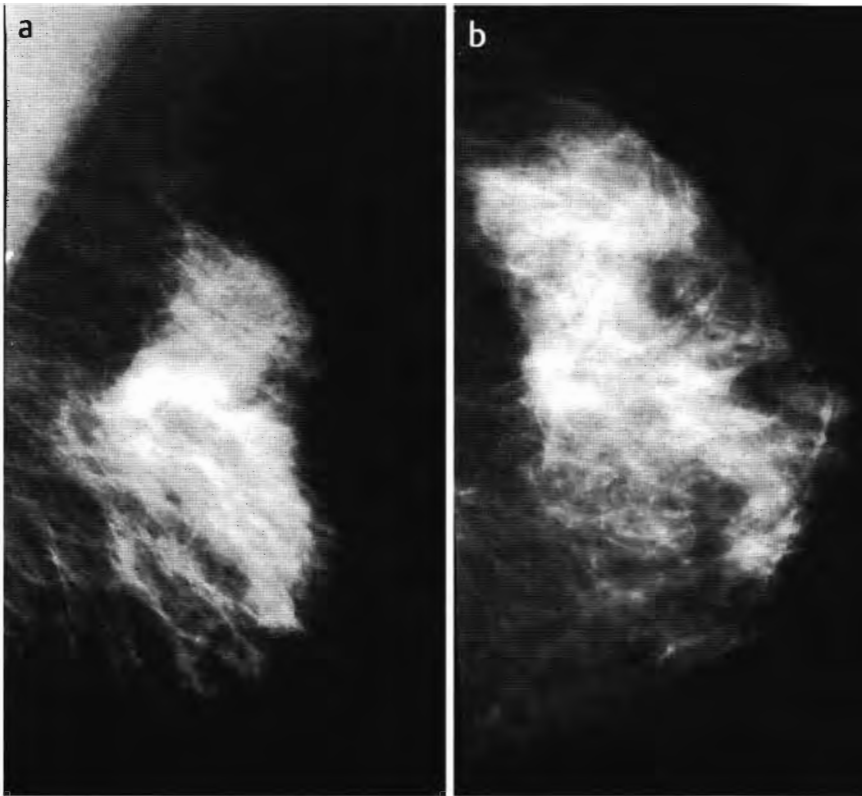
tomas, abscesses, and seromas. It is also superior in detecting subsequent benign lesions. For these diagnoses, ultrasonography shows a specificity of 100%, whereas mammography is only associated with a specificity of 52%. For detecting recurrent disease, ultrasonography has a sensitivity of 90.9% and is therefore inferior to mammography (95.5% sensitivity). The higher sensitivity of mammography can be explained by a higher number of recurrences with microcalcifications which cannot be detected by ultrasonography. The diagnostic yield of ultrasonography is also lowered by acoustic shadowing secondary to scar tissue concealing recurrent disease, while scars with shadowing may, on the other hand, raise the suspicion that recurrent disease may be concealed. With ultrasonography and mammography, Balu-Maestro achieved a sensitivity of 45.5%, which is inferior to our results. Specificity (28%), however, is comparable to our data.

Ciatto et al. [40] recommend ultrasonography exclusively for any lesions which raise little suspicion for recurrent disease on palpation and mammography. After BPT, these authors achieved the highest yield with palpation/mammography/cytology in combination (100%). By itself, ultrasonography had a sensitivity of 77%, mammography 64%, palpation 75%, and cytology 81%. False negative mammographic findings were exclusively due to surgically induced scarring.

In agreement with our results, several authors conclude that combining ultrasonography and mammography is efficient for follow-up. Contrary to the results of Balu-Maestro et al., we calculated a specificity of only 68.8% for ultrasonography in our population, a value lower than the 87.5% computed for mammography. Balu-Maestro included various early post-operative changes such as haematomas and seromas, which are known to be easily differentiated by ultrasonography. This may be one reason for the difference mentioned above. We can only agree with the recommendations made by the work groups around Balu-Maestro [38] and Gerlach [39], who recommended making ultrasonography an integral part of follow-up examinations. In the above mentioned studies and according to our own results, ultrasonography – alone and combined with mammography – was more efficient. It is therefore desirable to amend the current follow-up guidelines [41], which include post-operative mammography and mammography of the diseased breast in half-year intervals during the first 3 years of follow-up, by adding post-operative ultrasonography of the region of resection in case of suspected early complications like haematomas, seromas, and abscesses. In addition, the affected breast and regional lymph nodes should be evaluated by ultrasound at half-year intervals, paying special attention to healing and scar stabilisation and to potential locoregional recurrent disease (► **Figs. 1, 2**). From the third year of follow-up onwards, we recommend to supplement yearly mammography with yearly ultrasonography. Ultrasonography should not be restricted to special questions, as currently recommended [42]. Mammography remains an indispensable technique, especially for the detection of microcalcifications. Only the combined use of both methods can provide useful information about the absence of recurrent disease. For follow-up, palpation and mammography are the standard methods. In terms of identifying recurrent disease, ultrasonography can serve as an important third diagnostic pillar, although it cannot replace mammography (see also ◉ **Figs. 3a, b** and **4a, b**).

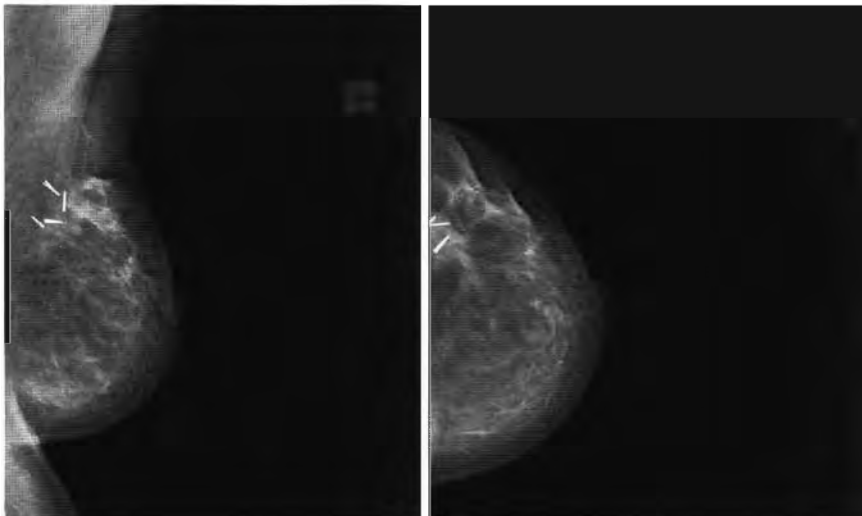
## Conclusion

For detecting recurrent disease after BPT and radiation therapy, ultrasonography is superior to palpation and/or mammography.



**Fig. 3** **a** Oblique left mammogram: Glandular tissue with ACR III density; spotty and streaky glandular tissue status post surgery and radiation; retraction of the posterior glandular area at about 1 o'clock. BI-RADS V, scar recurrence status post breast preserving surgery. **b** Left craniocaudal mammogram: BI-RADS V, left sided scar recurrence status post breast preserving surgery.

**Abb. 3** **a** Mammografie links, oblique Aufnahme: Drüsenkörper vom Dichtetyp ACR III, fleckige und streifige Drüsenkörperstruktur bei Zustand nach Operation und Bestrahlung. Retraktion des hinteren Drüsenkörperes bei etwa 1 Uhr. BI-RADS V, Narbenrezidiv nach brusterhaltender Operation. **b** Mammografie links, kraniokaudale Aufnahme: BI-RADS V, Narbenrezidiv links nach Brust erhaltender Operation.



**Fig. 4** **a** Left oblique mammogram: In the upper outer region, 4 clips in the area of resection. The surrounding tissue shows some streaky densities. The overlying skin is thickened. Rare calcifications are visible in the upper outer quadrant and in the central area of the breast, optical density ACR 1, BI-RADS 2, scarring on the left after breast preserving surgery. **b** Left craniocaudal mammogram: BI-RADS II, scarring status post breast preserving surgery.

**Abb. 4** **a** Mammografie links, oblique Aufnahme: oben außen im Operationsgebiet Darstellung von 4 Clips. Die Umgebung ist etwas streifig verdichtet und die angrenzende Haut ist verdickt. Ganz vereinzelt sind Verkalkungen im oberen äußeren Quadranten, aber auch im zentralen Brustabschnitt vorhanden, Strukturdichte ACR 1, BI-RADS 2, Narbe links nach brusterhaltender Operation. **b** Mammografie links, kraniokaudale Aufnahme: BI-RADS II, Narbe links nach brusterhaltender Operation.

It should therefore become a mandatory diagnostic follow-up method. Mammograms have a limited value since radiation-induced density of breast tissue increase makes interpretation more difficult. For follow-up, mammography appears over- and ultrasonography underrated. Sonography should be considered an adjunct to standard methods and not a replacement. Since it is more sensitive, as shown in this study and proven in the literature, one should definitely not do without it.

An appropriate update of the S-3 guidelines seems imperative. The current S-3 guidelines for BPT should be amended by adding ultrasonography at half-year intervals for the first 3 years. In order to lower the rate of false positive biopsies due to incorrect ultrasonographic readings, it would be sensible to supplement the examination with colour Doppler ultrasonography, 3D ultrasonography, possibly also adding echo contrast agents, so-

nographically guided fine-needle aspiration, core needle biopsy, or matching lesion size and transducer [17–19, 43–46].

Our study revealed a mean time to recurrent disease of 31.6 months with a variance between 4 and 78 months. Recurrent disease located outside the region of the primary tumour (including axillary recurrence) occurred 12–82 months after breast-preserving surgery (37.2 months average).

For economic reasons, MRI should remain reserved for challenging cases, because it is quite expensive. Also, MRI and qualified radiologists are not available everywhere in the country, and the lack of standards is another impediment.

The sonomorphological characteristics of lesions suspicious for recurrent breast cancer will have to be examined in more detail with a unified and standardised set of reporting criteria. Only this will allow assessing the value of such criteria for predicting

the benign or malignant character of lesions. One needs to ask whether the efficiency of breast ultrasonography as a tool for diagnosing recurrent disease can be improved, so that ultrasonography can become complementary to mammography for follow-up examinations [47, 48]. A prospective multi-centre study would be desirable to answer this question.

## References

- Amalric R, Santamaria R, Robert F et al. Radiation Therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 30–34
- Fisher B, Redmond C, Poisson R. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med* 1989; 320: 822–828
- Rauschecker HF, Sauerbrei W, Gatzemeier W et al. Eight-year results of a prospective non-randomised study of therapy of small breast cancer. *Eur Jour Cancer* 1998; 3: 315–323
- Sarrazin D, Le M, Arriagada R et al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177–184
- Veronesi U, Sacconi R, Vecchio MD et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of breast. *New Engl J Med* 1981; 305: 6–11
- Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 1998; 49: 69–78
- Haffty BG, Fischer D, Rose M et al. Prognostic factors for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a cautious interpretation of the data. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1991; 9: 997–1003
- Geller BM, Kerlikowske K, Carney PA et al. Mammography surveillance following breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2003; 81: 107–115
- Kreienberg R. S-3-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau. In: Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Wien (u.a.) (Hrsg.) Zuckschwerdt, 2004
- Ohlinger R, Kraus G, Oellig F et al. Diagnostische Wertigkeit von Palpation, Mammographie in der präoperativen Diagnostik des Mammakarzinoms. *GebFra* 2003; 63: 1245–1255
- Harris J, Recht A, Amalric R et al. Time course and prognosis of local Jour. *Clin Oncol* 1984; 2: 37–41
- Hietanen P, Miettinen M, Mäkinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22: 913–919
- Dengel H, Leibersperger H, Glatt E et al. Die Mammografie nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Fortschr Röntgenstr* 1987; 146: 532–538
- Hohenberg G, Wolf G. Mammografisch fassbare Veränderungen bei der teiloperierten und nachbestrahlten Brust. *Strahlenth* 1983; 159: 622–625
- Orel SG, Fowble BL, Solin L et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: Prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993; 188: 189–194
- Orel SG, Troupin RH, Patterson EA et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation. Role of mammography in detection. *Radiology* 1992; 183: 201–206
- Buchberger W, Hamberger L, Schön G et al. Mammographie und Sonographie in der Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Fortschr Röntgenstr* 1991; 154: 650–656
- Stuhrmann M, Schwarz T, Schietzel M. Mammakarzinom-Rezidiv versus Postoperative Narbe. Sonographische Differenzierung unter Einsatz des Ultraschall-Kontrastmittels Levovist. *Ultraschall in Med* 2001; 22: 2–6
- Winhouse J, Douek M, Holz K et al. Contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography in suspected breast cancer recurrence. *Br J Surg* 1999; 86: 1198–1201
- Grant E, Richardson J, Cigaty O et al. Sonography of the breast findings following conservative surgery and irradiation for early carcinoma. *Radiology* 1983; 147: 535–539
- Thiel C. Die Sonographie der bestrahlten Brust. *Fortschr Röntgenstr* 1986; 144: 351–357
- Solin L, Fowble B, Troupin R et al. Biopsy results of new calcification in the postirradiated breast. *Cancer* 1989; 63: 1956–1961
- Hassel P, Olivetto I, Mueller H et al. Early breast cancer: Detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 1990; 176: 731–735
- Mundinger A, Martini C, Madjar H et al. Sonographischer und mammographischer Befundverlauf nach brusterhaltender Operation und Nachbestrahlung. *Ultraschall in Med* 1996; 17: 7–13
- Orel SG, Fowble BL, Solin L et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: Prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993; 188: 189–194
- ACR BI-RADS, breast imaging and reporting data systems: breast imaging atlas; mammography, breast ultrasound, magnetic resonance imaging Reston, Va: American College of Radiology, 2003
- Pfarrl G, Helbich TH. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Deutsche Version. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 921–926
- DEGUM. DEGUM-Mitteilungen: Aktuelle Geräteliste der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 57–60
- Leucht W. Lehratlas der Mammasonographie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1989: 20–31
- Madjar H. Kursbuch Mammasonographie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1999: 115–152
- Sohn C, Blohmer JU. Mammasonographie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 42–54, 104–124, 111–138
- Stavros AT, Thickman D, Rapp CL et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123–134
- Greenstein Orel S, Troupin RH, Patterson EA et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992; 183: 201–206
- Mennel C, Tulusan AH, Reitzenstein M et al. Das diagnostische Problem des Lokalrezidivs nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. *Geburtsh Frauenheilk* 1991; 51: 262–266
- Stomper P, Recht A, Berenberg A et al. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *Amer J Roentgenol* 1987; 148: 39–43
- Greenstein Orel S, Fowble B, Solin LJ et al. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: Prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993; 188: 189–194
- Voogd AC, van Teinhoven G, Peterse HL et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 437–446
- Balu-Maestro, Bruneton JN, Goeffray A et al. Ultrasonographic post-treatment follow-up of breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 1–7
- Gerlach B, Holzgreve W. Efficiency of breast ultrasound for the detection of breast recurrences. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (Hrsg.) *Breast Ultrasound Update*. Basel: Karger, 1994: 226–234
- Ciatto S, Ambrogetti D, Muraca M. Combined diagnosis of breast cancer recurrences after conservative treatment. Critical review of 143 consecutive cases. *Radiol Med* 1995; 90: 383–385
- Deutsche Gesellschaft für Senologie. Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen. Empfehlung einer Konsensus-Tagung Berlin, 23. und 24. Februar 1995
- Hille H, Vetter M, Hackeloer BJ. Re-evaluating the role of breast ultrasound in current diagnostics of malignant breast lesions. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 411–417
- Schulz-Wendtland R, Bock K, Aichinger U et al. Ultrasound examination of the breast with 7.5 MHz and 13 MHz-transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics? *Ultraschall in Med* 2005; 26: 209–215
- Lell M, Wenkel E, Aichinger U et al. 3D ultrasound in core breast biopsy. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 126–130
- Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Imhoff K et al. Interventional methods in diagnostics of the breast – a new vacuum biopsy system for the breast in routine clinical practice. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 411–414
- Albrecht H, Stroszczyński C, Felix R et al. Real time 3D (4D) ultrasound-guided percutaneous biopsy of solid tumours. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 324–328
- Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A et al. BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound – consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 374–379
- Ohlinger R, Klein GM, Kohler G. Ultrasound of the breast – value of sonographic criteria for the differential diagnosis of solid lesions. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 48–53

# Diagnostic Value of Palpation and Ultrasonography for Diagnosing Breast Cancer Recurrence after Mastectomy – A Comparison

## Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von Palpation und Sonografie in der Rezidivdiagnostik des Mammakarzinoms nach Mastektomie

### Authors

K. Günther-Tritsch<sup>1</sup>, R. Ohlinger<sup>1</sup>, B. Bojahr<sup>2</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

<sup>2</sup> Klinik MIC, Evangelisches Krankenhaus Hubertus, Berlin

### Key words

- ultrasonography
- breast cancer
- follow-up
- recurrence
- clinical study

### Zusammenfassung

**Ziel:** In der geltenden interdisziplinären S3-Leitlinie für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (1. Aktualisierung 2008) ist nach Mastektomie die Palpation der zentrale Bestandteil der Nachsorgeuntersuchungen. Eine regelmäßige Sonografie wird zwar im laufenden Text empfohlen, ist aber weder explizit im Statement noch im Nachsorgeschema gefordert. Bei unklaren Befunden kann ergänzend eine MRT durchgeführt werden. Die Sensitivität von Palpation und Sonografie in der Rezidivdiagnostik nach Mastektomie als Einzelmethode und in der Kombination wurden analysiert, um zu prüfen, welchen Stellenwert diese haben.

**Material und Methoden:** In einem Zeitraum von 12 Jahren ist bei Rezidivverdacht nach Mastektomie in 57 Fällen eine histologische Sicherung erfolgt (n=15 benigne: 26,3%, n=42 maligne: 73,7%). Präoperativ erfolgte palpatorisch und sonografisch eine Dignitätsbeurteilung (BI-RADS-äquivalent). Mithilfe der Vierfeldertafel wurden Sensitivität, Spezifität, pVHSW, nVHSW und Effizienz ermittelt.

**Ergebnisse:** Die Sensitivität und Spezifität nach Mastektomie betragen für die Palpation 85,7% und 6,7%, für die Sonografie 90,5% und 46,7%. Bei der Kombination von Palpation und Sonografie errechnete sich eine Sensitivität von 100%, was eine Steigerung der Sensitivität durch die Sonografie um 14,3% gegenüber der Palpation als Einzelmethode bedeutet. 5 palpatorisch okkulte Rezidive wurden ausschließlich durch die Sonografie diagnostiziert.

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse unserer retrospektiven Untersuchung zeigen in Übereinstimmung mit mehreren anderen Publikationen eine Überlegenheit der Sonografie gegenüber der Palpation in der Rezidivdiagnostik nach Mastektomie. Prospektive Multicenterstudien zur Evaluation der

### Abstract

**Purpose:** According to the current interdisciplinary S3 guideline for breast cancer diagnostics, treatment, and follow-up (1st update 2008), palpation is one of the diagnostic mainstays for follow-up examinations after mastectomy. Although recommended in the manuscript, regular ultrasonographic examinations are neither explicitly mentioned in the statement nor in the follow-up plan. In ambiguous cases, MRI can serve as a supplementary diagnostic method. In order to evaluate the value of palpation and ultrasonography for diagnosing recurrent disease after mastectomy, we analyzed the sensitivity of each method individually and the sensitivity of both methods combined.

**Materials and Methods:** Over a 12-year time span, histological data from 57 patients suspected to have recurrent disease after mastectomy (benign lesions: n=15, 26.3% malignant lesions: n=42, 73.7%) were collected. Prior to biopsy, the benign versus malignant character of all lesions was assessed by palpation and ultrasonography (BI-RADS). Sensitivity, specificity, positive predictive value (ppv), negative predictive value (npv), and efficacy were calculated using a contingency table.

**Results:** Palpation had a sensitivity of 85.7% and a specificity of 6.7% the respective figures for ultrasonography were 90.5% and 46.7%. The sensitivity of palpation and ultrasonography combined was 100%, i. e. 14.3% higher than the sensitivity of palpation alone. Five cases of recurrent disease which remained undetected by palpation were only recognized by ultrasonography.

**Conclusion:** In agreement with several other studies, the results of our retrospective study show that ultrasonography is superior to palpation for diagnosing recurrent disease after mastectomy. Prospective multicenter studies are needed to

received 24.8.2008

accepted 3.7.2009

### Bibliography

DOI 10.1055/s-0028-1109701

Published online 2009

Ultraschall in Med 2009; 30:

577–584 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York ·

ISSN 0172-4614

### Correspondence

Kati Günther-Tritsch

Klinik und Poliklinik für Frauen-

heilkunde und Geburtshilfe,

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

Wollweberstraße 1

17475 Greifswald

Tel.: ++ 49/38 34/86 73 12

Fax: ++ 49/38 34/86 65 01

k1967@aol.com

Sonografie in der Nachsorge sind notwendig, um mit einem hohen Evidenzgrad eine Empfehlung zur Änderung der derzeit gültigen S3-Leitlinien abgeben zu können.

## Introduction

Follow-ups after mastectomy with or without breast reconstruction pose diagnostic challenges because post-surgical and/or post-radiation changes make any assessment by mammography and physical examination difficult. After breast ablation, mammography is impossible for technical reasons [1]. Follow-up studies are primarily aimed at detecting recurrent disease amenable to curative management at the earliest opportunity. Only in their early stages can local recurrences be cured by surgical re-resection and/or radiation treatment [2–6]. According to the current guideline (1<sup>st</sup> update 2008) on follow-up after mastectomy, palpation is the main diagnostic method [7]. Dalberg et al. [8] report that physical examination is the most suitable method for detecting local/loco-regional recurrences after mastectomy. „Therefore, palpation of the chest wall and the lymphatic drainage areas is central to follow-up“ [7]. Regular ultrasonographic assessment is recommended but is not part of the follow-up plan. In ambiguous cases, MRI can be a supplementary diagnostic method, and punch biopsies are mandatory for histological verification [7].

## Objective

The goal of this retrospective study was to evaluate the diagnostic merit of palpation and ultrasonography validated by histology in the search for loco-regional recurrence after mastectomy. The study also aimed to determine whether the combination of palpation and ultrasonography can increase diagnostic efficacy. Loco-regional recurrent disease was defined as follows: Breast cancer recurrence in the ipsilateral chest wall including the overlying skin, regional axillary lymph nodes, the supra- or infra-clavicular area and/or the vicinity of the internal mammary vessels.

**Patient population:** This retrospective study was based on data from patients treated at the Department of Gynecology and Obstetrics at Greifswald University Medical School. All patients had previously undergone primary breast ablation and were re-evaluated between January 1<sup>st</sup>, 1990 and December 24<sup>th</sup>, 2002 for unclear lesions by inspection/palpation and/or ultrasonography plus biopsy. The majority of patients (76.9%) had undergone Auchincloss mastectomy (modified radical mastectomy). A radical Patey or Rotter-Halsted mastectomy had been used in 7.7% of cases. Immediate or secondary breast reconstruction with implants or autologous tissue was used in 15.4% of patients. Histological data was available for all patients. For inclusion in this study, at least one of the pre-biopsy examinations had to show a lesion suspicious for recurrent disease.

## Methods

The BI-RADS classification was [9–11] introduced while this study was under way. For this study, an analogous system was available for classifying lesions as benign or malignant. The respective findings were entered on specially designed re-

evaluate ultrasonographic follow-up before an amendment of the current S3 guidelines can be recommended with a high degree of evidence.

**Table 1** Prediction of benign versus malignant character of lesions (in analogous system to mammographic BIRADS system).<sup>1</sup>

BIRADS	lesion not suspicious
I	unremarkable
II	benign
III	unclear, most likely benign suspicion for malignancy
IV	unclear, most likely malignant
V	malignant

<sup>1</sup> Cancer recurrence in the chest wall after mastectomy.

porting forms which were updated as needed to reflect the progress in the field.

Ultrasonographic findings were reported as malignant or benign on the basis of standardized differential diagnostic criteria [12–15]. This classification system is summarized in **Table 1**. Classification was separately completed for each diagnostic technique (inspection/palpation and ultrasonography). The final physical or imaging examination prior to surgery was used for assessment. All histological diagnoses were made by pathologists at the Ernst-Moritz-Arndt-University Department of Pathology.

The results (n=57) of inspection and palpation were reported by the physician who admitted the patient to the Greifswald University Department of Gynecology and Obstetrics. In order to assess their character, lesions were categorized as listed in **Table 1**, noting the following parameters in each patient: Consistency, size and shape, tenderness, movability, elasticity, relation to scars, nipple, sternum, clavicle, axilla, and factors such as reddened skin, wound dehiscence, and wound secretion. A total of 57 ultrasonographic assessments were made by 7 examiners (n=7). The following ultrasonic equipment was used during the study period: Hitachi Ecoscan EUB 525 with a 10 MHz linear array transducer, Hitachi Ecoscan EUB 6500 with a 6–13 MHz linear array transducer, Sonotron Dasonics with a 10 MHz linear array transducer, Toshiba Power Vision 6000 with an 8–12 MHz linear array transducer, Toshiba Aplio with an 8–12 MHz linear array transducer. All mentioned devices meet the requirements defined in the DEGUM equipment list (2002) [16]. Collected data were encoded and entered into the SPSS statistics package (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 11.0. The performance of the diagnostic methods was assessed by calculating sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), and efficacy from a contingency table. The methods' performance with respect to predicting the character of lesions was analyzed by comparing the predicted with the histopathological result. This evaluation was completed for each method individually and for both methods combined. When analyzing the combination of methods, at least one method had to raise suspicion for malignancy to count as a positive prediction in cases of histologically proven malignant lesions. If one diagnostic test result or more predicted a malignancy in cases of benign histological findings, the result was counted as „false positive“ (**Table 2**).

**Table 2** Contingency table for calculating sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, and efficacy.<sup>1</sup>

diagnostic method	histological result				
	malignant	benign			
	malignant	benign	a + b	prediction: malignant	
	benign	c: fn	d: tn	c + d	prediction: benign
		a + c	b + d	a + b + c + d	
		malignant findings	benign findings	total number of examinations	
sensitivity (%)	$\frac{a}{a+c} \times 100$	number of true positives (tp) divided by total number of malignancies (tp + fn) × 100			
specificity (%)	$\frac{d}{b+d} \times 100$	number of true negatives (tn) divided by number of benign results (fp + tn) × 100			
positive predictive value (%) – PPV	$\frac{a}{a+b} \times 100$	number of true positives (tp) divided by number of positive predictions (tp + fp) × 100			
negative predictive value (%) – NPV	$\frac{d}{c+d} \times 100$	number of true negatives (tn) divided by total number of negative predictions (tn + fn) × 100			
efficacy (%)	$\frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100$	total number of correctly predicted (tp + tn) results divided by total number of results (tp + fp + fn + tn) × 100			

<sup>1</sup> 1: True positive (tp): Histology confirms that a lesion judged to be malignant by a diagnostic method is in fact malignant; 2: False positive (fp): Histology reveals that a lesion judged to be malignant by a diagnostic method is benign; 3: False negative (fn): Histology reveals that a lesion judged to be benign by a diagnostic method is malignant; 4: True negative (tn): Histology reveals that a lesion judged to be benign by a diagnostic method is in fact benign; Chest wall recurrence after mastectomy.

	sensitivity (%)	specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	efficacy (%)
inspection/palpation	85.7	6.7	65.4	14.3	64.9
ultrasonography	90.5	46.7	82.6	63.6	79
ultrasonography + palpation	100		73.7		73.7

**Table 3** Contingency table results summarized for each diagnostic method and for both methods combined (percentages).

		histological result		totals
		malignant	benign	
palpation	reported as malignant	36 (85.7%)	14 (93.3%)	55 (96.5%)
	reported as benign	6 (14.3%)	1 (6.7%)	7 (12.3%)
total		42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)

**Table 4** Contingency table for palpation (n = 57).<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Sensitivity: 85.7 %, specificity: 6.7 %, positive predictive value: 65.4 %, negative predictive value: 14.3 %, efficacy: 64.9 %.

## Results

The results from the contingency table above are summarized in **Table 3**.

### Palpation (Table 4)

Out of 42 histologically malignant lesions, 36 (85.7%) were correctly predicted to be malignant by inspection/palpation. In 6 lesions (14.3%) predicted to be benign, histology revealed recurrent malignant disease. The calculated sensitivity is 85.7%. The specificity of 6.7% results from the following figures **Fig. 1–4**: only one benign result (6.7%) was correctly predicted, while 14 histologically benign results (93.3%) had been predicted to be malignant. By itself, inspection/palpation has an efficacy of 64.9%.

Histologically, correctly diagnosed cases of recurrent disease including nodal metastases had an average size of 13.6 mm with a variance of 5–35 mm.

Out of 6 cases falsely judged to be benign by physical examination, 5 were non-palpable lesions, including 4 chest wall re-

currences (histological sizes 5 to 23 mm) and one was an axillary lymph node recurrence (histological size 5 mm). Ultrasonography detected all of these cases of recurrent disease.

Based on palpation, 14 benign findings were judged to be malignant, including 11 lesions in the mastectomy scar, 2 in the scar from axillary lymphadenectomy, and one in the chest wall remote from the surgical scars. The majority of histological diagnoses were „scar tissue“, „foreign body granuloma“, or a combination of both histological entities. In one case, histological assessment revealed chronic resorptive granulating inflammation. In 7 of these findings, the ultrasonographic diagnosis was true negative.

### Ultrasonography (Table 5)

By ultrasonography, 38 (90.5%) of the total 42 histologically malignant findings were correctly diagnosed. Histologically, recurrent disease was found in 4 cases (9.5%) ultrasonographically judged to be benign. The calculated sensitivity is 90.5%. Based on 8 benign findings (53.3%) which were falsely judged

**Table 5** Contingency table for ultrasonographic diagnoses (n = 57).<sup>1</sup>

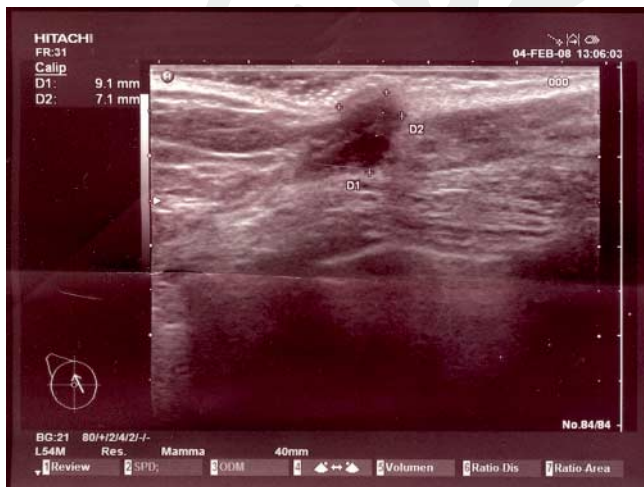
		histological result		totals
		malignant	benign	
ultrasonographic assessment	malignant	38 (90.5%)	8 (53.3%)	46 (80.7%)
	benign	4 (9.5%)	7 (46.7%)	11 (19.3%)
total		42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)

<sup>1</sup> Sensitivity: 90.5%, specificity: 46.7%, positive predictive value: 82.6%, negative predictive value: 63.6%, efficacy: 79%.

**Table 6** Contingency table for ultrasonographic plus palpatory diagnosis status (n = 57).<sup>1</sup>

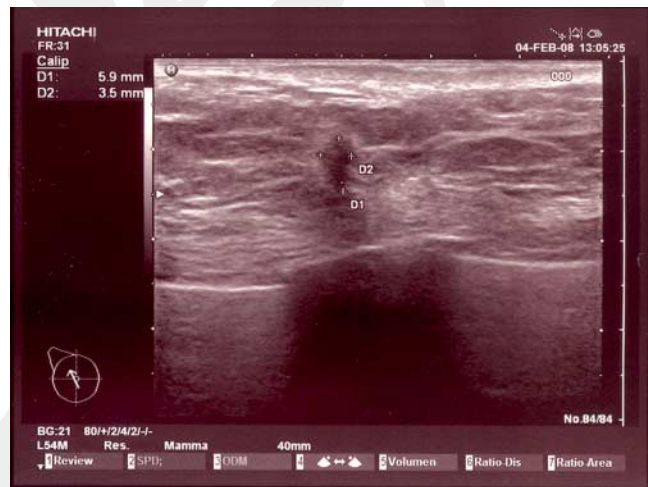
		histological result		totals
		malignant	benign	
diagnosis by ultrasonography plus palpation	malignant	42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)
	benign	0	0	0
total		42 (100%)	15 (100%)	57 (100%)

<sup>1</sup> Sensitivity: 100%, specificity: no value, positive predictive value: 73.7%, negative predictive value: no value, efficacy: 73.7%.



**Fig. 1** Breast ultrasonography: Hitachi EUB 8500. 13 MHz linear array transducer; hypoechoic, irregularly shaped, poorly delineated lesion measuring 0.9 × 0.7 cm; no acoustic transmission, vertical tumor axis, non-compressible. Final characterization: US-BIRADS 5. Chest wall recurrence after mastectomy.

**Abb. 1** Mammasonografie: Hitachi EUB 8500, Linearschallkopf 13 MHz, echoärmer, irregulärer, unscharf begrenzter 0,9 × 0,7 cm großer Herdbefund, ohne Schallfortleitung, vertikale Tumorachse, nicht komprimierbar. Abschließende Dignitätseinstufung: US-BIRADS 5. Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie.



**Fig. 2** Breast ultrasonography: Hitachi EUB 8500. 13 MHz linear array transducer; hypoechoic, irregularly shaped, poorly delineated lesion measuring 0.6 × 0.3 cm; disturbed architecture, vertical tumor axis, non-compressible. Final characterization: US-BIRADS 5. Chest wall recurrence after mastectomy.

**Abb. 2** Mammasonografie: Hitachi EUB 8500, Linearschallkopf 13 MHz, echoärmer, irregulärer, unscharf begrenzter 0,6 × 0,3 cm großer Herdbefund, Architekturstörung, vertikale Tumorachse, nicht komprimierbar. Abschließende Dignitätseinstufung: US-BIRADS 5. Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie.

to be malignant and 7 correctly diagnosed benign findings (46.7%), the specificity is 46.7%. Ultrasonography has an efficacy of 79%.

The mean histological size of correctly diagnosed recurrences and nodal metastases was 14.2 mm; the variance was 5 to 35 mm.

Among the 4 false negative ultrasonographic diagnoses, 3 were chest wall recurrences and one was a scar recurrence, all of which were correctly diagnosed by palpation.

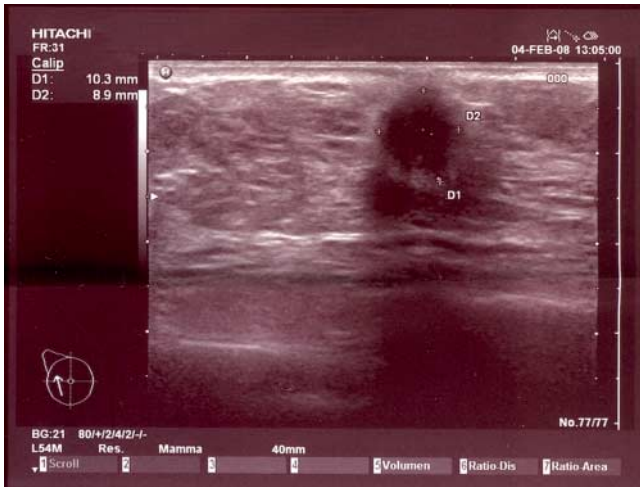
False positive ultrasonographic diagnoses included 6 scar and foreign body granulomas, one case of fibrous mastopathy, and one case of chronic resorptive granulating inflammation. One of these 8 false positive ultrasonographic diagnoses was correctly assessed by palpation.

### Inspection/Palpation plus Ultrasonography (Table 6)

Among all 57 documented cases, palpation plus ultrasonography correctly diagnosed 42 malignant lesions (100%), while the combination of both methods judged 15 benign findings (100%) to be malignant. The calculated sensitivity is 100% and the efficacy is 73.7%. Ultrasonography revealed 5 cases of recurrent disease undetected by palpation.

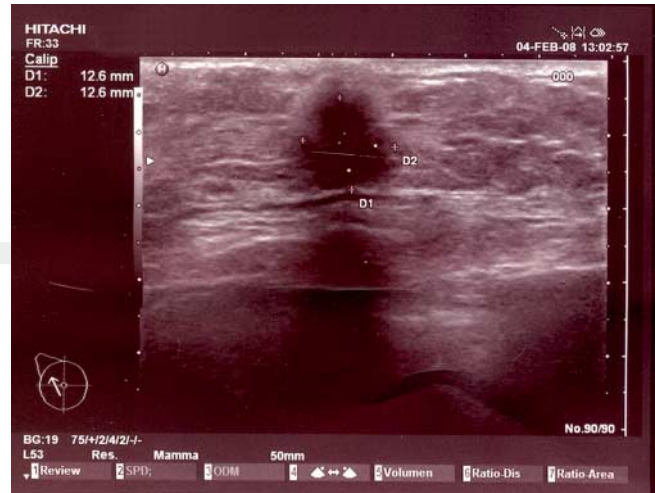
The combination of palpation and ultrasonography correctly predicted the character of all chest wall, scar, and nodal recurrences.

The combination of both diagnostic methods resulted in 15 false positives; 7 of these were false positive based on palpation alone and 1 was false positive based on ultrasonography



**Fig. 3** Breast ultrasonography: Hitachi EUB 8500. 13 MHz linear array transducer, hypoechoic, irregularly shaped, poorly delineated lesion measuring 1.0 × 0.9 cm, acoustic shadowing, disturbed architecture, vertical tumor axis, non-compressible. Final characterization: US-BIRADS 5. Chest wall recurrence after mastectomy.

**Abb. 3** Mammasonografie: Hitachi EUB 8500, Linearschallkopf 13 MHz, echoärmer, irregulärer, unscharf begrenzter 1,0 × 0,9 cm großer Herdbefund, Schallabschwächung, Architekturstörung, vertikale Tumorachse, nicht komprimierbar. Abschließende Dignitätseinstufung: US-BIRADS 5. Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie.



**Fig. 4** Breast ultrasonography: Hitachi EUB 8500. 13 MHz linear array transducer, hypoechoic, irregularly shaped, poorly delineated lesion measuring 1.3 × 1.3 cm, no acoustic transmission, disturbed architecture, vertical tumor axis, non-compressible. Final characterization: US-BIRADS 5. Chest wall recurrence after mastectomy.

**Abb. 4** Mammasonografie: Hitachi EUB 8500, Linearschallkopf 13 MHz, echoärmer, irregulärer, unscharf begrenzter 1,3 × 1,3 cm großer Herdbefund, ohne Schallfortleitung, Architekturstörung, vertikale Tumorachse, nicht komprimierbar. Abschließende Dignitätseinstufung: US-BIRADS 5. Thoraxwandrezidiv nach Mastektomie.

**Table 7** Chi-square test of statistical significance: Results – individual diagnostic methods compared with combination of methods.

comparison	probability of error	significance ±
palpation vs. ultrasonography	0.095	not significant (n. s.)
ultrasonography vs. palpation/ultrasonography	0.509	not significant (n. s.)
palpation vs. palpation/ultrasonography	0.310	not significant (n. s.)

alone. In 7 additional cases, both methods resulted in false positive predictions.

The efficacy of the diagnostic methods with respect to proper prediction of the character of lesions was compared with the chi-square significance test. There were no significant differences between the methods alone or in combination. The calculated values are depicted in **Table 7**.

### Lesions after Breast Reconstruction

After ablation, 8 patients from this population underwent breast reconstruction.

In one case, a foreign body granuloma was observed in the scar after a latissimus dorsi flap. Histologically, the lesion measured 30 mm. By ultrasonography, the lesion was judged to be benign but was considered to be malignant by palpation.

Histological evaluation of a lesion from the inner outer quadrant cranial to a TRAM flap revealed chronic resorptive granulating inflammation. By ultrasonography, palpation, and mammography, this lesion was considered to be malignant.

Ultrasonography and MRI detected recurrent disease in a patient who had undergone reconstruction with a pre-pectoral implant. Histologically, the recurrence measured 23 mm. The lesion was located under the implant and was not accessible to palpation.

In another case of recurrent disease after prosthetic breast reconstruction, an axillary nodal metastasis had been suspected

by palpation and ultrasonography. This was validated histologically; the histological size was 35 mm.

A patient with DCIS who had undergone primary subcutaneous mastectomy plus immediate reconstruction with a Becker expander and latissimus dorsi coverage developed extensive recurrent disease. Ultrasonographically, a lesion was detected in the upper outer quadrant underneath the skin. This was considered malignant. Diffuse microcalcifications were seen by mammography.

One patient developed a scar recurrence after mastectomy and advancement flap coverage. The lesion was palpable and visualized by ultrasonography; it measured 10 mm.

A 24.5 mm local recurrence was demonstrated over the sternum in another patient who had undergone rotation flap reconstruction. By palpation and ultrasonography, the lesion was judged to be malignant.

A 10 mm chest wall recurrence infiltrating the muscle was preoperatively detected by its malignant ultrasonographic appearance. The patient status was post-TRAM rotation flap. Palpation had revealed local induration indistinguishable from post-radiation skin induration.

## Discussion



Imaging techniques are not frequently used for evaluating the surgical scar and axilla after mastectomy because physical examination can detect more than 50% of skin and chest wall recurrences.

In our study, 36 of 42 chest wall, skin, and nodal recurrences were correctly diagnosed by palpation. Palpation had a sensitivity of 85.7% and a specificity of 6.7%. 1 benign case was correctly classified by palpation. By ultrasonography, 38 recurrences and 7 benign findings were correctly classified. The method's sensitivity was therefore 90.5% and its specificity 46.7%. Combining palpation with ultrasonography increased the diagnostic yield: all recurrences were detected, i.e. the sensitivity was increased, but the specificity decreased. All cases of recurrent disease were correctly classified when both methods were combined (100% sensitivity). Statistical testing did not reveal any significant differences between both methods (palpation vs. ultrasonography:  $p=0.095$ ) and between the individual methods and their combination ( $p=0.509$ ,  $p=0.310$ ).

The value of ultrasonography for follow-up after mastectomy remains under debate. Balu-Maestro [17] considers ultrasonography to be a helpful tool for assessing the depth of infiltration of skin recurrences after mastectomy and for the follow-up of patients with prosthetic breast reconstruction. Other authors ascertain that ultrasonography is more efficacious than mammography or computed tomography because it can better depict small and intradermal lesions, is inexpensive, easily available, and does not use ionizing radiation [18]. According to Rissanen [1], mammography, ultrasonography, and physical examination complement each other during follow-up. Ultrasonography is the best method for assessing the chest wall, which cannot be depicted by mammography. Ultrasonography has a sensitivity of 91% and is therefore superior to palpation (79% sensitivity) and mammography (45% sensitivity) [1]. Another study demonstrated a sensitivity of 90% and a specificity of 88.2% for ultrasonography, making it superior to palpation (70% sensitivity and 35.2% specificity). In the same study, MRI was shown to have a sensitivity and specificity of 100% [19].

Only one half of peripheral lesions and lesions close to the chest wall can be detected by mammography. Ultrasonographic assessment is more favorable as shown by the Gerlach [20] working group, who reported that out of 36 local recurrences after mastectomy, 9 (25%) could only be shown by ultrasonography. These recurrences were non-palpable and either located directly on top of the pectoral muscle or inside the scar. Mammography failed to locate nearly half of these lesions. Non-central location and position inside the chest wall were quoted as reasons for this high rate of false negatives.

Several authors confirm a direct relationship between the size of recurrent disease and survival [21]. Dunst et al. [22] state that early recognition of isolated local or loco-regional recurrent disease has a positive impact on survival, emphasizing the importance of follow-up examinations, which should include regular checkups for local and axillary disease. Local/loco-regional recurrence is therefore usually managed with curative (50–70%) and only in 30% with palliative intent. With this in mind, it appears to be of great importance to diagnose *small* recurrences. In their study, Gerlach et al. [20] reported that the average size of recurrences and nodal metastases di-

agnosed by ultrasonography was 11.2 mm. Recurrent disease or nodal metastases detected by palpation measured 23.9 mm and 21.2 mm, i.e. they were twice as large, proving that ultrasonography – but not palpation – can successfully detect early recurrences. In our study, 5 cases of recurrent disease measuring between 5 and 23 mm were found by ultrasonography, including one axillary nodal metastasis. All of these were not detected by palpation.

Axillary recurrence is rare with a frequency of 1–5.7% [23, 24]. The axillary and supraclavicular nodal drainage areas can be well assessed by ultrasonography, but it is not always possible to distinguish between a metastasis and reactively enlarged lymph nodes [15, 20, 25]. In such cases, color Doppler ultrasonography is a useful supplementary method [26, 27].

This study is limited by the fact that unremarkable ultrasonographic findings and the results of follow-up examinations were not included in the analysis. Furthermore, we did not assess whether survival of patients in whom recurrent disease was ultrasonographically detected was improved or whether there was any benefit with respect to later recurrences developing in these patients. Such assessments would be of considerable importance for determining the value of ultrasonography as a regular follow-up tool. In this context, it seems worthwhile to conduct a prospective multicenter study with the primary goal of reducing the number of biopsies by using ultrasonography to unambiguously determine whether lesions are benign or malignant.

In our population, 8 patients who had previously undergone mastectomy followed by breast reconstruction had suspicious lesions. In 6 cases, we diagnosed recurrent disease; 2 findings were benign. All lesions were visualized by ultrasonography. Only one false positive diagnosis was made. In this case, a malignant process was suspected by mammography and by palpation. We made 2 false positive and 2 false negative diagnoses by physical examination. One of these involved non-palpable recurrent disease.

Recurrences are rare after muscle flap reconstruction; reported rates are 2.3–10.6% [28, 29]. Most cases of recurrent disease are located intradermally or subcutaneously, and some are located in the thoracic wall musculature. In Germany, the standard follow-up for asymptomatic patient status after mastectomy and breast reconstruction is limited to physical examination. Any palpable lesion also requires assessment by mammography and ultrasonography. After prosthetic reconstruction, the diagnostic value of mammography is limited because the tissue surrounding the prosthesis can only be partially evaluated [17, 30]. Just as any postoperative breast, a breast reconstructed with autologous tissue can be evaluated by mammography. Muscle tissue and areas with dense scar tissue cannot be definitively assessed. Microcalcifications and abnormal densities within fatty tissue are clearly recognizable [31]. Opinions differ with respect to the value of diagnostic ultrasonography after breast reconstruction. Adequate examiner experience is a prerequisite. Ultrasonography is commonly used to specifically evaluate palpable lesions [30]. According to Balu-Maestro [17], ultrasonography is important after breast reconstruction, because mammography is limited by difficult compression and increased density resulting from the implant. Ultrasonography can mostly depict prostheses, remaining glandular tissue, and the thoracic wall. If a malignant process is not clearly ruled out, careful ultrasonographically-guided needle biopsies should be performed [32]. In

challenging cases, contrast-enhanced MRI is the most important supplementary method. It has high sensitivity [30].

## Summary

In agreement with the literature, our results demonstrate that for diagnosing recurrent disease after mastectomy, ultrasonography is superior to palpation. Ultrasonography is capable of depicting all lesions, even after breast reconstruction. It is incomprehensible

1. that palpation is still listed as the primary diagnostic technique, especially since the reference justifying this recommendation is a paper published in 1998 [8],
2. that the follow-up recommendations have remained unchanged since 1995, and
3. that more than 13 years after breast ultrasonography was first introduced, the method has not become part of the current S3 guidelines [7].

Numerous publications have shown that ultrasonography is more suitable for assessing the chest wall after mastectomy than palpation. On average, it can detect lesions smaller than the ones found by palpation [1, 17–20].

All publications regarding this subject are limited by the following facts: Case numbers were small, no study was prospective and randomized, all studies were single-center studies, and follow-up results are missing. Therefore, the grade of evidence is low. Provided our results and the results of other studies can be verified in a prospective multicenter study, the current S3 guidelines may be amended by adding ultrasonography as a diagnostic tool for follow-up examinations.

Due to well known methodological and technical issues, mammography fails to detect the majority of peripheral recurrences after mastectomy as well as chest wall recurrences [1, 20]. Mammographic assessment is also more challenging after breast reconstruction [17, 31].

In addition, several publications have shown that ultrasonography is also superior to mammography and palpation in diagnosing recurrent disease after breast-sparing management and radiation and in the initial diagnostic approach to breast cancer [17, 20, 33–38].

Modern ultrasonographic techniques such as color Doppler ultrasonography – supplemented by sonographic contrast agents, high-frequency ultrasonography, 3D ultrasonography, and ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology when appropriate – should be used more frequently in order to decrease the rate of unnecessary biopsies which result from false positive ultrasonographic diagnoses [34, 39–44].

The role of MRI as a follow-up tool has not yet been decisively determined. The S3 guidelines recommend MRI for challenging cases. Although several studies have shown that follow-up by MRI is superior to other imaging modalities, especially in high-risk cases, these studies are afflicted by the same issues as studies on ultrasonography: low case numbers, retrospective analyses, and lack of follow-up data [45–49].

Elucidating which set of ultrasonographic criteria can distinguish benign from malignant lesions requires a unified examination technique and standardized reporting [36, 50]. It is desirable to further increase the diagnostic yield and efficacy of ultrasonography with respect to predicting the character of lesions. Ultrasonography could thus become an obligatory fol-

low-up technique after surgery for breast cancer, preferably after further evaluation in prospective studies.

## References

- 1 Rissanen T, Mäkäräinen H, Mattila S et al. Breast cancer recurrence after mastectomy: diagnosis with mammography and US. *Radiology* 1993; 188: 463–467
- 2 Crowe Jr JP, Gordon NH, Antunez AR et al. Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 1991; 126: 429–432
- 3 Harris J, Recht A, Amalric R et al. Time course and prognosis of local recurrence following primary radiation therapy for early breast cancer. *Jour Clin Oncol* 1984; 2: 37–41
- 4 Hietanen P, Miettinen M, Mäkinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22: 913–919
- 5 Willner J, Kiricuta IC, Kölbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 853–863
- 6 Kurtz JM, Amalric R, Brandone H et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912–1917
- 7 Kreienberg R et al. Interdisziplinäre S-3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms In: Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Wien (u. a.) (Hrsg). Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO). Zuckerschwerdt, 2008
- 8 Dalberg K, Mattson A, Sandelin K et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 1998; 49: 69–78
- 9 ACR BI-RADS, *breast imaging and reporting data system*. breast imaging atlas; mammography, breast ultrasound, magnetic resonance imaging Reston, Va: American College of Radiology, 2003
- 10 Fischer U. *Röntgenmammographie*. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 2003: 70–88.
- 11 Pfarl G, Helbig TH. *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Deutsche Version*. *Fortschr Röntgenstr* 2002; 174: 921–926
- 12 Leucht W. *Lehratlas der Mammasonographie*. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 1989: 20–31.
- 13 Madjar H. *Kursbuch Mammasonographie*. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 1999: 115–152.
- 14 Sohn C, Blohmer JU. *Mammasonographie*. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 42–54, 104–124, 111–138.
- 15 Stavros AT, Thickman D, Rapp CL et al. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196: 123–134
- 16 DEGUM. *DEGUM-Mitteilungen: Aktuelle Geräteleiste der DEGUM*. *Ultraschall in Med* 2002; 23: 57–60
- 17 Balu-Maestro, Bruneton JN, Goeffray A et al. Ultrasonographic posttreatment follow-up of breast cancer patients. *J Ultrasound Med* 1991; 10: 1–7
- 18 Kim SM, Park JM. Normal and abnormal US findings at the mastectomy site. *Radiographics* 2004; 24: 357–365
- 19 Yilmaz MH, Esen G, Ayarcan Y et al. The role of US and MR imaging in detecting local chest wall tumor recurrence after mastectomy. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13: 13–18
- 20 Gerlach B, Holzgreve W. Efficiency of breast ultrasound for the detection of breast recurrences. In: Madjar H, Teubner J, Hackelöer BJ (Hrsg). *Breast Ultrasound Update*. Basel: Karger, 1994: 226–234.
- 21 Tomin R, Donegan W. Screening for recurrent breast cancer: its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5: 62–67
- 22 Dunst J, Steil B, Furch S et al. Prognostic significance of local recurrence in breast cancer after postmastectomy radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 504–510
- 23 Gerstner GJ, Friedl HP. Mammakarzinom: Morbidität und Mortalität in Österreich. *Deskriptive Epidemiologie 1983–1987*. (Breast cancer: morbidity and mortality in Austria. *Descriptive epidemiology 1983–1987*). *Dtsch med Wschr* 1990; 115: 730–734
- 24 McCready DR, Chapman JA, Hanna WM et al. Factors associated with local breast cancer recurrence after lumpectomy alone: Postmenopausal patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 562–567
- 25 Blohmer JU, Guski H. Sonographische Kriterien zur Differentialdiagnose von Mammatumoren. In: Sohn C, Holzgreve W (Hrsg). *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 1995: 671–700.
- 26 Sohn C, Grischke EM, Wallwiener D et al. Die sonographische Durchblutungsdiagnostik gut- und bösartiger Brusttumoren. (Ultrasound diag-

- nosis of blood flow in benign and malignant breast tumors). *Geburtsh Frauenheilk* 1992; 52: 397–403
- 27 *Sohn C, Stolz W, Grischke EM et al.* Die dopplersonographische Untersuchung von Mammatumoren mit Hilfe der Farbdopplersonographie, der Duplexsonographie und des CW-Doppler. (Doppler ultrasound study of breast tumors using color Doppler ultrasound, duplex ultrasound and the CW Doppler ultrasound). *Zbl Gynäkol* 1992; 114: 249–253
  - 28 *Langstein HN, Cheng MH, Singletary SE et al.* Breast cancer recurrence after immediate reconstruction: patterns and significance. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 712–720
  - 29 *Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM.* Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1191–1204
  - 30 *Heywang-Köhlbrunner S, Schreer I.* Bildgebende Mammadiagnostik: Untersuchungstechnik, Befundmuster und Differentialdiagnostik in Mammographie, Sonographie und Kernspintomographie. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 288–320.
  - 31 *Kim SM, Park JM.* Mammographic and ultrasonographic features after autogenous myocutaneous flap reconstruction mammoplasty. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 275–282
  - 32 *Madjar H.* Kursbuch Mammasonographie. Stuttgart–New York: Georg Thieme Verlag, 1999: 115–152.
  - 33 *Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS et al.* Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233: 830–849
  - 34 *Buchberger W, Hamberger L, Schön G et al.* Mammographie und Sonographie in der Rezidivdiagnostik nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. (Mammography and sonography in the diagnosis of recurrence after breast-preserving therapy of breast carcinoma). *Röntgenstr Fortschr* 1991; 154: 650–656
  - 35 *Riebe E, Günther K, Schulz K et al.* Recurrent Disease after Breast Preserving Therapy (BPT) and Radiation Therapy for Breast Cancer – Diagnostic Yield of Palpation, Mammography and Ultrasonography. *Ultraschall in Med* 2007; 28: 394–400
  - 36 *Ohlinger R, Klein GM, Köhler G.* Ultrasound of the Breast – Value of Sonographic Criteria for the Differential Diagnosis of Solid Lesions. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 48–53
  - 37 *Ohlinger R, Kraus RG, Oelling F et al.* Diagnostische Wertigkeit von Palpation, Mammographie und Mammasonographie in der präoperativen Diagnostik des Mammakarzinoms. (A Comparison of the Diagnostic Value of Clinical and Imaging Diagnostics in the Preoperative Diagnosis of Female Breast Cancer). *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 1246–1255
  - 38 *Weinstein SP, Orel SG, Pinnamaneni N et al.* Mammographic appearance of recurrent breast cancer after breast conservation therapy. *Acad Radiol* 2008; 15: 240–244
  - 39 *Hille H, Vette M, Hackelöer BJ.* Neubewertung der Mammasonographie in der gegenwärtigen Mammakarzinomdiagnostik. (Re-evaluating the role of breast ultrasound in current diagnostics of malignant breast lesions). *Ultraschall in Med* 2004; 25: 411–417
  - 40 *Lell M, Wenkel E, Aichinger U et al.* Einsatz des 3D Ultraschalls bei der Stanzbiopsie unklarer Mammaläsionen. (3D ultrasound in core breast biopsy). *Ultraschall in Med* 2003; 24: 126–130
  - 41 *Schulz-Wendtland R, Wenkel E, Imhoff K et al.* Interventionelle Methoden in der Mammadiagnostik – Ein neues Mamma-Vakuumbiopsiesystem im täglichen klinischen Einsatz. (Interventional methods in diagnostics of the breast – a new vacuum biopsy system for the breast in routine clinical practice). *Ultraschall in Med* 2005; 26: 411–414
  - 42 *Schulz-Wendtland R, Bock K, Aichinger U et al.* Mamma-Sonographie mit 7,5 MHz versus 13 MHz: Ist eine Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit im Rahmen der komplementären Mammadiagnostik möglich? (Ultrasound examination of the breast with 7.5 MHz and 13 MHz-transducers: scope for improving diagnostic accuracy in complementary breast diagnostics?). *Ultraschall in Med* 2005; 26: 209–215
  - 43 *Stuhrmann M, Schwarz T, Schietzel M.* Mammakarzinom-Rezidiv versus Postoperative Narbe. Sonographische Differenzierung unter Einsatz des Ultraschall-Kontrastmittels Levovist. (Breast cancer recurrence versus scar. Ultrasonographic differentiation using Levovist as the contrast medium). *Ultraschall in Med* 2001; 22: 2–6
  - 44 *Winehouse J, Douek M, Holz K et al.* Contrast-enhanced colour Doppler ultrasonography in suspected breast cancer recurrence. *Br J Surg* 1999; 86: 1198–1201
  - 45 *Aichinger U, Schulz-Wendtland R, Kramer S et al.* Narbe oder Rezidiv? Einsatz der signalverstärkten Dopplersonographie im Vergleich zur MRT. (Scar or recurrence– comparison of MRI and color-coded ultrasound with echo signal amplifiers). *Röntgenstr Fortschr* 2002; 174: 1395–1401
  - 46 *Belli P, Costantini M, Romani M et al.* Magnetic resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast cancer research and treatment* 2002; 73: 223–235
  - 47 *Gorechlad JW, McCabe EB, Higgins JH et al.* Screening for recurrences in patients treated with breast-conserving surgery: is there a role for MRI? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1703–1709
  - 48 *Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K et al.* Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer research* 1998; 18: 2159–2162
  - 49 *Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A et al.* Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 2008; 65: 47–58
  - 50 *Madjar H, Ohlinger R, Munding A et al.* BI-RADS analoge DEGUM-Kriterien von Ultraschallbefunden in der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. (BI-RADS-analogue DEGUM criteria for findings in breast ultrasound – consensus of the DEGUM Committee on Breast Ultrasound). *Ultraschall in Med* 2006; 27: 374–379