

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Brustzentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Abweichungen zwischen der Therapieempfehlung aus der präoperativen
Konferenz in der Screeningeinheit und dem endgültigen therapeutischen
Vorgehen bei im Mammographiescreening entdeckten Mammakarzinomen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sylvana Unger

aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	I
II Abstract.....	III
III Tabellenverzeichnis	VI
IV Abbildungsverzeichnis.....	VII
V Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Das Mammakarzinom	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie	1
1.2 Mammographiescreening.....	2
1.2.1 Einführung des Mammographiescreenings	2
1.2.2 Ablauf des Mammographiescreenings	3
1.2.3 Nutzen und unerwünschte Effekte des Mammographiescreenings.....	4
1.2.4 Inanspruchnahme und Akzeptanz des Mammographiescreeningprogramms	7
1.3 Pathologie der Mamma	7
1.3.1 Invasive Karzinome.....	8
1.3.2 Nicht-invasive Mammakarzinome	10
1.4 Operative Therapie.....	10
1.4.1 Von den Anfängen bis zur Gegenwart der Mammachirurgie	10
1.5 Diagnostik des Mammakarzinoms.....	13
1.5.1 Mammographie	13
1.5.2 Sonographie.....	14
1.5.3 MRT	15
1.6 Zielsetzung der Arbeit.....	16
2 Methodik der Untersuchung	17
2.1 Studiendesign.....	17
2.1.1 Untersuchungszeitraum und Studiensetting	17
2.2 Studienpopulation	17
2.2.1 Einschlusskriterien	17
2.2.2 Ausschlusskriterien	18
2.3 Erhebungsdaten.....	18
2.4 Erhebungsinstrumente.....	19
2.4.1 Krankenakten und digitale Patientendaten	19
2.4.2 Kontaktaufnahme mit Screeningeinheiten	19
2.5 Datenerfassung und Datenauswertung.....	19
2.5.1 Datenerhebung und -eingabe.....	19
2.5.2 Kodierung und Kategorisierung	20

3 Ergebnisse	24
3.1 Beschreibung der Studienpopulation	24
3.1.1 Alter der Patientinnen.....	24
3.1.2 Anzahl der Operationen je Patientin.....	24
3.1.3 Screeningeinheiten	25
3.2 B-Klassifikation	26
3.3 Histologische Befunde	28
3.4 Multifokalität und Multizentrität	30
3.5 Beidseitige Herde.....	31
3.6 Lymphknotenbefall und pN-Wert.....	32
3.7 Therapieempfehlungen	34
3.8 Vergleich der empfohlenen Therapie mit der durchgeführten Therapie	35
3.9 Zusatzuntersuchungen.....	37
3.10 Größenangabe der detektierten Herde.....	39
3.10.1 Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit... 39	
3.10.2 Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund.....	40
3.10.3 Größendifferenz zwischen der Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund	42
4 Diskussion.....	45
4.1 Diskussion der Methoden und Studienführung.....	45
4.2 Diskussion der Patientencharakteristika	46
4.3 Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit nicht-invasivem Mammakarzinom	48
4.4 Diskussion der Umsetzung der Therapieempfehlungen aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit.....	49
4.4.1 Problematik der B-Läsionen.....	49
4.4.2 Upgrade von der Stanzbiopsie zur definitiven Histologie.....	51
4.4.3 Größenabweichung und mehrzeitige Operationen	51
4.5 Diagnoseergänzung durch zusätzliche Diagnostik	53
4.6 Kritisches Fazit und Ausblick.....	57
4.6.1 Zukünftige Fragestellungen.....	58
5 Zusammenfassung	59
6 Literaturverzeichnis	61
Eidesstattliche Versicherung.....	75
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	76
Lebenslauf	77
Publikationsliste	79
Danksagung.....	80

II Abstract

Einleitung: Wird im Rahmen des Mammographiescreenings ein verdächtiger Herd durch eine Stanzbiopsie als B3-5 klassifiziert, so wird in der präoperativen Konferenz der Screeningeinheit eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen gegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Therapieempfehlungen mit dem endgültigen therapeutischen Vorgehen an einem zertifizierten Brustzentrum verglichen. Zudem wurde ausgewertet, ob und welche zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt wurden und ob diese möglicherweise zu einer Abweichung zwischen der Therapieempfehlung und der letztlich erfolgten Behandlung führten.

Methodik: Daten von 272 Patientinnen, welche aus den Screeningeinheiten zur weiteren operativen Abklärung an das interdisziplinäre Brustzentrum der Charité im Zeitraum von Mai 2007 bis Dezember 2009 gekommen waren, wurden retrospektiv analysiert. Die Patientinnen nahmen am Screeningprogramm der vier Screeningeinheiten Berlins teil. Zudem wurden die Daten jeweils einer Patientin aus einer Screeningeinheit zweier weiterer Bundesländer ausgewertet.

Ergebnisse: Bei 48 Patientinnen ergab die in der Screeningeinheit entnommene Stanzbiopsie eine B3-Läsion. In all diesen Fällen wurde eine offene Biopsie empfohlen. Der postoperative histologische Befund ergab bei 4 der 48 Patientinnen ein Malignom, sodass eine brusterhaltende Operation notwendig wurde. Bei 5 Patientinnen konnte keine Stanzbiopsie in der Screeningeinheit durchgeführt werden und es erfolgte zunächst eine offene Biopsie. In 2 dieser 5 Fälle lag ein gutartiger Befund vor, wobei in 3 Fällen ein invasives Karzinom mit der Notwendigkeit einer brusterhaltenden Operation diagnostiziert wurde. Insgesamt gab es eine Abweichung des letztendlich durchgeführten Eingriffs von der Therapieempfehlung in 11,0 % (24/219) bei den bereits im Screening als B4-B5 klassifizierten Stanzbiopsien. Eine Übereinstimmung lag in 82,2 % (180/219) vor. In 6,9 % (15/219) der Fälle wurde in der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit nicht direkt ein operatives Vorgehen, sondern weitere Abklärungen empfohlen. Insgesamt wurden 126 Zusatzuntersuchungen bei 88 dieser Patientinnen durchgeführt. Bei 204 dieser Patientinnen hatte die Screeningeinheit eine klare Therapieempfehlung abgegeben. In 76 der 204 Fälle wurden Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Bei den Patientinnen mit durchgeführten Zusatzuntersuchungen kam es in 21,1 % (16/76) und damit häufiger zu einer Therapieänderung als bei denen ohne durchgeführte Zusatzuntersuchungen (8/128, entsprechend 6,3 %).

Schlussfolgerung: Zusammenfassend ist aus den Ergebnissen die Schlussfolgerung zu ziehen, dass der von der Patientin ausgewählte Operateur/Brustzentrum sich über die beschränkten Möglichkeiten im Screeningprogramm und der damit unter Umständen unvollständigen Abklärung der Befunde einer Patientin bewusst sein muss. Besonders wichtig ist eine gute interdisziplinäre Betreuung. In enger Zusammenarbeit mit den klinischen Radiologen sollte eine präoperative Beurteilung durchgeführt werden und gegebenenfalls sollten Zusatzuntersuchungen angeordnet werden.

Introduction: If a focus of suspicion is classified as being B 3-5 by a punch biopsy as part of a mammography screening, a treatment recommendation will be given in the preoperative conference of the screening unit. In the presented work these recommendations were compared with the final therapeutic approach taken at a certified breast center. Furthermore, it was investigated whether and which additional examinations were performed on patients, depending on compliance with the recommended treatment.

Method: The data from 272 patients, who were admitted by the screening unit to the interdisciplinary breast center of the Charité Berlin for further operative investigation from May 2007 to December 2009, was analyzed retrospective. The patients took part in the screening programs of four screening units in Berlin. Additionally data of two patients from one respective screening unit in two other federal states was analyzed.

Results: The punch biopsy done in the screening unit, revealed a B3-lesion in 48 patients. In all these cases an open biopsy was recommended. Post-operative histological malignancy appeared in 4 of these 48 patients, which ultimately resulted in breast-preserving surgery. In 5 other cases, the punch biopsy was not feasible and an open biopsy was carried out initially. In 2 of these 5 cases the biopsy findings reported as benign, whereas in the other 3 cases, an invasive cancer with the need for breast-preserving surgery was found. In 219 cases the lesion was histologically classified as B4 or B5 by the screening unit. In 11.0 % of these cases (24/219) a deviation was found between the ultimately carried out procedure and the preoperative recommendation. In 82.2 % (180/219) there was conformity between planned and performed procedures. Recommendation for additional examination was given in 6.9 % (15/219) cases. A total of 126 additional examinations were performed in 88 of the 219 patients. Clear treatment recommendations were given in 204 of these cases by the screening unit. In 76 of the 204 cases additional examination was performed. In these patients deviation between treatment and recommendation was higher 21.1 % (16/76) than in patients without additional examination 6.3 % (8/128).

Conclusion: In order to guarantee optimum treatment the examiner has to be aware of general screening limitations. Therefore interdisciplinary care and close cooperation with radiologists is essential and additional examinations must be conducted if needed, as findings could possibly lead to a change in treatment.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die aktuelle WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (adaptiert nach Lakhani et al. 2012)	8
Tabelle 2: BI-RADS (Brest Imaging Reporting and Data System) Klassifikation (adaptiert nach ACR).....	14
Tabelle 3: B-Klassifikation nach EWGBSP.....	21
Tabelle 4: Erläuterungen zu den pN-Werten nach den Vorgaben der 7. Auflage des UICC...	22
Tabelle 5: Vergleich von B-Klassifikation der präoperativen Stanzbiopsie und der B-äquivalenten Klassifikation des postoperativen histologischen Befundes (n=272)	27
Tabelle 6: Histologische Befunde aus der Stanzbiopsie sowie postoperative histologische Befunde der Patientinnen (n=272)	28
Tabelle 7: Histologische Befunde aus den als B4 und B5 klassifizieren Stanzbiopsien sowie postoperative histologische Befunde der Patientinnen (n= 219)	29
Tabelle 8: Vorliegen von multifokalen Herden in der Diagnostik in der Screeningeinheit und im Brustzentrum (n=272)	31
Tabelle 9: Vorliegen von multizentrischen Herden in der Diagnostik in der Screeningeinheit und im Brustzentrum (n=272)	31
Tabelle 10: Vorliegen von beidseitigen Herden in der Diagnostik in der Screeningeinheit und im Brustzentrum (n=272)	32
Tabelle 11: Vergleich der geplanten Therapie aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit der durchgeführten Therapie im Brustzentrum (n=219)	36
Tabelle 12: Durchgeführte Zusatzuntersuchungen im Brustzentrum (n=219).....	37
Tabelle 13: Durchgeführte Zusatzuntersuchungen bei übereinstimmendem und abweichendem Therapievergleich (n=219)	38
Tabelle 14: Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit in mm (n=219)	39
Tabelle 15: Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund in mm (n=216)...	40
Tabelle 16: Prozentuale Größenabweichung aus der Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund (n=216)	43

IV Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogramm über die Altersverteilung der Patientinnen in Jahren (n=272)	24
Abbildung 2: Nachresektionen und sekundäre Mastektomie (n=272).....	25
Abbildung 3: Anzahl der Patientinnen je Screeningeinheit (n=272)	26
Abbildung 4: B-Klassifikation der präoperativen Stanzbiopsie (n=272).....	27
Abbildung 5: Vergleich von präoperativem histologischen Befund der Stanzbiopsie und postoperativem histologischen Befund des Exzidates (n=219).....	30
Abbildung 6: Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie (n=47).....	32
Abbildung 7: Lymphknotenbefall und pN-Wert der Patientinnen mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie und entnommenen Lymphknoten (n=34).....	33
Abbildung 8: Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit als B5b klassifizierter Stanzbiopsie (n=159).....	33
Abbildung 9: Lymphknotenbefall und pN-Wert der Patientinnen mit als B5b klassifizierter Stanzbiopsie (n=159).....	34
Abbildung 10: Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit der Patientinnen mit als B4 und B5 klassifizierten Stanzbiopsien (n=219).....	35
Abbildung 11: Vergleich der geplanten Therapie aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit der durchgeführten Therapie im Brustzentrum (n=219)	36
Abbildung 12: Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit in mm (n=219).....	39
Abbildung 13: Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit in mm gruppiert (n=219)	40
Abbildung 14: Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund in mm (n=216)	41
Abbildung 15: Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund in mm gruppiert (n=216)	42
Abbildung 16: Differenz zwischen der Größenangabe aus der Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund (n=216)	43
Abbildung 17: Prozentuale Größenabweichung von der Größenangabe aus der Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund (n=216)	44

V Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Radiology
ADH	Atypische duktale Hyperplasie
BEOP	Brusterhaltende Operation
BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
BRCA	Breast Cancer
CC	Cranio-caudaler Strahlengang
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DCO	Death Certificate Only
EU	Europäische Union
EWGBSP	European Working Group for Breast Screening Pathology
FEA	Flache epitheliale Atypie
FDA	Food and Drug Administration
GKR	Gemeinsames Krebsregister
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LIN	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie
MLO	Mediolateral obliquus Strahlengang
MRT	Magnetresonanztomographie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
RKI	Robert Koch Institut
TDLE	Terminale duktulo-lobuläre Einheit
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Umsetzung der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit an einem zertifizierten Brustzentrum und dem Einfluss möglicher weiterer, unabhängig von den Screeningergebnissen indizierten Untersuchungen und Interventionen auf die vorgeschlagenen Prozedere der Screeningeinheiten in Deutschland.

1.1 Das Mammakarzinom

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Beim Mammakarzinom handelt es sich um eine bösartige Neubildung der Mamma. Ausgehen kann dieses von den Milchgängen (duktales Karzinom) oder von den Drüsenläppchen (lobuläres Karzinom). Beim invasiven Karzinom haben die Tumormassen im Gegensatz zum nicht-invasiven Karzinom die Basalmembran durchbrochen (Goerke et al. 2013). Bestimmte Faktoren erhöhen das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken. Im Folgenden sind Risikofaktoren mit gesicherter Bedeutung genannt:

- Geschlecht: das Verhältnis der altersstandardisierten Inzidenzraten zwischen Männern und Frauen liegt etwa bei 1:100 (RKI),
- positive Familienanamnese (McPherson et al. 2000, Böcker et al. 2012, Goerke et al. 2013),
- frühe Menarche (RKI, McPherson et al. 2000, Böcker et al. 2012, Goerke et al. 2013),
- späte Menopause (RKI, McPherson et al. 2000, Böcker et al. 2012, Goerke et al. 2013),
- Nullipara und späte Erstgebärende (Böcker et al. 2012, RKI, McPherson et al. 2000, Chang-Claude & Flesch-Janys 2011, Goerke et al. 2013),
- hohes Lebensalter (Böcker et al. 2012, McPherson et al. 2000),
- Mammakarzinom der kontralateralen Brust (Böcker et al. 2012, McPherson et al. 2000, Goerke et al. 2013),
- familiäre Häufung von Brust- und Ovarialkarzinom (RKI),

- morphologische Veränderungen (sklerosierende Adenose, radiäre Narbe, LCIS, DCIS, atypische lobuläre und duktale Hyperplasie) (Böcker et al. 2012, McPherson et al. 2000),
- genetische Disposition (BRCA1- und BRCA2-Mutation) (RKI, Chang-Claude & Flesch-Janys 2011, Goerke et al. 2013),
- Lifestylefaktoren (Übergewicht, Bewegungsmangel, Alkohol) (Böcker et al. 2012, Haag et al. 2012, RKI, McPherson et al. 2000, Goerke et al. 2013).

Nach Angaben des Robert Koch Institutes erkrankten im Jahr 2012 rund 70.000 Frauen neu an einem Mammakarzinom in Deutschland. Damit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung der Frau nicht nur in Deutschland, sondern weltweit (RKI, Wilsdorf-Köhler et al. 2011). Weltweit wird die Anzahl an Frauen, die jährlich an Brustkrebs versterben, von der WHO auf etwa 500.000 geschätzt (Lindner 2012). Etwa jede 9. Frau in Deutschland erkrankt damit an Brustkrebs (RKI, Lindner 2012, Goerke et al. 2013).

Das mittlere Erkrankungsalter wird für das Jahr 2012 vom Robert Koch Institut für Frauen mit 64 Jahren im Median angegeben. Jede 10. Frau erkrankt vor dem 45. Lebensjahr, jede 4. Frau vor dem 55. Lebensjahr. Damit tritt das Mammakarzinom früher auf als die meisten anderen onkologischen Erkrankungen (RKI, Lindner 2012).

1.2 Mammographiescreening

1.2.1 Einführung des Mammographiescreenings

Im Deutschen Bundestag wurde im Jahr 2002 auf der Grundlage der European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis beschlossen auch in Deutschland flächendeckend ein Mammographiescreening zur Früherkennung von Brustkrebs für Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 69 Jahren einzuführen (Perry et al. 2006, Kamps 2009). 2004 wurden die zuvor nach dem Vorbild der o.g. European guidelines erarbeiteten Anforderungen bzgl. der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in der Krebsfrüherkennungsrichtlinie publiziert (Bock et al. 2014). Ab Mai 2005 erfolgte schrittweise die flächendeckende Einführung des Screenings, in Berlin 2006-2007 (Wilsdorf-Köhler et al. 2011). 2010 war der Aufbau des Mammographiescreeningprogramms in Deutschland weitgehend abgeschlossen (Malek et al. 2014). Heute ist das deutsche Programm mit rund 10 Millionen Anspruchsberechtigten das größte europäische Mammographiescreeningprogramm. Es umfasst bundesweit 5 Referenzzentren und 94 Screeningeinheiten (Bock et al. 2014).

Zum Zeitpunkt der Einführung des flächendeckenden Mammographiescreeningprogramms in Deutschland waren andere bevölkerungsbezogene europäische Mammographiescreeningprogramme bereits seit Jahren etabliert. Pioniere waren beispielsweise das Vereinigte Königreich und Schweden, in welchen die Umsetzung (Umsetzung in der Gesamtbevölkerung) bereits 1988 (1995) und 1986 (1997) stattfand (Bock et al. 2014).

1.2.2 Ablauf des Mammographiescreenings

Jede Frau im Alter von 50 bis 69 Jahren in Deutschland erhält alle zwei Jahre postalisch eine Einladung zur Screeninguntersuchung in eine Screeningeinheit. In Berlin gibt es vier solcher Screeningeinheiten, wobei jede von diesen aus einer oder mehreren Mammographieeinheiten sowie einer oder mehreren Einheiten zur Abklärungsdiagnostik, in welcher die Abklärungsuntersuchungen durchgeführt werden, besteht. Geleitet wird eine Screeningeinheit von einem programmverantwortlichen Arzt, welcher bestimmte Qualifikationsvoraussetzungen erfüllen muss (Kamps 2009).

Zertifizierte Brustzentren, welche den Behandlungsschwerpunkt auf die Diagnostik und Therapie von Erkrankungen der Brust und insbesondere von Brustkrebserkrankungen legen, gab es bereits vor der Einführung des Mammographiescreeningprogrammes. Das Mammographiescreeningprogramm wird in Deutschland über die Kassenärztliche Vereinigung organisiert und besteht neben den bereits zuvor existierenden Brustzentren (Brucker et al. 2003).

Die in der jeweiligen Screeningeinheit erstellten Mammographieaufnahmen werden anschließend von zwei Ärzten unabhängig voneinander befundet. Bei Abweichung beider Befunde muss die abschließende Beurteilung in einer Konsensuskonferenz von beiden befundenden Ärzten gemeinsam mit dem programmverantwortlichen Arzt unter dessen Verantwortung festgelegt werden. Der programmverantwortliche Arzt ist neben der Konsensuskonferenz verpflichtet, eine präoperative sowie eine postoperative multidisziplinäre Fallkonferenz durchzuführen. Sowohl die prä- als auch die postoperative multidisziplinäre Fallkonferenz sollten in der Regel mindestens einmal in der Woche stattfinden. Eingeladen werden hier der befundende Pathologe, der Operateur sowie in der präoperativen Fallkonferenz der Radiologe, welcher die Röntgenaufnahmen angefertigt hat (Kamps 2009). Die Ärzte sind angehalten in der multidisziplinären präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit eine Empfehlung für die weitere Therapie und gegebenenfalls Diagnostik abzugeben und diese mit den entsprechenden Ergebnissen in einer zertifizierten Software „mamasoft“ oder „MaSc“ zu dokumentieren. Liegen Auffälligkeiten in der Mammographie vor, werden die Patientinnen zu

ergänzenden Untersuchungen in Form von Spezialaufnahmen (Vergrößerungsaufnahmen, auf eine Verdichtung zentrierte Spot-Aufnahmen oder zusätzlicher Projektion) oder einer Sonographieuntersuchung eingeladen. Eine durch die Screeningeinheit initiierte histologische Abklärung durch eine minimalinvasive Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie erfolgt, wenn sich aus den routinemäßigen Aufnahmen einschließlich der Zusatzuntersuchungen ein Verdacht auf ein Malignom ergibt (American College of Radiology 2013). Eine offene Biopsie ist nur in seltenen Fällen erforderlich, zum Beispiel bei anatomischen Besonderheiten (sehr kleine Brust, brustwandnahe bzw. axilläre Lage der Verkalkungen), bei denen eine minimalinvasive Biopsie technisch nicht möglich ist. Das Ergebnis dieser histopathologischen Untersuchung wird in einer multidisziplinären Konferenz von Screening-Röntgendiagnostikern, Pathologen, Operateuren unter teilweiser Einbeziehung der betreuenden Gynäkologen auf die Korrelation mit der bildgebenden Diagnostik überprüft. Liegt eine Diskordanz zwischen malignitätssuspekten Auffälligkeiten in der bildgebenden Diagnostik und benignen histologischen Befunden vor, die sich nicht durch die Struktur dieser benignen Befunde erklären lassen, so erfolgt in diesen Fällen eine Rebiopsie oder eine vorgezogene Kontrolle (Heywang-Koebrunner et al. 2013).

Ergibt der histologische Befund ein invasives Karzinom, ein DCIS (B5-Läsion) oder eine sogenannte B3- bzw. B4-Läsion (Läsion mit unklarem malignen Potential bzw. Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms), so wird die Patientin an ein zertifiziertes Brustzentrum zur Weiterbehandlung überwiesen. Innerhalb des Mammographiescreenings ist damit in der Regel die Abklärung („Assessment“) abgeschlossen, auch wenn beispielsweise ein weiterer Herd bildgebend detektiert, aber noch nicht histologisch abgeklärt wurde.

In der postoperativen Konferenz erfolgt die strukturierte Qualitätssicherung hinsichtlich gravierender Abweichungen von Tumorgröße und Tumortyp prä- und postoperativ sowie durch die Erfassung der Intervallkarzinome. Die letztendlich durchgeführte Operation und die initiale Empfehlung werden ebenfalls dokumentiert.

1.2.3 Nutzen und unerwünschte Effekte des Mammographiescreenings

Es werden hohe Ansprüche an Qualität und Effektivität des Screenings gestellt, da viele gesunde Patientinnen gescreent werden müssen, um eine relativ geringe Anzahl an Karzinomen zu detektieren (Heidinger et al. 2012). Das Ziel des Mammographiescreeningprogrammes ist die Senkung der Brustkrebsmortalität. In einer umfassenden Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass 7-9 Leben pro 1000, aller zwei Jahre gescreenten Frauen im Alter von 50-51 bis 68-69 Jahren durch das Mammographiescreeningprogramm gerettet werden

können (Paci et al. 2012). Nyström et al. (1993) berichten in ihrer Übersichtsarbeit über fünf Studien aus Schweden (insgesamt 282.777 eingeschlossene Frauen im Alter von 40 bis 74 Jahren) von einer Senkung der Brustkrebsmortalität um 24 %, der zum Mammographiescreening eingeladenen Frauen im Vergleich zu den nicht eingeladenen. Die größte Senkung der Brustkrebsmortalität konnte mit 29 % in der Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren nachgewiesen werden. In der Übersichtsarbeit von Nyström et al. aus dem Jahr 2002 konnte gezeigt werden, dass die Reduktion der Brustkrebsmortalität auch im long-term follow-up nachweisbar ist.

Der Anteil an In-Situ-Tumoren und T1-Tumoren stieg nach Einführung des Screeningprogrammes in den vom Screening erfassten Altersgruppen an (Malek & Kääb-Sanyal 2014, Wilsdorf-Köhler et al. 2011, Hamm et al. 2013, Berry 2008). Auch eine Verschiebung der Stadienverteilung zu kleinen Tumoren und prognostisch günstigen Stadien ist nach Einführung des Screeningprogramms zu verzeichnen. Vor der Einführung des Screeningprogramms waren 14 % der entdeckten invasiven Karzinome kleiner als oder maximal 10 mm groß, im Screening sind 36 % kleiner als oder maximal 10 mm groß. Eine Größe von höchstens 20 mm hatten die invasiven Karzinome vor der Einführung des Screeningprogramms in nur knapp 50 % der Fälle, während 81% der im Screening entdeckten Karzinome höchstens 20 mm groß sind. Tumore mit einer Größe von mehr als 2 cm machten in der Screeningfolgeuntersuchung 2011 nur noch 18 % aller entdeckten invasiven Karzinome aus. Vor dem Screening (2000-2005) machten diese noch 44 % aus (Malek & Kääb-Sanyal 2014).

Bezüglich der jährlichen Neuerkrankungen ist seit den 1980er Jahren eine Zunahme zu verzeichnen (Lindner 2012). Ab 2005 stiegen die Erkrankungsraten mit der Einführung des Mammographiescreenings in Deutschland zunächst sprunghafter an, gefolgt von einer leichten Rückläufigkeit seit 2009. Im Gegensatz hierzu ist ein Rückgang der Sterberate zu verzeichnen (RKI). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland wird für Frauen mit Brustkrebs für das Jahr 2012 vom Robert-Koch-Institut mit 88 % angegeben. Mit 52,1 % war diese in den 1960er Jahren noch deutlich geringer (RKI, Wilsdorf-Köhler et al. 2011). Hierbei muss der Einfluss der Systemtherapie auf die Überlebens- und Sterberaten ebenfalls berücksichtigt werden.

Als unerwünschte Effekte des Mammographiescreenings gelten das Vorkommen von Überdiagnosen und die damit verbundenen Übertherapien. Maligne Tumore, die zur Lebenszeit der Frau nie klinisch auffällig geworden und daher auch nicht behandelt worden wären, bezeichnet man als Überdiagnosen im Mammographiescreening (Paci et al. 2012, Swiss Medical Board 2013). Das Auftreten solcher Überdiagnosen wurde mehrfach belegt (Marmot et al. 2012, Puliti et al. 2012, Paci et al. 2012, Kääb-Sanyal 2015). Zahlenmäßige Schätzungen sind

schwierig und die methodischen Ansätze in den verschiedenen Studien variieren. Puliti et al. (2012) geben eine Schätzung von Überdiagnosen mit zwischen 1 und 10 % an.

Unter dem Begriff Intervallkarzinom versteht man Karzinome, die nach einer unauffällig befundenen Mammographie im Rahmen des Screenings innerhalb von 24 Monaten außerhalb eines Screeningprogramms diagnostiziert werden (Mammoreport 2015). Das Vorkommen solcher Intervallkarzinome zeigt die Grenzen des Mammographiescreenings auf (Heywang-Köbrunner et al. 2011). Heidinger et al. (2012) berichten von einer absoluten Intervallkarzinomrate von 23,2 pro 10000. Sie werteten die Daten von Patientinnen mit negativem mammographischen Befund aus, die am Screeningprogramm in Nordrhein-Westfalen von 2005-2008 teilnahmen. Man unterscheidet

- echte Intervallkarzinome: hier ist auch bei erneuter Betrachtung retrospektiv kein sichtbares Korrelat zum Karzinom zu finden,
- Minimalzeichen (minimal signs): hier liegen minimale Veränderungen vor, die erst mit Kenntnis der Lokalisation retrospektiv als auffällig eingestuft werden können,
- falsch-negative Befunde: hier wurde der Befund hinsichtlich der Dignität falsch eingeschätzt oder übersehen (Mammoreport 2015).

Falsch positive Befunde im Rahmen des Mammographiescreenings sind als weiterer unerwünschter Effekt anzusehen. Diese sind für die betroffenen Frauen belastend und können zu weiteren bildgebenden oder histologischen, meist mittels ultraschallgestützter Stanzbiopsie, Abklärungen führen. Das kumulierte Risiko für einen falsch positiven Befund wurde in einer Untersuchung von 20 Mammographiescreeningprogrammen in 17 Ländern mit knapp 4 % pro Screeninguntersuchungszyklus in der Altersgruppe der Frauen von 50 bis 69 Jahren angegeben (Swiss Medical Board 2013).

Zudem setzen sich die Frauen mit jeder Mammographieuntersuchung Röntgenstrahlen aus, wobei das Strahlenrisiko weit unter dem natürlichen Risiko pro Jahr an Brustkrebs zu erkranken liegt und bei modernen Mammographiegeräten eine untergeordnete Rolle spielt (Heywang-Köbrunner et al. 2011, Swiss Medical Board 2013).

Das Swiss Medical Board konnte anhand der Auswertung von acht randomisierten klinischen Studien feststellen, dass die Durchführung eines systematischen Mammographiescreenings zu einer relativen Reduktion der brustkrebspezifischen Mortalität von ca. 20 % führt. Auch konnte gezeigt werden, dass die absolute Risikoreduktion durch das Screening 0,16 % beträgt. Auf die Gesamtmortalität konnte in dieser Auswertung kein Einfluss festgestellt werden. In dem Bericht des Swiss Medical Boards wird zusammenfassend festgestellt, dass die unerwünschten Wirkungen die moderate Senkung des Risikos, an Brustkrebs zu versterben, bei Frauen in der

Altersgruppe von 50 bis 70 Jahren, überwiegen und es konnte kein Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit festgestellt werden. Die systematische Einführung von Mammographiescreeningprogrammen wird hier nicht empfohlen (Swiss Medical Board 2013). Auch Mukhtar et al. (2013) konnten in ihrer Auswertung von Mortalitätsstatistiken keinen Effekt des Mammographiescreenings auf die populationsbezogene Brustkrebsmortalität in England zeigen. In ihrer Untersuchung analysierten sie die Mortalitätsraten der an Brustkrebs verstorbenen Frauen in der Oxfordregion (1979-2009) und in England (1971-2009).

1.2.4 Inanspruchnahme und Akzeptanz des Mammographiescreeningprogramms

Für das Jahr 2012 lagen die Teilnahmerate bei 56 % und die Einladungsrate bei 92 % (Mammoreport 2015). Der Zufriedenheitsgrad der Frauen, die am Mammographiescreening teilgenommen haben, ist sehr hoch. Naß-Griegoleit et al. (2009) berichten, dass 90 % der befragten Frauen angeben, dass sie bei der nächsten schriftlichen Einladung wieder am Screeningprogramm teilnehmen würden. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch ein Informations- und Wissensdefizit der Frauen. Mehr Informationen werden besonders hinsichtlich der Sicherheit des Befundes, dem Unterschied zur bisherigen Mammographie, gesundheitlichen Risiken, der Verwendung der Daten sowie zum Ablauf und zu Zahlen und Fakten zu Brustkrebs von den Frauen gewünscht.

1.3 Pathologie der Mamma

Bei der geschlechtsreifen Frau besteht der Brustdrüsenkörper aus etwa 15-25 verzweigten Einzeldrüsen. Ein fibröses Stroma, das Stützgewebe, bettet diese Einzeldrüsen ein und zieht von der Mamille strang- und plattenförmig in die Tiefe und unterteilt den Fettgewebkörper septenartig (Böcker et al. 2012).

Die zahlenmäßig häufigste Veränderung der Mamma macht die fibrozystische Mastopathie aus, welche sich bei der Autopsie bei etwa 50 % aller Frauen nachweisen lässt. Der Begriff umfasst zystische Umbauprozesse der Drüsenläppchen (TDLE) mit begleitender Stromafibrose. Man vermutet, dass für die Entwicklung der fibrozystischen Veränderungen hormonelle Fehlsteuerungen der Drüsenläppchen und/oder Störungen der Sekretion verantwortlich sind. Heutzutage fasst man die fibrozystische Mastopathie als Normvariante auf und weiß, dass sie nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht (Böcker et al. 2012).

Es gibt eine Vielzahl von benignen proliferativen Erkrankungen der Mamma. Hierzu zählen die duktale Hyperplasie, die sklerosierende Adenose, die radiäre Narbe, Papillome, Adenome, das

Adenomyoepitheliom und das Fibroadenom. Sie können ein Karzinom vortäuschen und müssen von diesem abgegrenzt werden (Böcker et al. 2012).

1.3.1 Invasive Karzinome

Die WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome stellt den morphologischen Phänotypus in den Vordergrund. Die 4. Auflage integriert im Gegensatz zur vorherigen 3. Auflage neue molekulare und genetische Erkenntnisse. Das noch in der 3. Auflage der WHO-Klassifikation als invasives duktales Mammakarzinom NOS („not otherwise specified“) definierte Karzinom ist identisch mit dem in der aktuellen 4. Auflage definierten invasiven Karzinom NST („no special type“) (Lebeau et al. 2014).

Die Einteilung der invasiven Karzinome der Mamma nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist in der folgenden Tabelle wiedergeben:

Tabelle 1: Die aktuelle WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (adaptiert nach Lakhani et al. 2012)

Histologischer Typ
Invasives Karzinom, kein spezieller Typ („no special type“, NST)
Pleomorphes Karzinom
Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
Karzinom mit melanotischen Merkmalen
Invasives lobuläres Karzinom
Klassisches lobuläres Karzinom
Solides lobuläres Karzinom
Alveoläres lobuläres Karzinom
Pleomorphes lobuläres Karzinom
Tubulolobuläres Karzinom
Gemischtes lobuläres Karzinom
Tubuläres Karzinom
Kribriiformes Karzinom
Muzinöses Karzinom
Karzinom mit medullären Eigenschaften
Medulläres Karzinom
Atypisches medulläres Karzinom
Invasives Karzinom NST mit medullären Eigenschaften
Karzinom mit apokriner Differenzierung
Karzinom mit siegelringzelliger Differenzierung
Invasives mikropapilläres Karzinom
Metaplastisches Karzinom, kein spezieller Typ
Adenosquamöses Karzinom, „low grade“
Fibromatoseähnliches metaplastisches Karzinom
Plattenepithelkarzinom

Spindelzellkarzinom
 Metaplastisches Karzinom mit mesenchymaler Differenzierung
 Gemischtes metaplastisches Karzinom
 Myoepitheliales Karzinom

Seltene Typen

Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften

Neuroendokriner Tumor, gut differenziert
 Neuroendokrines Karzinom, schlecht differenziert (kleinzelliges Karzinom)
 Karzinom mit neuroendokriner Differenzierung

Sekretorische Karzinome

Invasives papilläres Karzinom

Azinuszellkarzinom

Mukoepidermoides Karzinom

Polymorphes Karzinom

Onkozytäres Karzinom

Lipidreiches Karzinom

Glykogenreiches klarzelliges Karzinom

Sebazeöses Karzinom (Talgdrüsenkarzinom)

Adenoidzystisches Karzinom

Adenomyoepitheliom mit Karzinom

Gekapseltes papilläres Karzinom mit Invasion

Solides papilläres Karzinom, invasiv

Das invasive Karzinom NST (zuvor invasiv duktales Karzinom) ist mit 50-80 % die häufigste invasive Form der Adenokarzinome der Brust (Lebeau et al. 2014). Von einem intra- oder extratumoralen duktalem Carcinoma in situ (DCIS) werden bis zu 80 % der invasiven Karzinome NST begleitet (Lebeau et al. 2014).

Die zweithäufigste invasive Form macht das invasiv lobuläre Karzinom mit etwa 10-15 % aller Mammakarzinome aus, welches ein dissoziiertes Wachstum der Tumorzellen zeigt (Böcker et al. 2012). Die Unterscheidung von invasivem Karzinom NST (zuvor invasiv duktales Karzinom) und invasiv lobulärem Karzinom ist meist mittels immunhistochemischer Färbungen möglich. Das Glykoprotein E-Cadherin, welches als Adhäsionsmolekül der Epithelzellen fungiert, wird beim invasiven Karzinom NST in den meisten Fällen exprimiert, beim invasiv lobulären Karzinom hingegen nicht (Böcker et al. 2012, Lebeau et al. 2014). Zu beachten ist jedoch, dass bei etwa 15 % der invasiv lobulären Karzinome die E-Cadherin-Expression an der Tumorzelloberfläche erhalten bleibt (Lebeau et al. 2014). Die hohe Rate an kontralateralen Zweitkarzinomen gilt als besondere Problematik des invasiv lobulären Karzinoms (Horn und Thompson 1988, Saslow et al. 2007, Chen et al. 1999).

1.3.2 Nicht-invasive Mammakarzinome

Die E-Cadherin-negativen Epithelproliferationen werden unter dem Begriff lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) zusammengefasst. Häufig sind diese Läsionen mammographisch okkult. Anhand der unterschiedlichen Prognose erfolgt die Einteilung in drei Gruppen: LIN 1 (atypische lobuläre Neoplasie), LIN 2 (lobuläres Carcinoma in situ) und LIN 3 (pleomorphe, extensive und siegelringzellige lobuläre Neoplasie). Aufgrund des höheren Risikos zur Progression und damit Übergang in ein lobuläres Karzinom muss eine LIN 3-Läsion als bedrohlicher angesehen werden als LIN 1- oder LIN 2-Läsionen (Sinn et al. 2006). Ein kleiner Teil der LIN hat eine direkte Vorläuferläsion invasiver lobulärer Karzinome. Zudem wurde eine Indikatorfunktion von 10 % in 10 Jahren für ein bilateral erhöhtes Karzinomrisiko nachgewiesen (Aulmann 2011).

Bei den duktafen Läsionen unterscheidet man die atypische duktafe Hyperplasie (ADH) vom duktafen Carcinoma in situ (DCIS). Sowohl bei der ADH als auch beim DCIS kommt es zur fokalen, klonalen Proliferation atypischer unimorpher Zellen im Bereich der Ductus. Die Unterscheidung von ADH und DCIS erfolgt quantitativ. Veränderungen in den Myoepithelzellen sind beim DCIS nachweisbar, bei der ADH hingegen nicht (Böcker et al. 1997). Man kann das DCIS als Präkanzerose ansehen, in 30-50 % entwickelt sich bei Nichtbehandlung ein invasives Mammakarzinom (Meyners et al. 2005). Von großer Bedeutung in der Therapie des DCIS ist die komplette Exzision der Läsion. Falls diese nicht gelingt, verschlechtert sich die Prognose, da in 50 % der Fälle die Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie eines DCIS in ein invasives Wachstum im weiteren Verlauf übergehen (Silverstein et al. 1999). Bei 60-80 % der DCIS-Läsionen sind in der Mammographie sogenannte Mikrokalzifikationen nachweisbar (Meyners et al. 2005).

1.4 Operative Therapie

1.4.1 Von den Anfängen bis zur Gegenwart der Mammachirurgie

Der amerikanische Chirurg William S. Halsted aus Baltimore und der deutsche Chirurg Josef Rotter beobachteten im 19. Jahrhundert die Tatsache, dass nach operativer Therapie häufig Tumorrezidive an der gleichen Stelle der befallenen Brust auftraten. Daraufhin entwickelten sie um 1890 eine radikale Operationsmethode, die Rotter-Halstedsche Methode, um an Brustkrebs erkrankte Frauen zu heilen (Halsted 1907, Lindner 2012). Diese galt bis Mitte der 1960er Jahre als Standardoperation beim Mammakarzinom in allen Stadien. Sie vertraten die Auffassung, dass

die Tumorausbreitung zentrifugal fortschreitet und die Heilungschancen durch eine radikale operative Therapie erhöht werden. Bei dieser Operationsmethode wurden die Brustdrüse, M. pectoralis major und M. pectoralis minor, ein großzügiges Hautareal sowie die gesamten axillären Lymphknoten radikal entfernt (Fisher et al. 2002).

Mit dem Wandel der Ansicht, dass es sich beim Mammakarzinom nicht um eine lokale Erkrankung handelt, sondern dieses als Systemerkrankung anzusehen ist, trat nach knapp einem Jahrhundert auch ein Wandel in der operativen Therapie ein. Einen großen Beitrag zu diesem Umdenken leisteten Veronesi und Fisher. Diese schlugen vor, eine weniger radikale Operationsmethode mit Erhalt der Brust unter bestimmten Gegebenheiten durchzuführen (Fisher et al. 1985, Veronesi et al. 1985, Fisher et al. 2002, Veronesi et al. 2002).

Ziel jeder (operativen) Therapie des Mammakarzinoms ist eine sichere Sanierung mit gleichzeitig möglichst geringer Traumatisierung der Patientin. Die brusterhaltene Operation ist unter Einhaltung bestimmter Kontraindikationen in Kombination mit einer postoperativen Brustbestrahlung ebenso effektiv wie eine Mastektomie (Fisher et al. 1985, Veronesi et al. 1985, Fisher et al. 2002, Veronesi et al. 2002, Litière et al. 2012, Herbolzheimer 2013, Dian et al. 2007).

In der Studie von Litière et al. (2012) wurden die Daten von nahezu 900 Patientinnen, welche von 1980 bis 1986 wegen eines pT2-Tumors nach Randomisation brusterhaltend oder ablativ operiert wurden, analysiert. Die Auswertung zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Rate an Fernmetastasen und des Gesamtüberlebens zwischen brusterhaltender Therapie mit anschließender Bestrahlung und Mastektomie. Hinsichtlich Tumorgröße, Menopausenstatus, Lymphknotenbefall und weiteren Risikoparametern wiesen die etwa gleich großen Studienarme identische Subgruppen auf. Insgesamt war die Rate an Lokalrezidiven mit Ausnahme der lobulären Karzinome nach brusterhaltender Operation höher als nach Mastektomie (20 % vs. 12 %). Da diese Daten aus den Jahren 1980-1986 stammen und die Strahlentherapie technische Fortschritte in Bezug auf die Bestrahlungstechnik gemacht hat, wird die Entstehung von Rezidiven heute weit effektiver als in der Vergangenheit verhindert (Herbolzheimer 2013).

Auch die Ergebnisse der Untersuchung von Dian et al. (2007) zeigen keinen signifikanten Effekt der Art der Primäroperation auf das Gesamtüberleben. Allerdings zeigen die Ergebnisse ein signifikant höheres Risiko für lokale oder regionale Rezidive bei Patientinnen ohne Lymphknotenbeteiligung bei der Primäroperation, die mittels brusterhaltender Operation therapiert wurden. Ansonsten zeigen die Untersuchungen, dass bei richtiger Indikationsstellung die Wahl des Operationsverfahrens (primäre Mastektomie versus primär brusterhaltende

Operation mit anschließender Radiatio) keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben oder die Häufigkeit locoregionaler bzw. generalisierter Rezidive hat.

1.4.2. Gegenwärtige operative Methoden

Winzer et al. (2013) zeigten in ihrer Arbeit, dass in der Periode 1984-1990 noch 88,9 % der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom mastektomiert wurden (11,1 % wurden brusterhaltend operiert), wohingegen es in der Periode 1994-1998 nur noch 39,1 % waren (61 % wurden brusterhaltend operiert). Die brusterhaltende Operation erfolgt technisch durch eine Hautinzision und Exzision des Tumors mit ausreichendem Sicherheitsabstand. Für den Pathologen sollte das Exzidat fadenmarkiert werden, um eine Seitenzuordnung zu ermöglichen. Bei Malignomen ist die axilläre Dissektion bzw. Sentinel-Node-Exzision sowie Bestrahlung der Restbrust obligat (Reutter 2004).

Als Kontraindikationen einer brusterhaltenden Operation gelten:

- Multifokalität und Multizentrität (Reutter 2004, Winzer et al. 2002, Goerke et al. 2013),
- eine ungünstige Größenrelation zwischen Tumor und Mamma (Reutter 2004, Winzer et al. 2002),
- eine extensive peritumorale Komponente eines DCIS (Reutter 2004, Winzer et al. 2002, Goerke et al. 2013),
- der Befall von Haut oder Brustwand (Goerke et al. 2013),
- ein exulzeriertes Karzinom (Reutter 2004),
- Ablehnung oder Nichtdurchführbarkeit einer postoperativen Bestrahlungstherapie (Goerke et al. 2013).

Ein Tumor wird als multifokal definiert, wenn die Herde deutlich voneinander getrennt liegen, die Lücke zwischen den Tumorherden jedoch kleiner als 40 mm ist. Als multizentrisch definiert man hingegen Herde, die einen minimalen Abstand von 40 mm voneinander aufweisen (Böcker et al. 1997).

Eine Mastektomie geht für die betroffenen Frauen mit einer großen psychischen Belastung einher. Man unterscheidet zwischen subkutaner Mastektomie, einfacher Mastektomie, modifizierter radikaler Mastektomie und hautsparender Mastektomie mit Erhalt des Nippel-Areola-Komplexes. Bei der subkutanen Mastektomie gelingt normalerweise keine vollständige Entfernung des Drüsenkörpers. Hier bleibt nach der Exstirpation des Drüsenkörpers von einem

submammären Schnitt ein Teil, ca. 5-20 %, des Drüsenkörpers zurück, weshalb die Radikalität dieser Operationsmethode als fraglich gilt. Bei der einfachen Mastektomie erfolgt eine komplette Exzision des Drüsenkörpers mit darüber liegendem Hautareal und Mamille. Die Mm. pectoralis minor et major bleiben erhalten. Bei der modifizierten radikalen Mastektomie erfolgt eine Axilladisektion und diese Methode sieht neben der kompletten Entfernung des Drüsenkörpers mit dem darüber liegenden Hautareal und der Mamille auch in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation die Entfernung der Pectoralisfaszie vor. Allerdings erfolgt dies nicht obligat. Auch bei diesem Verfahren werden die Mm. pectoralis major et minor geschont. Nur für den Fall, dass der Tumor dem M. pectoralis aufsitzt, ist eine Entfernung desselben vorgesehen (Reutter 2004).

Gerber et al. (2013) konnten in ihrer Untersuchung zeigen, dass die hautsparende Mastektomie mit Erhalt des Nippel-Areola-Komplexes bei Patientinnen, bei welchen der Tumor mehr als 2 cm von der Brustwarze entfernt liegt, nicht mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv einhergeht. Sie analysierten hierfür die Daten von 286 Patientinnen zwischen den Jahren 1994 und 2000, bei welchen der Tumor mehr als 2 cm von der Brustwarze entfernt lag.

1.5 Diagnostik des Mammakarzinoms

1.5.1 Mammographie

Vor etwa 100 Jahren gelang es dem Berliner Chirurgen A. Salomon erstmals mittels Röntgenstrahlen an Mastektomiepräparaten Mammakarzinomtumore darzustellen (Salomon 1913). Salomon gab dieser Untersuchung den Namen „Mammographie“. In den 1960er und 1970er Jahren wurde die Mammographie als diagnostische Methode eingeführt und ist heute die Grundlage der klinischen Diagnostik der Brustdrüse (Gold et al. 1990). Heute werden überwiegend digitale Mammographiegeräte genutzt, welche gegenüber der konventionellen Technik eine deutlich geringere Strahlendosis benötigen und eine insbesondere bei dichtem Brustdrüsengewebe verbesserte Sensitivität aufweisen (Pisano et al. 2005).

Bei der Mammographie erfolgt die Darstellung der Brustdrüsenstrukturen mittels niederenergetischer Röntgenstrahlung. Üblicherweise werden Aufnahmen in zwei Standardebenen aufgenommen: mediolateral obliquier Strahlengang (MLO) und cranio-caudaler Strahlengang (CC). Bei bestimmten Fragestellungen können zusätzliche Spezialaufnahmen angefertigt werden (Roth-Ganter 2002).

Die Auswertung der Mammographieaufnahmen sowie die Deskription von Herdbefunden erfolgt in Anlehnung an das American College of Radiology. Beschrieben werden die Herdbefunde anhand der Form, Begrenzung und der Dichte. Mittels der BI-RADS-Kategorisierung (Tabelle 2) wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Prozesses in 7 Kategorien angegeben. In der neuen 5. Edition der BI-RADS-Kategorisierung werden die Kategorien mittels Buchstaben benannt.

Tabelle 2: BI-RADS (Brest Imaging Reporting and Data System) Klassifikation (adaptiert nach ACR)

Kategorie	Bewertung
0	kein Befund, weitere Untersuchung nötig
1	unauffälliger Befund, keine weiteren Maßnahmen
2	benigner Befund, keine Punktion nötig, nur bei Symptomatik
3	wahrscheinlich benigner Befund, kurzfristige Verlaufskontrolle
4	suspekter Befund, (Stanz-)Biopsie empfohlen
5	wahrscheinlich maligne, Abklärung erforderlich
6	histologisch gesicherte Malignität

Vorteilhaft ist die Mammographie insbesondere bei der Detektion von Mikrokalk. Anhand von Mikrokalzifikationen werden etwa die Hälfte aller mittels Mammographie entdeckten Mammakarzinome diagnostiziert (Stomper et al. 2003). Intramammäre Verkalkungen können bei benignen sowie malignen Befunden vorkommen. Mikroverkalkungen sind mit Malignität assoziiert, wohingegen größere Verkalkungen eher für Benignität sprechen (ACR 2003). Beim invasiven Karzinom findet man eine Assoziation mit Mikrokalk in 25-30 % der Fälle, insbesondere beim invasiven Karzinom NOS (zuvor invasiv duktales Karzinom) mit extensiven intraduktalen Komponenten (Lanyi 2003), beim DCIS liegt der Anteil mit 60-80 % noch höher (Meyners et al. 2005).

1.5.2 Sonographie

Ursprünglich wurde die sonographische Untersuchung der Brust lediglich zur Differenzierung zwischen zystischen und soliden Raumforderungen eingesetzt. Heute stellt die Sonographie der Mamma eine wichtige ergänzende Methode zur Mammographie dar. Sie trägt zur Verbesserung der Differentialdiagnostik zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren, zum präoperativen lokalen Staging und zur interventionellen Diagnostik bei (Madjar 2010).

Der Aufbau der weiblichen Brust ist alters- und hormonabhängig. Bei jungen geschlechtsreifen Frauen ist der Drüsenkörper aktiv und weist eine hohe Dichte auf. Mit dem Alter der Frau nimmt die Dichte ab und der Anteil an Fettgewebe nimmt zu. Die Mammographie weist bei jungen Frauen mit hoher Brustdichte eine erhebliche diagnostische Lücke auf. Hier eignet sich die Sonographie zur Untersuchung von dichtem Brustgewebe sehr gut (Madjar 2010).

1.5.3 MRT

Als Indikationen für eine MRT-Untersuchung gelten unter anderem die Frage nach Multizentrität/Multifokalität, Brustwandbeteiligung, Verlaufsuntersuchungen während einer Chemotherapie, Tumorrezidive, Identifikation von okkulten Tumoren sowie die Früherkennung von Karzinomen bei Hochrisikokollektiven (Morris 2002). Zudem ist sie Methode der Wahl bei der Differenzierung zwischen Narbe und Rezidiv (Kuhl et al. 2007, Orel S 2008). In der S3-Leitlinie zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland (2008) wird die MRT-Untersuchung als ergänzende Screeningmethode bei hohem Risiko empfohlen. Bick et al. (2013) werteten die Daten von 135 Patientinnen aus, bei welchen vor Festlegung einer definitiven Handlungsempfehlung eine Mamma-MRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Insgesamt betraf dies für den Zeitraum der Analyse (April 2007 bis Oktober 2012) 135 Frauen. Weniger als 2 % der Abklärungsuntersuchungen machten hier die Abklärungsuntersuchungen mit MRT aus. Die Sensitivität betrug 100 % bei einem positiven prädiktiven Wert von 0,53. Insgesamt wurden 30 Malignome bei 28 Patientinnen gefunden, einschließlich zwei bilateraler Karzinome.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit dem endgültigen therapeutischen Vorgehen an einem zertifizierten Brustzentrum zu vergleichen und mögliche Abweichungen zu erfassen. Zudem wurde nach möglichen Einflussfaktoren auf die Umsetzung der oder Abweichung von der empfohlenen Therapie geschaut. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse könnten zukünftig helfen die Patientenversorgung zu optimieren.

Fragestellungen der Arbeit

Die zu untersuchenden Fragestellungen waren:

1. Wie häufig wird die Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit wie empfohlen im Brustzentrum der Charité umgesetzt?
2. Wie häufig stellte sich ein präoperativ als B3-Läsion kategorisierter Befund postoperativ als maligne heraus?
3. Welche histologischen Befunde liegen präoperativ aus der Stanzbiopsie und postoperativ vor?
4. Wie häufig lagen multizentrische, multifokale und/oder beidseitige Herde nach der präoperativen Diagnostik in der Screeningeinheit vor?
5. Wurden durch die zusätzliche Diagnostik im Brustzentrum vorher nicht detektierte multizentrische, multifokale und/oder beidseitige Herde diagnostiziert?
6. Wie häufig wurden im Brustzentrum nach der Abklärung in der Screeningeinheit Zusatzuntersuchungen durchgeführt?
7. Kam es bei Patientinnen mit durchgeführten Zusatzuntersuchungen häufiger zu einer Therapieänderung als bei denen ohne durchgeführte Zusatzuntersuchungen?
8. Kam es zu Abweichungen der Größenangaben aus den Befunden der Diagnostik in der Screeningeinheit und der postoperativ bestimmten Größe?

2 Methodik der Untersuchung

Im folgenden Kapitel werden das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben. Zudem werden die Erhebungsdaten und –instrumente sowie die Datenerfassung und -auswertung erläutert.

2.1 Studiendesign

Im Rahmen der durchgeführten retrospektiven Querschnittsstudie wurde das endgültige therapeutische Vorgehen im interdisziplinären Brustzentrum der Charité im Vergleich zur Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit von Patientinnen, die aus den Screeningeinheiten zur weiteren operativen Abklärung im Brustzentrum der Charité vorstellig wurden, analysiert. Zudem wurde ausgewertet wie häufig und welche Zusatzuntersuchungen bei diesen Patientinnen durchgeführt wurden.

2.1.1 Untersuchungszeitraum und Studiensetting

Analysiert wurden die Daten aller Patientinnen, welche aus den Screeningeinheiten zur weiteren operativen Abklärung von Mai 2007 bis Dezember 2009 in das interdisziplinäre Brustzentrum gekommen waren. Die Patientinnen nahmen am Screeningprogramm der vier Berliner Screeningeinheiten teil. Zudem wurden die Daten von zwei Patientinnen aus Screeningeinheiten in jeweils einem anderen Bundesland analysiert. Der Beginn der Analyse ergab sich aus dem Zeitpunkt der Eröffnung der Berliner Screeningeinheit 2, mit welcher eng kooperiert wird.

2.2 Studienpopulation

Insgesamt wurden die Daten von 272 Patientinnen, die mit auffälligem Befund im Rahmen des Screeningprogramms zur weiteren operativen Abklärung ins interdisziplinäre Brustzentrum der Charité kamen, analysiert.

2.2.1 Einschlusskriterien

In die zu untersuchende Studienpopulation wurden folgende Patientinnen eingeschlossen:

- Patientinnen mit auffälligem Befund im Rahmen des Mammographiescreenings

- Patientinnen, welche zur weiteren operativen Therapie ins interdisziplinäre Brustzentrum der Charité im Zeitraum von Mai 2007 bis Dezember 2009 kamen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Aus der zu untersuchenden Studienpopulation wurden folgende Patientinnen ausgeschlossen:

- Patientinnen, die nicht im o. g. Zeitraum zur weiteren operativen Therapie ins interdisziplinäre Brustzentrum der Charité kamen.

2.3 Erhebungsdaten

Nach sorgfältiger Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien wurden für jede Patientin folgende Parameter erhoben:

- Datum der stationären Aufnahme
- Patientenspezifische Angaben
 - Geburtsdatum
 - Alter bei Aufnahme
- Operation/en je Patientin
- Einweisende Screeningeinheit
- Pathologie
- Angaben zum histologischen Befund
 - der präoperativen Stanzbiopsie
 - des Exzidates
- Größenangaben
 - mm-Angabe aus dem Screening
 - mm-Angabe aus dem postoperativen histologischen Befund
- Multifokalität
 - jeweils für Screening und Diagnostik im Brustzentrum
- Multizentrität
 - jeweils für Screening und Diagnostik im Brustzentrum
- Angaben zu beidseitigen Herden
 - jeweils für Screening und Diagnostik im Brustzentrum
- B-Klassifikation
- pN-Wert

- Therapieangaben
 - Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit
 - therapeutisches Vorgehen im Brustzentrum
- Zusatzuntersuchungen mit jeweiligem Befund (hierzu zählen: zusätzliche Sonographie ipsilateral und kontralateral, zusätzliche Stanzbiopsie ipsilateral und kontralateral, zusätzliche Mammographie ipsilateral und kontralateral sowie zusätzliche MRT-Untersuchung)

2.4 Erhebungsinstrumente

2.4.1 Krankenakten und digitale Patientendaten

Zur Erhebung der benötigten Parameter für die Studie wurden diese aus den Patientenakten des Brustzentrums sowie aus den digitalen Datenbanken „ODSeasy“ und „mammasoft“ entnommen. Bei der Datenbank des „ODSeasy“ handelt es sich um ein onkologisches Dokumentationssystem. Jede Patientin, welche in der Tumorkonferenz vorgestellt wurde, wurde ins „ODSeasy“ aufgenommen. Die Datenbank „mammasoft“ ist ein Softwareprogramm für das Mammographiescreening.

2.4.2 Kontaktaufnahme mit Screeningeinheiten

Bei fehlenden oder nicht eindeutigen Angaben nach der Auswertung der Krankenakten und digitalen Patientendaten wurde direkt Kontakt mit der jeweiligen Screeningeinheit aufgenommen und die Angaben wurden vor Ort vervollständigt.

2.5 Datenerfassung und Datenauswertung

2.5.1 Datenerhebung und -eingabe

Die Daten aus Patientenakten sowie digitalen Datenbanken wurden in eine zuvor angefertigte Excel-Tabelle nach vorher festgelegten Kriterien eingegeben. Nach abgeschlossener Dateneingabe in die Excel-Tabelle wurde die vollständige Datei in das Programm SPSS übertragen. Ein positives Votum liegt aus datenschutzrechtlicher Sicht vor.

2.5.2 Kodierung und Kategorisierung

Patientenalter

Das Patientenalter wurde definiert als das Alter der jeweiligen Patientin bei Aufnahme in die Klinik.

Pathologie

Aus dem pathologischen Befund der präoperativen Stanzbiopsie wurde entnommen wie eindeutig die Einteilung des befundenden Pathologen bezüglich der histologischen Diagnose war. Hier wurde unterschieden zwischen „eindeutige histologische Aussage“, „vereinbar mit“ und „verschiedene histologische Differentialdiagnosen“. Für die Fälle, in welchen präoperativ keine Stanze entnommen wurde, wurde „keine Stanze“ dokumentiert.

Angaben zum histologischen Befund

Sowohl die Diagnose aus dem präoperativen als auch die aus dem postoperativen histologischen Befund wurde dokumentiert.

Vergleich von präoperativem und postoperativem histologischen Befund

Beim Vergleich der Diagnose aus dem präoperativen histologischen Befund mit der aus dem postoperativen histologischen Befund wurde dokumentiert, ob es eine Abweichung oder Übereinstimmung von beiden gab. Für die Fälle, in denen keine präoperative Stanzbiopsie entnommen und somit kein präoperativer histologischer Befund vorlag, wurde „keine Aussage“ notiert.

Größenangabe

Es wurde die Größenangabe des auffälligen Befundes in maximaler Ausdehnung aus dem Screening sowie aus dem postoperativen histologischen Befund dokumentiert (invasive und intraduktale Anteile). Für die Fälle, bei denen beidseits ein auffälliger Befund vorlag oder mehrere Herde in einer Brust vorlagen, wurde die Größenangabe des größten Befundes dokumentiert. Zudem wurde dokumentiert, ob im Screening jeweils eine Größe für den Mammographiebefund und eine für den Sonographiebefund angegeben wurde („Größenangabe

in Mammographie und Sonographie“), nur eine Größenangabe im Screening angegeben wurde („eine Größenangabe für Mammographie und Sonographie“) oder nur eine Untersuchung im Screening durchgeführt wurde („nur Mammographie durchgeführt“ / „nur Sonographie durchgeführt“).

B-Klassifikation

Die Gewebeveränderung in der Stanzbiopsie bei auffälligem Mammographiebefund wird nach der B-Klassifikation eingeteilt. Diese wurde für jeden Fall dokumentiert. Erläuterungen zur B-Klassifikation sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: B-Klassifikation nach EWGBSP

Kategorie	Definition
B1	Nicht verwertbar oder ausschließlich Normalgewebe
B2	Benigne
B3	Benigne, aber mit unsicherem biologischen Potential
B4	Malignitätsverdächtig
B5	Maligne
B5a	in situ Karzinom
B5b	invasives Karzinom
B5c	unsicher, ob in-situ oder invasiv
B5d	andere Malignome außer Mammakarzinome

Lymphknotenbefall

Der regionäre Lymphknotenbefall wurde unter Angabe des pN-Wertes nach den Vorgaben der 7. Auflage des UICC (Union internationale Contre le Cancer) von 2009 dokumentiert. Erläuterungen hierzu sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Erläuterungen zu den pN-Werten nach den Vorgaben der 7. Auflage des UICC

pN-Wert	Erläuterung
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1mi	Mikrometastase (> 0,2 mm, aber < 2 mm)
pN1	Metastase(n) in 1-3 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten und/oder im gleichseitigen Lymphknoten entlang der Brustwand-Arterie mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung entdeckt wurde(n), aber nicht klinisch erkennbar war(en)
pN1a	Metastase(n) in 1-3 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm in max. Ausdehnung
pN1b	Lymphknoten entlang der Brustwand-Arterie mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung entdeckt wurde(n), aber nicht klinisch erkennbar war(en)
pN1c	Metastase(n) in 1-3 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten und im gleichseitigen Lymphknoten entlang der Brustwand-Arterie mit mikroskopischer(en) Metastase(n), die bei der Sentinel-Lymphknoten-Entfernung entdeckt wurde(n), aber nicht klinisch erkennbar war(en)
pN2	Metastasen in 4-9 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten oder in Lymphknoten entlang der gleichseitigen Brustwand-Arterie, klinisch erkennbar, in Abwesenheit von Achsel-Lymphknotenmetastasen
pN2a	Metastasen in 4-9 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm
pN2b	Metastasen in Lymphknoten entlang der gleichseitigen Brustwand-Arterie, klinisch erkennbar, in Abwesenheit von Achsel-Lymphknotenmetastasen
pN3	Metastasen in mindestens 10 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm; oder in gleichseitigen Lymphknoten unter dem Schlüsselbein; oder in klinisch erkennbarem Lymphknoten entlang der Brustwand-Arterie mit gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer Achsel-Lymphknotenmetastase; oder Metastase in mehr als 3 Achsel-Lymphknoten und Metastase im Lymphknoten entlang der Brustwand-Arterie, klinisch nicht erkennbar; oder Metastase(n) in gleichseitigem Lymphknoten über dem Schlüsselbein
pN3a	Metastasen in mindestens 10 gleichseitigen Achsel-Lymphknoten, zumindest eine größer als 2 mm; oder in gleichseitigen Lymphknoten unter dem Schlüsselbein
pN3b	Metastase in klinisch erkennbarem Lymphknoten entlang der Brustwandarterie mit gleichzeitigem Vorliegen von mindestens einer Achsel-Lymphknotenmetastase; oder Metastase in mehr als 3 Achsel-Lymphknoten und Metastase im Lymphknoten entlang der Brustwand-Arterie, die bei der Sentinel-Lymphknotenentfernung entdeckt wurde, aber nicht klinisch erkennbar war
pN3c	Metastase(n) in gleichseitigem Lymphknoten über dem Schlüsselbein

Therapieangaben

Dokumentiert wurden jeweils die Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit sowie die durchgeführte Therapie im Brustzentrum. Die Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit wurde aus der jeweiligen Patientenakte aus dem Brustzentrum beziehungsweise aus der digitalen Datenbank „mammasoftware“ entnommen. Die durchgeführte Therapie im Brustzentrum wurde aus dem Operationsbericht aus der Patientenakte entnommen. Wir unterschieden jeweils für die Therapieangabe zwischen „Kontrolle in 6 Monaten“, „präoperativ MRT“, „präoperativ 2. Herd stanzen“, „Biopsie“, „BEOP“ und „Mastektomie“.

Therapievergleich

Verglichen wurde hier die Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit der durchgeführten Therapie im Brustzentrum. Dokumentiert wurde „Übereinstimmung“, „Abweichung“ oder „keine Aussage“ für die Fälle, in denen in der präoperativen Konferenz die Empfehlung „Kontrolle in 6 Monaten“, „präoperativ 2. Herd stanzen“ oder „Biopsie“ angegeben wurde.

Statistische Auswertung

Die Datenauswertung konzentrierte sich besonders auf den Vergleich der präoperativ in der Screeningeinheit empfohlenen und der letztendlich am Brustzentrum durchgeführten Therapie bei im Mammographiescreening entdeckten Mammakarzinomen. Zudem wurden Abweichung bezüglich der histologischen Befunde, entdeckter multizentrischer, multifokaler und auch beidseitiger Herde sowie der Größenangaben der Herdbefunde erfasst. Im Brustzentrum durchgeführte Zusatzuntersuchungen wurden ebenfalls dokumentiert.

Die Datenauswertung erfolgte mit dem statistischen Datenbearbeitungsprogramm SPSS Version 17.0 für Windows. Sowohl deskriptiv als auch konfirmatorisch wurden die Daten ausgewertet.

Die deskriptiven Analysen der Daten erfolgten für quantitative Variablen mit Hilfe von Lage- (Mittelwert, Median, Minimum, Maximum) und Streuungsmaßen (Standardabweichung) sowie für kategoriale Erhebungen mit Hilfe absoluter und relativer Häufigkeiten.

Die konfirmatorischen Analysen erfolgten mit Hilfe des Kappa-Koeffizienten, welcher zur Bewertung der präoperativ in der Screeningeinheit geplanten Therapie und der endgültig im Brustzentrum durchgeführten Therapie berechnet wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Studienpopulation

3.1.1 Alter der Patientinnen

Abbildung 1 gibt die Altersverteilung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen wieder. Das Alter lag im Median bei 63 Jahren, das Minimum lag bei 50 Jahren und das Maximum bei 70 Jahren, der Mittelwert bei 61,55 Jahren. Am Screeningprogramm nehmen Patientinnen im Alter von 50 bis 69 Jahren teil. Wie in der Abbildung ersichtlich wurde in unsere Untersuchung eine Patientin im Alter von 70 Jahren eingeschlossen. Dies ergibt sich daraus, dass diese Patientin im Alter von 69 Jahren in der Screeningeinheit zur Untersuchung war, allerdings erst zeitversetzt stationär im Brustzentrum im Alter von 70 Jahren aufgenommen wurde.

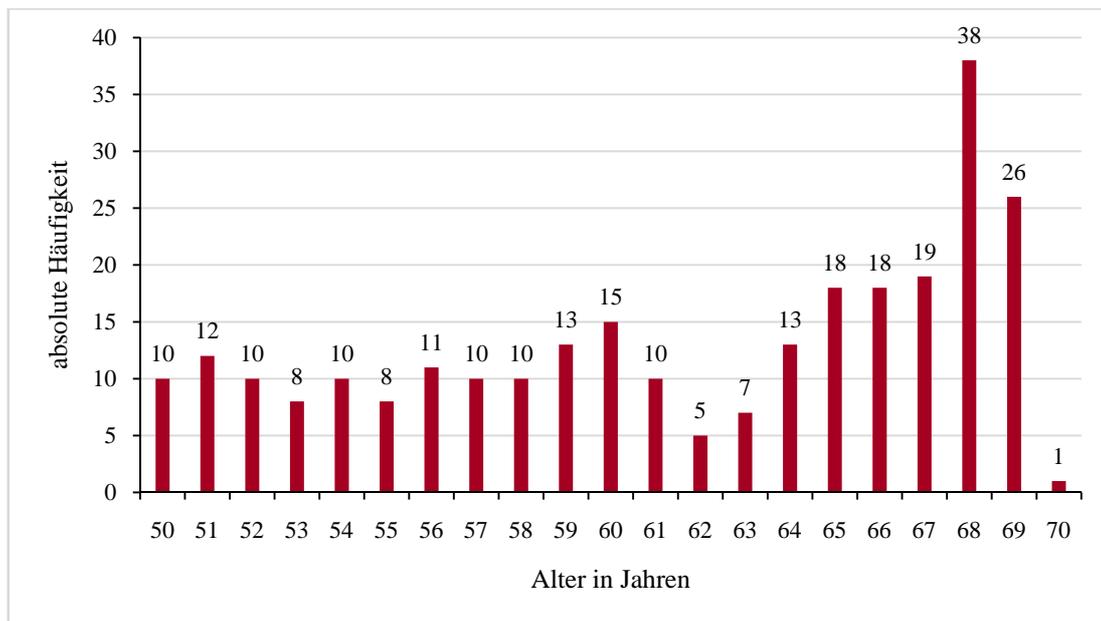


Abbildung 1: Histogramm über die Altersverteilung der Patientinnen in Jahren (n=272)

3.1.2 Anzahl der Operationen je Patientin

Bei 21 der 272 in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen erfolgten jeweils eine oder zwei Nachresektionen am Brustzentrum (entsprechend 7,7 %). Bei 8 der Patientinnen

(entsprechend 2,9 %) erfolgte eine sekundäre Mastektomie nach primär erfolgter brusterhaltender Operation (siehe Abbildung 2).

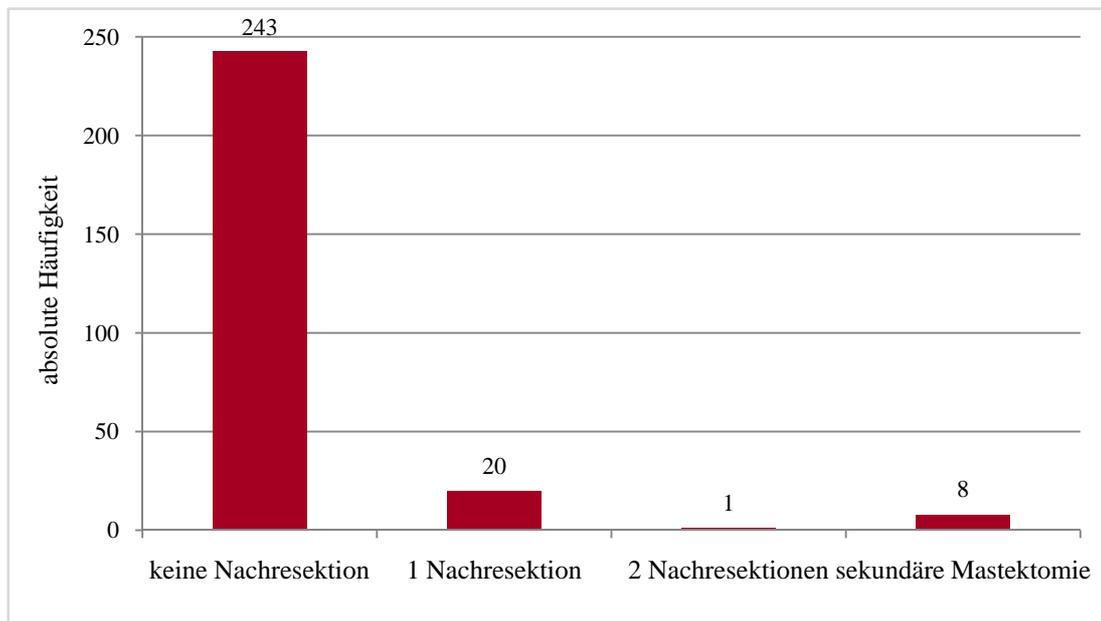


Abbildung 2: Nachresektionen und sekundäre Mastektomie (n=272)

3.1.3 Screeningeinheiten

Die Verteilung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen auf die Screeningeinheiten stellt die Abbildung 3 dar. Aus der Berliner Screeningeinheit 2 stammen mit 69,9 % (190/272) die meisten Patientinnen. Jeweils eine Patientin aus einer Screeningeinheit aus zwei weiteren Bundesländern wurde in die Untersuchung eingeschlossen.

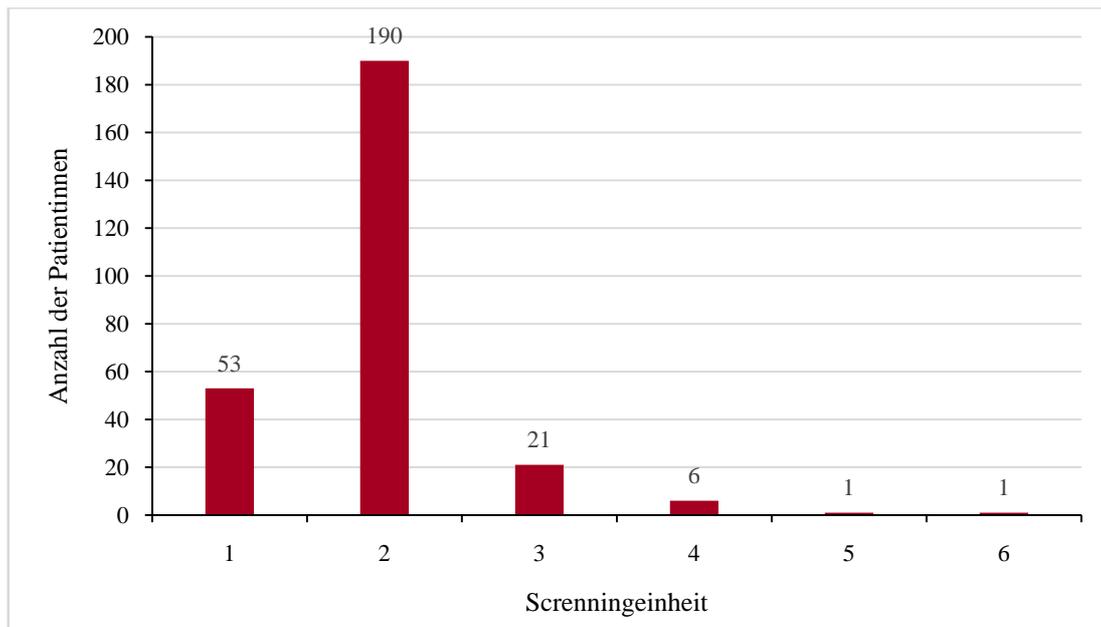


Abbildung 3: Anzahl der Patientinnen je Screeningeinheit (n=272)

3.2 B-Klassifikation

Abbildung 4 gibt die Verteilung der B-Klassifikation der präoperativen Stanzbiopsie wieder, welche in der Screeningeinheit entnommen wurde. Insgesamt hatten 219 von den 272 Patientinnen eine als B4- oder B5-klassifizierte Stanzbiopsie. Als B3 klassifiziert wurden die Stanzbiopsien von 48 Patientinnen, was einem Anteil von 17,6 % entspricht. Bei 5 Patientinnen wurde präoperativ in der Screeningeinheit keine Stanze entnommen. In 2 dieser 5 Fälle ohne präoperativ entnommene Stanzbiopsie zeigte sich postoperativ ein benigner Befund, in 3 Fällen ein invasives Mammakarzinom.

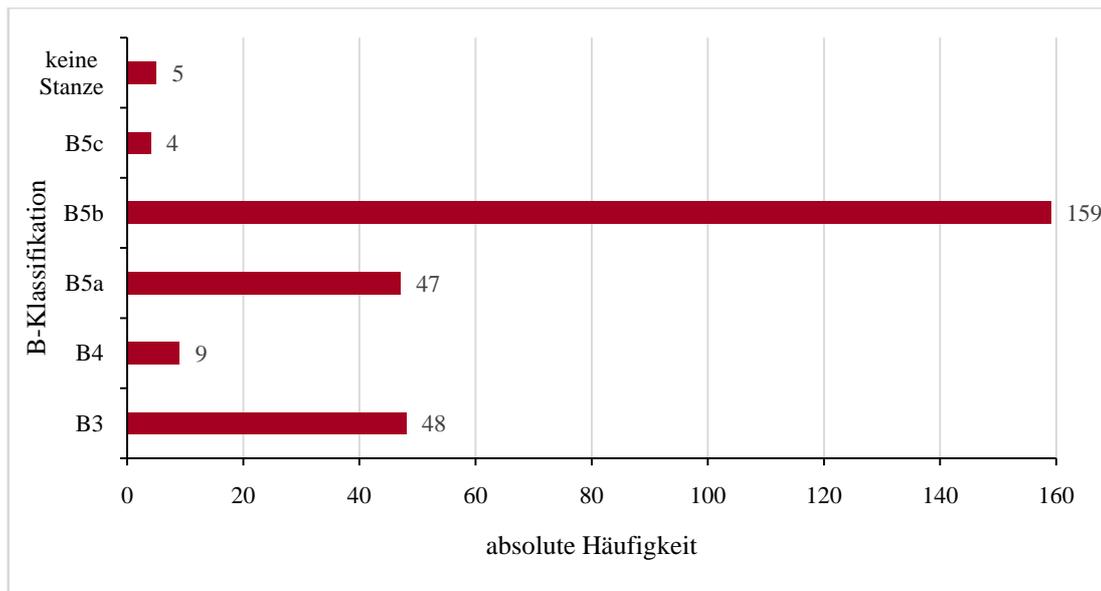


Abbildung 4: B-Klassifikation der präoperativen Stanzbiopsie (n=272)

Beim Vergleich der B-Klassifikation der präoperativen Stanzbiopsie mit dem postoperativen histologischen Befund (siehe Tabelle 5) zeigte sich, dass in 3 Fällen die Stanzbiopsie als B3 und damit als benigne klassifiziert wurde, postoperativ jedoch in der histologischen Untersuchung ein nicht-invasives Mammakarzinom diagnostiziert wurde. In einem Fall wurde die Stanzbiopsie als B3 klassifiziert und postoperativ ergab die histologische Untersuchung ein invasives Mammakarzinom. Zudem liegt ein Fall mit einer als B4 klassifizierten Stanzbiopsie vor, welcher sich postoperativ als benigne herausstellte. Hier war bereits in der Deskription eine Unsicherheit ersichtlich.

Tabelle 5: Vergleich von B-Klassifikation der präoperativen Stanzbiopsie und der B-äquivalenten Klassifikation des postoperativen histologischen Befundes (n=272)

		B-äquivalente Klassifikation postoperativ			
		Benigne	Nicht-invasives Mammakarzinom	Invasives Mammakarzinom	Gesamt
B-Klassifikation	B3	44	3	1	48
	B4	1	4	4	9
	B5a	0	35	12	47
	B5b	0	1	158	159
	B5c	0	4	0	4
	Keine Stanze	2	0	3	5
Gesamt		47	47	178	272

3.3 Histologische Befunde

Tabelle 6 zeigt den jeweiligen histologischen Befund aus der präoperativen Stanzbiopsie sowie den aus der postoperativen Histologie aller 272 Patientinnen. Das invasive Karzinom NST (zuvor invasiv duktales Karzinom) macht mit 41,5 % (113/272) der histologischen Befunde aus der präoperativen Stanzbiopsie und 50 % (136/272) der postoperativen histologischen Befunde den größten Anteil aus.

Tabelle 6: Histologische Befunde aus der Stanzbiopsie sowie postoperative histologische Befunde der Patientinnen (n=272)

Einteilung	Histologischer Befund	Absolute Häufigkeit Histo Stanzbiopsie	Relative Häufigkeit Histo Stanzbiopsie	Absolute Häufigkeit Histo postoperativ	Relative Häufigkeit Histo postoperativ
Begine	Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie mit Atypien	35	12,9	28	10,3
	Papillom	5	1,8	6	2,2
	Komplexe sklerosierende radiäre Narbe	5	1,8	6	2,2
	Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie ohne Atypien	2	0,7	2	0,7
	Granularzelltumor	1	0,4	1	0,4
	Fibroadenom	1	0,4	1	0,4
	Fibrozystische Veränderungen	1	0,4	2	0,7
	Abszess	1	0,4	-	-
	Lobuläre intraepitheliale Neoplasie	1	0,4	1	0,4
Carcinoma in situ	DCIS	54	19,9	46	16,9
	LCIS	2	0,7	1	0,4
Karzinom	Invasives Karzinom NST (invasiv duktales Karzinom)	113	41,5	136	50
	Invasives lobuläres Karzinom	35	12,9	30	11
	Tubuläres Karzinom	6	2,2	2	0,7
	Muzinöses Adenokarzinom (Gallertkarzinom, Kolloidkarzinom)	3	1,1	3	1,1
	Invasiv papilläres Karzinom	1	0,4	3	1,1
	Adenokarzinom mit apokriner Metaplasie (onkozytäres Karzinom)	1	0,4	2	0,7
	Kribriiformes Karzinom onA	1	0,4	-	-
	Adenosquamöses Karzinom	-	-	1	0,4

	Invasives Karzinom NST (invasiv duktales Karzinom) und invasiv lobuläres Karzinom	-	-	1	0,4
Keine Stanze		4	1,5	-	-
Gesamt		272	100	272	100

Ausschließlich die histologischen Befunde von als B4 und B5 klassifizierten Stanzbiopsien sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Hier macht das invasive Karzinom NST (zuvor invasiv duktales Karzinom) 51,6 % (113/219) der präoperativen histologischen Befunde der Stanzbiopsie und 60,7 % (133/219) der postoperativen histologischen Befunde aus.

Tabelle 7: Histologische Befunde aus den als B4 und B5 klassifizieren Stanzbiopsien sowie postoperative histologische Befunde der Patientinnen (n= 219)

Einteilung	Histologischer Befund	Absolute Häufigkeit Befund Stanzbiopsie	Relative Häufigkeit Befund Stanzbiopsie	Absolute Häufigkeit Histo postoperativ	Relative Häufigkeit Histo postoperativ
Benigne	Zylinderzellmetaplasie oder Zylinderzellhyperplasie mit Atypien	3	1,4	1	0,5
Carcinoma in situ	DCIS	54	24,7	43	19,6
	LCIS	2	0,9	1	0,5
Karzinom	Invasives Karzinom NST (invasiv duktales Karzinom)	113	51,6	133	60,7
	Invasives lobuläres Karzinom	35	16	30	13,7
	Tubuläres Karzinom	6	2,7	2	0,9
	Muzinöses Adenokarzinom (Gallertkarzinom, Kolloidkarzinom)	3	1,4	3	1,4
	Invasiv papilläres Karzinom	1	0,5	3	1,4
	Adenokarzinom mit apokriner Metaplasie (onkozytäres Karzinom)	1	0,5	1	0,5
	Kribriiformes Karzinom onA	1	0,5	-	-
	Adenosquamöses Karzinom	-	-	1	0,5
	Invasives Karzinom NST (invasiv duktales Karzinom) und invasiv lobuläres Karzinom	-	-	1	0,5
Gesamt		219	100	219	100

Ein abweichendes postoperatives Ergebnis hinsichtlich des histologischen Befundes des Exzidates im Vergleich zum histologischen Befund der zuvor entnommenen Stanzbiopsie ergab sich bei 37 der 219 Fälle (16,9 %). Dabei ist zu beachten, dass teilweise die deskriptiven histologischen Aussagen nicht so eindeutig waren wie unter der B-Klassifikation schließlich dokumentiert wurde. In 7 der 35 Fälle mit dem präoperativen Ergebnis eines invasiv lobulären Karzinoms stellte sich postoperativ das Ergebnis eines invasiven Karzinoms NST heraus, was 20 % entspricht. Andersherum lag ein Shift von einem invasiven Karzinom NST in der präoperativen Stanzbiopsie zu einem invasiv lobulären Karzinom in 1,8 % vor (2/113 Fällen).

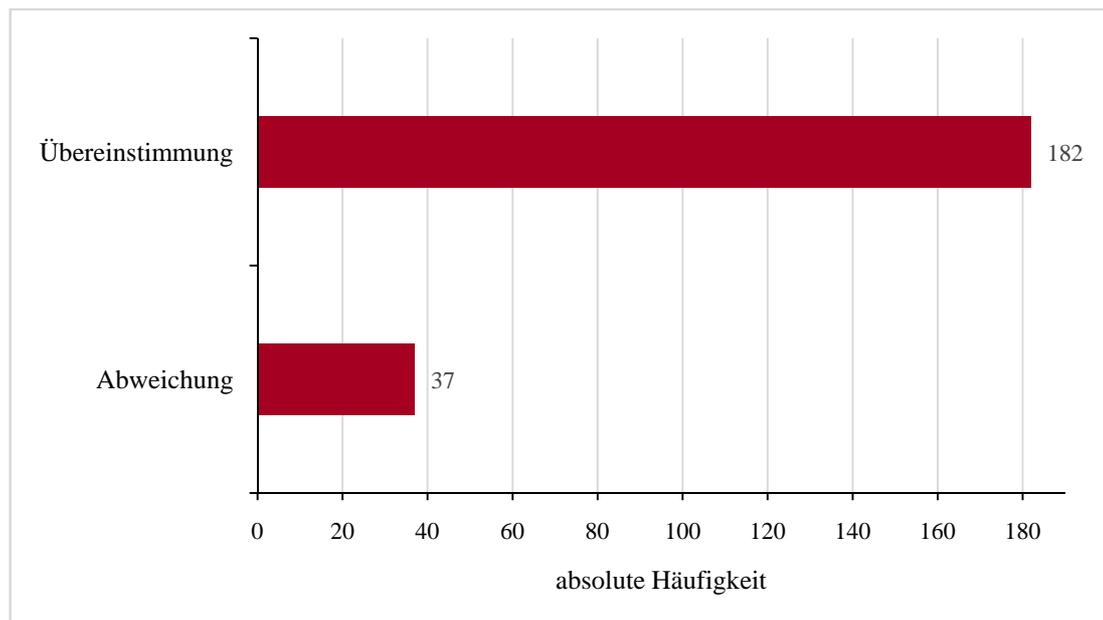


Abbildung 5: Vergleich von präoperativem histologischen Befund der Stanzbiopsie und postoperativem histologischen Befund des Exzidates (n=219)

3.4 Multifokalität und Multizentrität

Bei 28 Patientinnen wurden multifokale Herde in der Diagnostik in der Screeningeinheit entdeckt, was 10,3 % entspricht. Bei einer Patientin wurde ein multifokaler Herd im Brustzentrum durch eine zusätzlich durchgeführte MRT-Untersuchung entdeckt, welcher im Screening als unifokal gesehen wurde (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Vorliegen von multifokalen Herden in der Diagnostik in der Screeningeinheit und im Brustzentrum (n=272)

		Multifokale Herde Brustzentrum		
		Ja	Nein	Gesamt
Multifokale Herde Screening	Ja	28	0	28
	Nein	1	243	244
Gesamt		29	243	272

Multizentrische Herde wurden in der Diagnostik in der Screeningeinheit bei 4 Patientinnen entdeckt, was 1,5 % entspricht (siehe Tabelle 9). Weitere multizentrische Herde wurden im Brustzentrum nicht entdeckt.

Tabelle 9: Vorliegen von multizentrischen Herden in der Diagnostik in der Screeningeinheit und im Brustzentrum (n=272)

		Multizentrische Herde Brustzentrum		
		Ja	Nein	Gesamt
Multizentrische Herde Screening	Ja	4	0	4
	Nein	0	268	268
Gesamt		4	268	272

3.5 Beidseitige Herde

In der Screeningeinheit wurden bei 8 von 272 Patientinnen, entsprechend 2,9 %, Herde in beiden Brüsten entdeckt. Bei einer Patientin konnten im Brustzentrum zusätzlich beidseits Herde nachgewiesen werden, welche im Rahmen der Diagnostik in der Screeningeinheit nicht entdeckt wurden (siehe Tabelle 10). In die weiteren Berechnungen floss nur die biologisch gravierendere Seite ein.

Tabelle 10: Vorliegen von beidseitigen Herden in der Diagnostik in der Screeningeinheit und im Brustzentrum (n=272)

		Beidseitige Herde Brustzentrum		
		Ja	Nein	Gesamt
Beidseitige Herde Screening	Ja	8	0	8
	Nein	1	263	264
Gesamt		9	263	272

3.6 Lymphknotenbefall und pN-Wert

Bei den Fällen mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie wurden in 27,7 % (13/47) keine Lymphknoten entnommen. Wie in Abbildung 6 wiedergegeben erfolgte eine Sentinelexzision in 63,8 % (30/47) und eine Axilladissektion in 8,5 % (4/47).

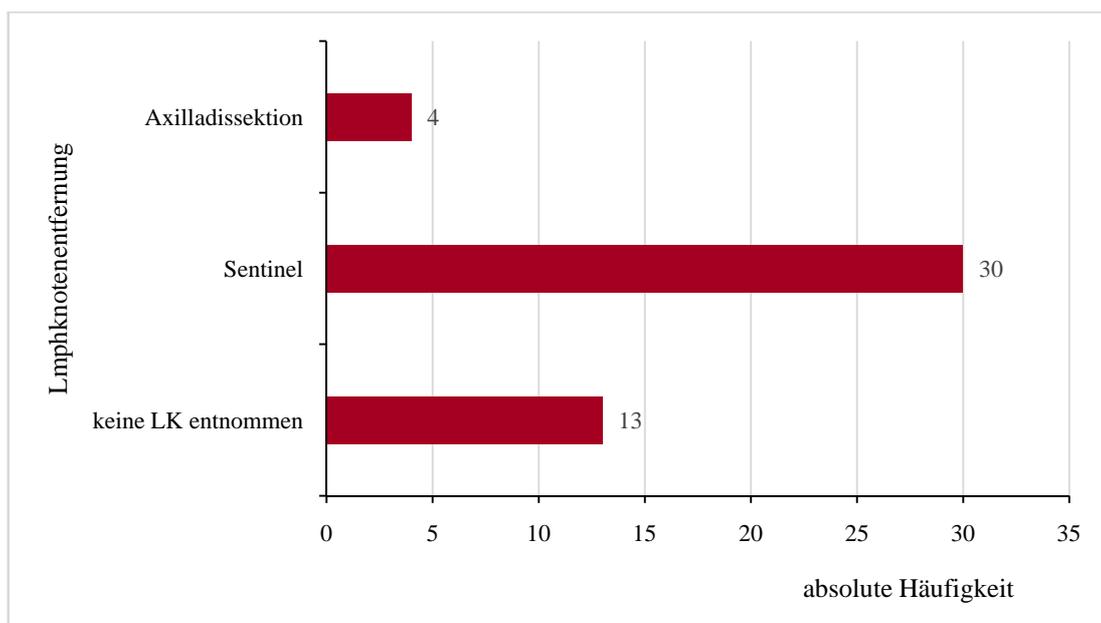


Abbildung 6: Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie (n=47)

Von den 34 Fällen mit entnommenen Lymphknoten waren in 85,3 % (29/34) keine Lymphknoten befallen. In 5 Fällen (entsprechend 14,7 %) lagen Metastasen in 1-3 beweglichen ipsilateralen Lymphknoten vor (siehe Abbildung 7).

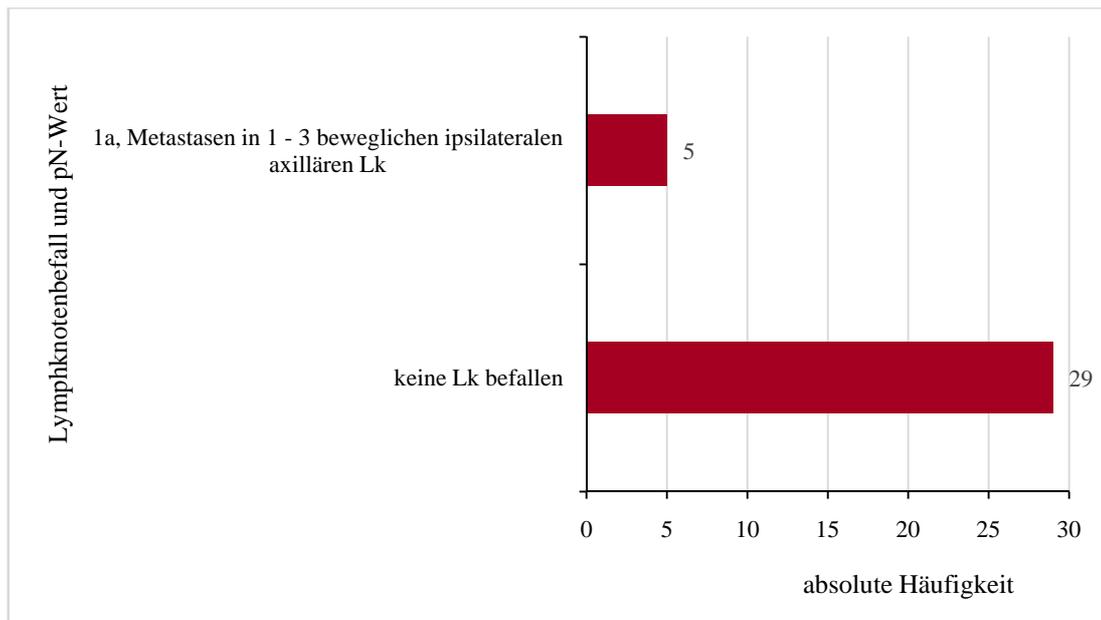


Abbildung 7: Lymphknotenbefall und pN-Wert der Patientinnen mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie und entnommenen Lymphknoten (n=34)

Bei den Fällen mit als B5b klassifizierter Stanzbiopsie erfolgte eine Sentinelexzision in 78,6 % (125/159) und eine Axilladisektion in 21,4 % (34/159) (siehe Abbildung 8).

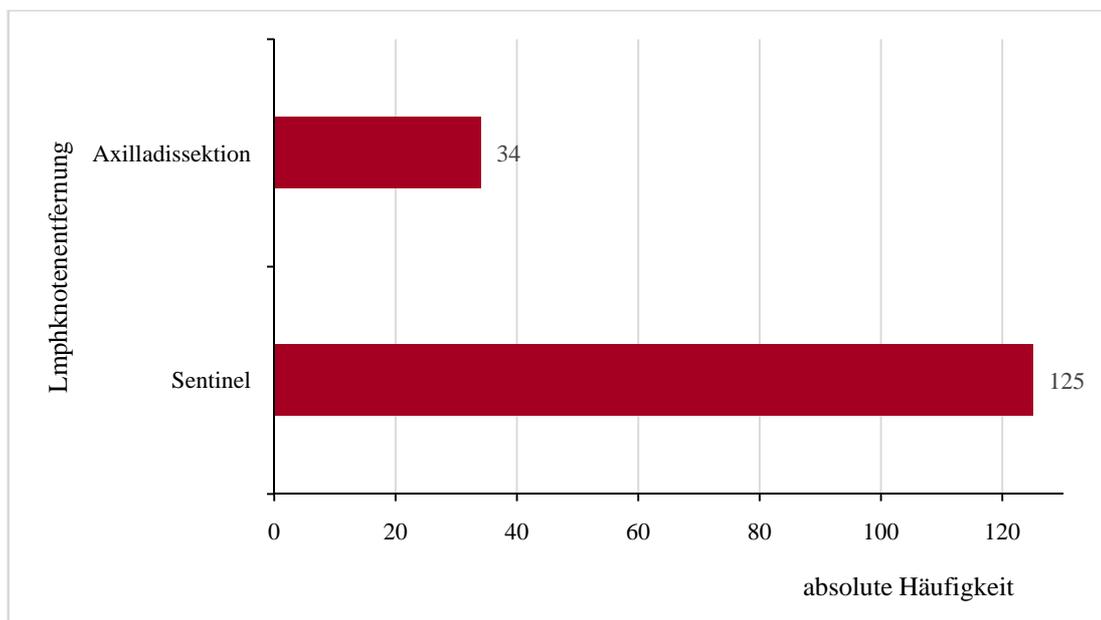


Abbildung 8: Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit als B5b klassifizierter Stanzbiopsie (n=159)

Die Abbildung 9 gibt den Lymphknotenbefall und pN-Wert der Patientinnen mit als B5b klassifizierter Stanzbiopsie wieder. In 75,5 % (120/159) waren keine Lymphknoten befallen.

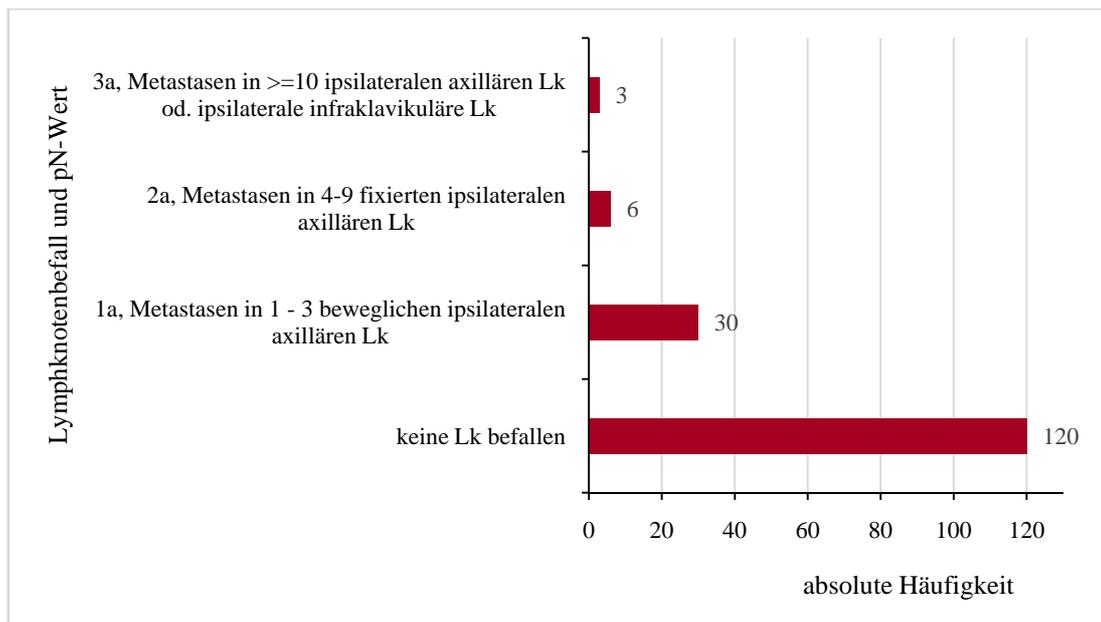


Abbildung 9: Lymphknotenbefall und pN-Wert der Patientinnen mit als B5b klassifizierter Stanzbiopsie (n=159)

3.7 Therapieempfehlungen

Die Abbildung 10 gibt die Therapieempfehlungen aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit der Patientinnen mit als B4 und B5 klassifizierten Stanzbiopsien wieder. Bei den 48 Patientinnen, bei welchen die präoperative Stanzbiopsie in der Screeningeinheit eine B3-Läsion ergab, wurde eine offene Biopsie im Screening empfohlen.

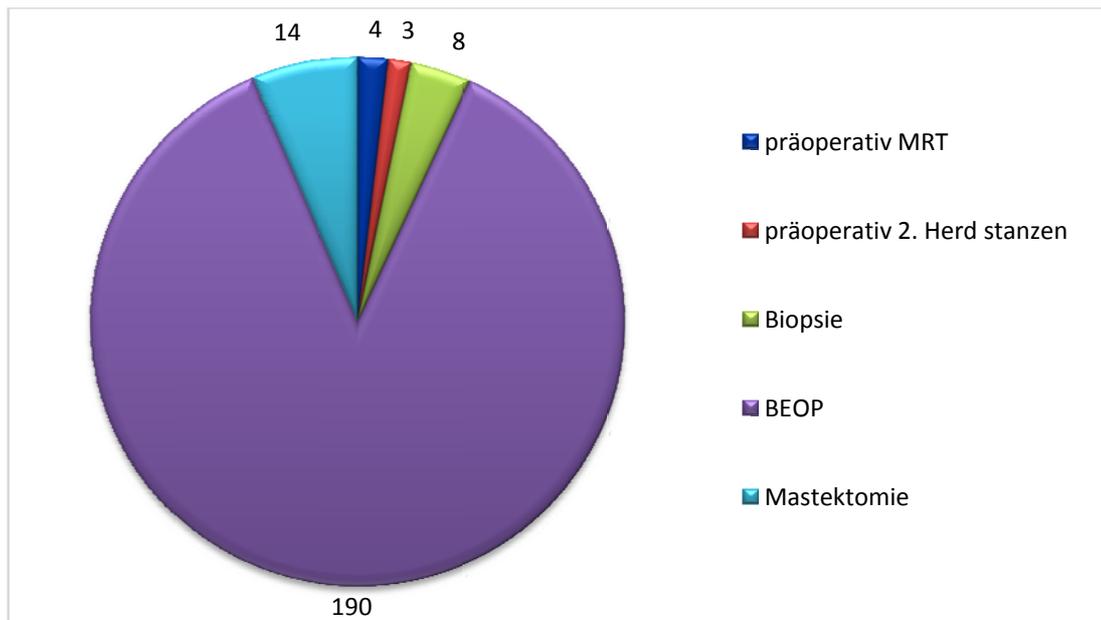


Abbildung 10: Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit der Patientinnen mit als B4 und B5 klassifizierten Stanzbiopsien (n=219)

3.8 Vergleich der empfohlenen Therapie mit der durchgeführten Therapie

Bei 4 von den 48 Patientinnen mit B3 Läsionen und der Empfehlung aus dem Screening zur offenen Biopsie ergab die postoperative Histologie ein Malignom, sodass anschließend eine zusätzliche brusterhaltende Operation notwendig wurde.

In 5 Fällen konnte in der Abklärung in der Screeningeinheit keine Stanzbiopsie durchgeführt werden und es wurde zunächst eine offene Biopsie durchgeführt. Von diesen 5 Fällen lag in 2 Fällen ein gutartiger Befund und in 3 Fällen ein invasives Karzinom vor. In diesen 3 Fällen bestand folglich ebenfalls die Notwendigkeit einer weiteren therapeutischen Operation (in 2 Fällen erfolgte eine brusterhaltende Operation, in einem Fall eine sekundäre Mastektomie).

Die weiteren Berechnungen beziehen sich nun ausschließlich auf die als B4 und B5 klassifizierten Stanzbiopsien, was 219 Fällen entspricht.

Bei 204 dieser 219 Patientinnen wurde direkt ein operatives Vorgehen empfohlen. In 15 Fällen (6,9 %) waren weitere diagnostische Maßnahmen indiziert, hier wurde in der Software Mammasoft „sonstiges“ eingetragen und somit keine operative Therapie, sondern zunächst eine weitere Abklärung empfohlen. Unter „sonstiges“ zählen präoperativ die Durchführung einer MRT-Untersuchung, einer Stanzbiopsie eines 2. Herdes oder eine erneute Biopsie. Letztendlich wurde bei allen dieser 15 Fälle eine brusterhaltende Operation durchgeführt.

Der Vergleich von in der präoperativen Konferenz empfohlener und letztendlich im Brustzentrum durchgeführter Therapie wird in Abbildung 11 und Tabelle 11 dargestellt. Eine Übereinstimmung konnte in 82,2 % (180/219) der Fälle verzeichnet werden, in 11,0 % (24/219) konnte eine Abweichung verzeichnet werden. Bei einem Kappa von 0,294 ergab sich hierbei nur insgesamt eine schwache Übereinstimmung. Der Test, ob $Kappa = 0$ ist (völlige Übereinstimmung), wurde mit einer Signifikanz von 0,000 abgelehnt (Landis und Koch 1977).

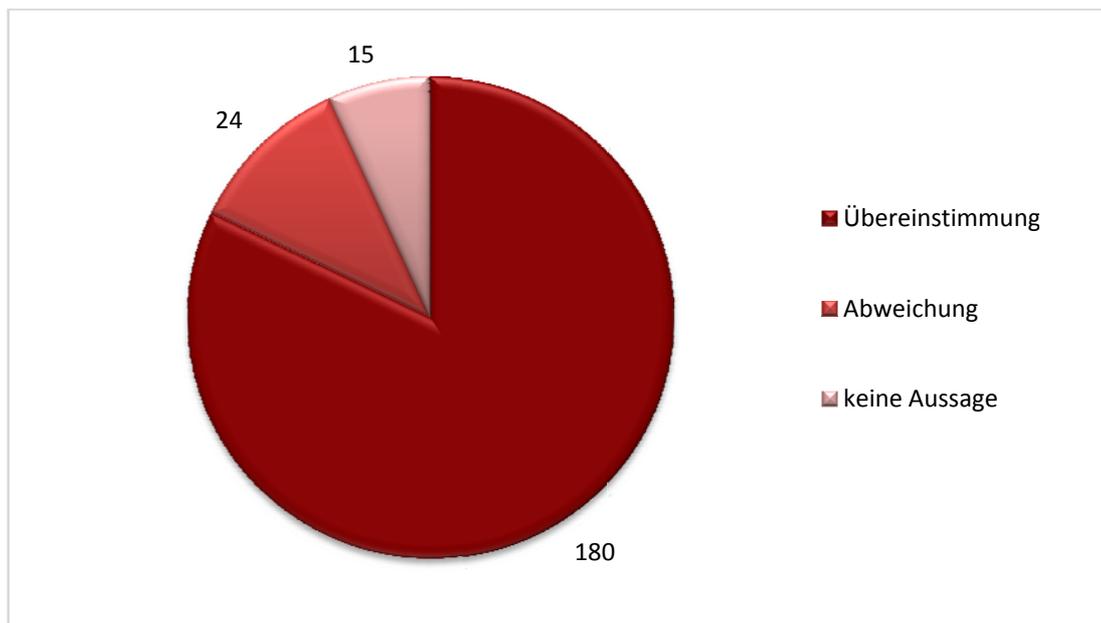


Abbildung 11: Vergleich der geplanten Therapie aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit der durchgeführten Therapie im Brustzentrum (n=219)

Tabelle 11: Vergleich der geplanten Therapie aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit der durchgeführten Therapie im Brustzentrum (n=219)

		Durchgeführte Therapie im Brustzentrum		
		BEOP	Mastektomie	Gesamt
Geplante Therapie aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit	Präoperativ MRT	4	0	4
	Präoperativ 2. Herd stanzen	3	0	3
	Biopsie	8	0	8
	BEOP	169	21	190
	Mastektomie	3	11	14
Gesamt		187	32	219

3.9 Zusatzuntersuchungen

Bezüglich der Zusatzuntersuchungen wurde geschaut wie häufig solche durchgeführt wurden. Zu den Zusatzuntersuchungen zählen wir eine zusätzliche Sonographie sowohl ipsi- als auch kontralateral, eine zusätzliche Mammographie sowohl ipsi- als auch kontralateral, eine zusätzliche Stanzbiopsie sowohl ipsi- als auch kontralateral und eine zusätzliche MRT. Ergeben haben sich die Zusatzuntersuchungen innerhalb der Gruppe „sonstiges“, in Vorbereitung oder bei der Markierung klinisch okkulten Läsionen oder nach einem Upgrade der Läsionen und der damit weiter gefassten Indikation bei anderen bisher nur kontrollpflichtigen Läsionen.

Die Häufigkeiten der jeweiligen Zusatzuntersuchungen sind in Tabelle 12 wiedergegeben. Die am häufigsten durchgeführte Zusatzuntersuchung war die MRT-Untersuchung, welche in unserem Patientenkollektiv 52mal durchgeführt wurde. Hierbei ist zu beachten, dass bei einer Patientin teils mehrere Zusatzuntersuchungen durchgeführt wurden, dementsprechend wurden bei 88 Patientinnen insgesamt 126 Zusatzuntersuchungen durchgeführt.

Durch die Screeningeinheit wurde unter „sonstiges“ bereits 4mal eine zusätzliche MRT, 3mal eine zusätzliche Stanze und in acht Fällen eine offene Biopsie vorgeschlagen. Bei diesen Patientinnen wurden zusätzlich insgesamt 3 ipsilaterale und 1 kontralaterale Sonographie, 5 ipsilaterale Mammographien, 7 ipsilaterale Stanzbiopsien und 6 MRT-Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 12: Durchgeführte Zusatzuntersuchungen im Brustzentrum (n=219)

Durchgeführte Zusatzuntersuchung	Übereinstimmung	Abweichung	Keine Aussage	Gesamt
Sonographie ipsilateral	9	4	3	16
Sonographie kontralateral	1	1	1	3
Mammographie ipsilateral	3	1	5	9
Mammographie kontralateral	1	0	0	1
Stanze ipsilateral	27	10	7	44
Stanze kontralateral	1	0	0	1
MRT	35	11	6	52
Gesamt	77	27	22	126

Betrachtet man detailliert den Einfluss der Zusatzuntersuchungen bei den Patientinnen, bei denen initial eine klare Therapieempfehlung abgegeben worden war, so ist es bei 76 Patientinnen mit durchgeführter/n Zusatzuntersuchung/en in 16 Fällen zu einer Therapieänderung gekommen (entsprechend 21,1 %). Hingegen resultierte in 8/128 Fällen (entsprechend 6,3 %), bei denen keine Zusatzuntersuchung durchgeführt wurde, eine Therapieänderung (siehe Tabelle 13). Bei 15 Patientinnen konnte keine Aussage getroffen werden, da initial keine Therapie, sondern „sonstiges“ empfohlen wurde.

Tabelle 13: Durchgeführte Zusatzuntersuchungen bei übereinstimmendem und abweichendem Therapievergleich (n=219)

		Therapievergleich			Gesamt
		Übereinstimmung	Abweichung	Keine Aussage	
Zusatzuntersuchung	Durchgeführt	60	16	12	88
	Nicht durchgeführt	120	8	3	131
Gesamt		180	24	15	219

Möchte man diese aufgeschlüsselten Zusatzuntersuchungen hinsichtlich des Therapievergleiches betrachten, so muss man das Verhältnis der Fallzahl zwischen Übereinstimmung (7,5fach) und Abweichung von 180 zu 24 berücksichtigen. Entsprechende Paare ergeben sich wie folgt:

- ipsilaterale Sonographie von 9 zu 4,
- kontralaterale Sonographie von 1 zu 1,
- ipsilaterale Mammographie von 3 zu 1,
- kontralaterale Mammographie von 1 zu 0,
- ipsilaterale Stanzbiopsie von 27 zu 10,
- kontralaterale Stanzbiopsie von 1 zu 0 und
- MRT von 35 zu 11.

Zusätzlich hatte eine Patientin in der Gruppe mit Übereinstimmung die vorgeschlagene MRT abgelehnt.

3.10 Größenangabe der detektierten Herde

3.10.1 Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit

Die Tabelle 14 und Abbildung 12 geben Auskunft über die Größenangabe des jeweils detektierten Herdes (invasiver und intraduktaler Anteil) aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit mit als B4-5 klassifizierten Stanzbiopsien. Im Median betrug die Größe 17,00 mm. Minimum und Maximum lagen bei 3 mm und 110 mm.

Tabelle 14: Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit in mm (n=219)

Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
20,74	17,00	14,594	3	110

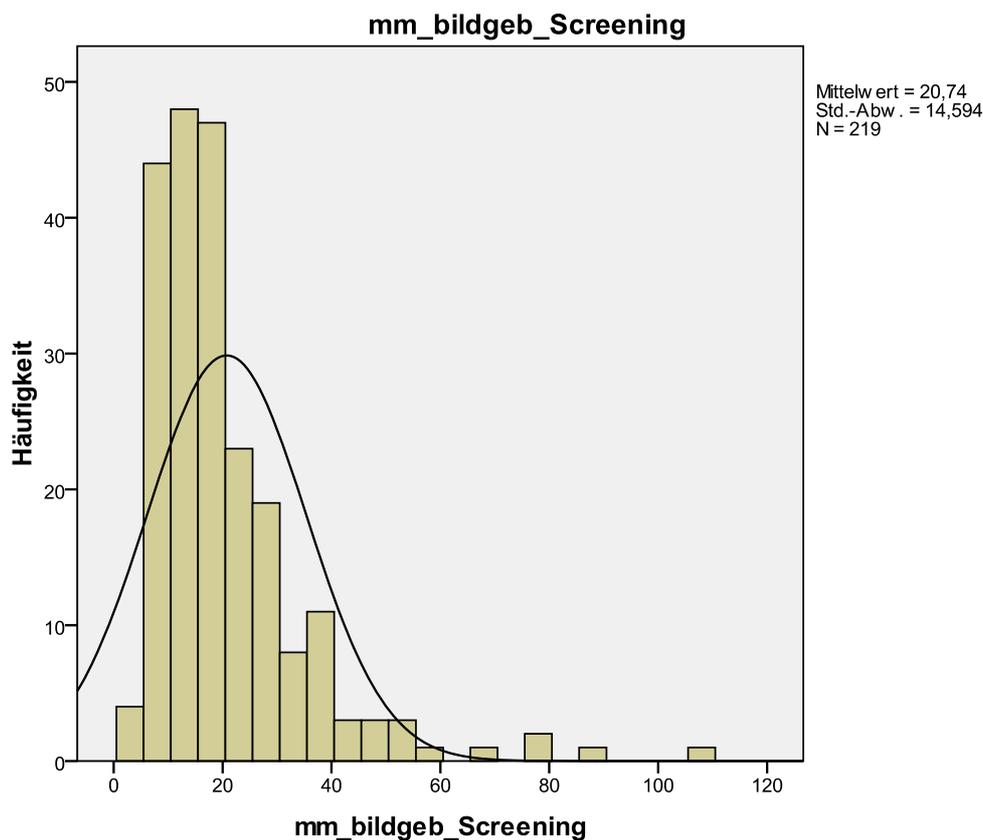


Abbildung 12: Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit in mm (n=219)

Die Größenangaben in mm wurden zusätzlich gruppiert analysiert. Wie in Abbildung 13 zu sehen betrug die Größe des jeweiligen Herdbefundes in 43,4 % (95/219) der Fälle 11-20 mm.

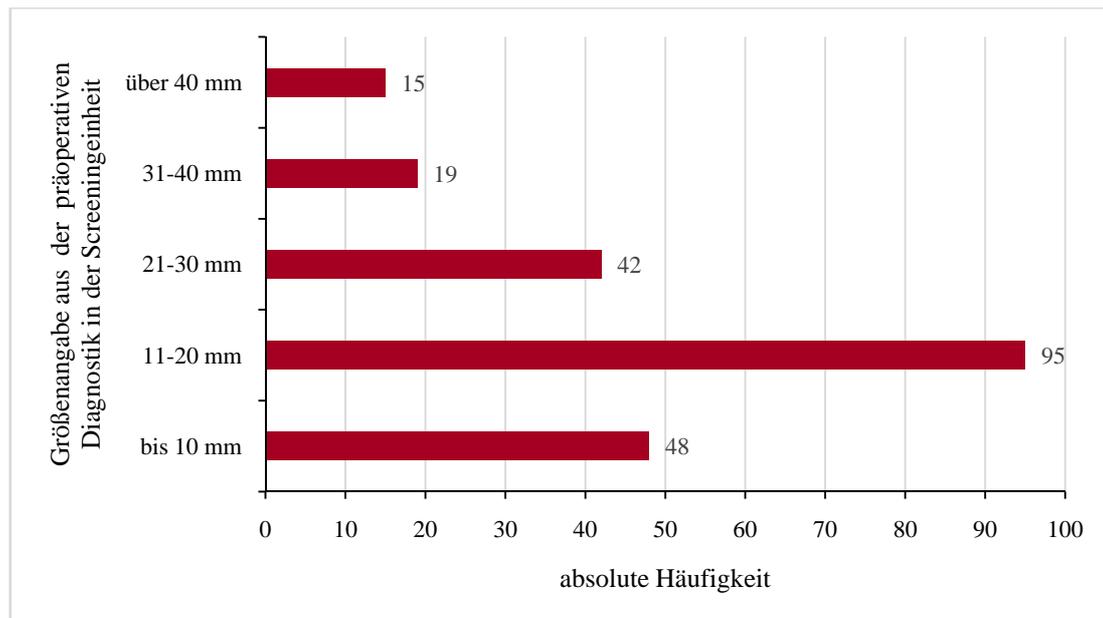


Abbildung 13: Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit in mm gruppiert (n=219)

3.10.2 Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund

In Tabelle 15 und Abbildung 14 sind die Größenangaben des jeweils detektierten Herdes aus dem postoperativen histologischen Befund von den Fällen mit B4-5 klassifizierter Stanzbiopsie wiedergegeben. Im Median betrug die Größe 16,00 mm. Minimum und Maximum lagen bei 2 mm und 105 mm. In 3 Fällen wurde im postoperativen histologischen Befund keine Größenangabe notiert, da der Herd bereits durch die Stanzbiopsie vollständig entfernt wurde.

Tabelle 15: Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund in mm (n=216)

Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
20,17	16,00	13,495	2	105

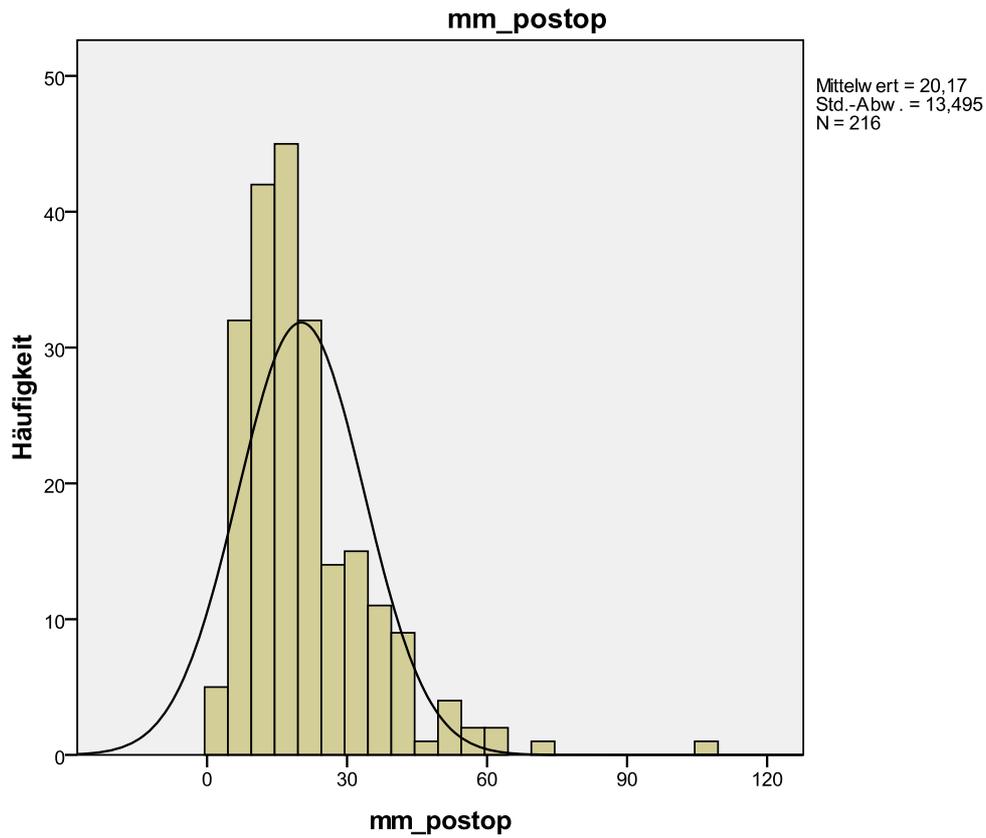


Abbildung 14: Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund in mm (n=216)

Identisch zur Auswertung der Größenangaben aus der präoperativen Diagnostik in der Screeningeinheit wurden auch hier die die Größenangaben in mm zusätzlich gruppiert analysiert. Wie in Abbildung 15 zu sehen betrug die Größe des jeweiligen Herdbefundes in 41,2 % (89/216) der Fälle 11-20 mm.

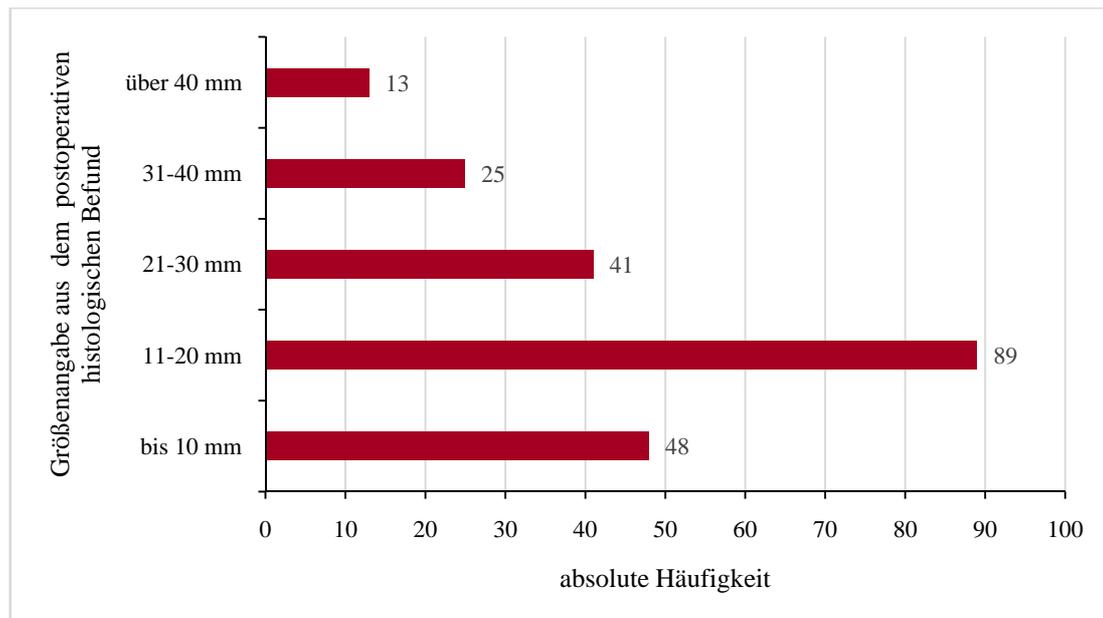


Abbildung 15: Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund in mm gruppiert (n=216)

3.10.3 Größendifferenz zwischen der Größenangabe aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund

Beim Vergleich der Größenangaben aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund zeigte sich, dass sich die Größenangaben in 72,2 % (156/216) der Fälle um weniger als 10 mm unterschieden. In 27,8 % (60/216) der Fälle unterschieden sich die Größenangaben aus dem Screening und dem postoperativen histologischen Befund um mehr als 10 mm (siehe Abbildung 16). Drei Fälle gingen nicht mit in die Berechnung ein, weil im postoperativen histologischen Befund aufgrund einer bereits durch die Stanzbiopsie erfolgten vollständigen Entfernung des Herdes keine Größe angegeben wurde.

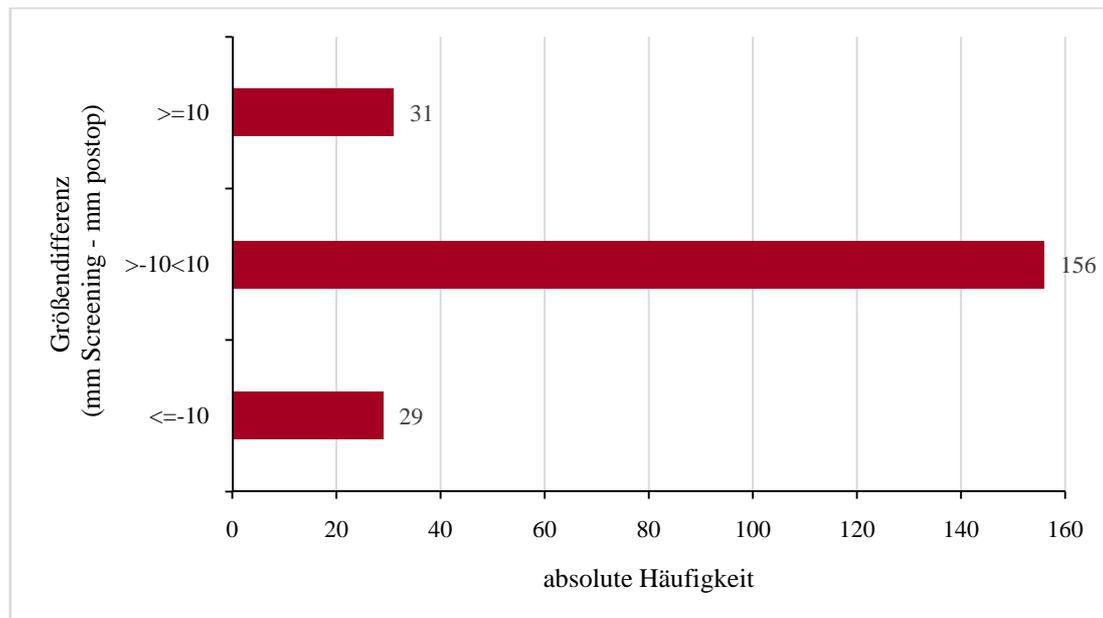


Abbildung 16: Differenz zwischen der Größenangabe aus der Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund (n=216)

Zur Veranschaulichung der Größenabweichung wurde zudem nach der prozentualen Größenabweichung geschaut (siehe Abbildung 17 und Tabelle 16). Der Mittelwert liegt hier bei -0,0874, was bedeutet, dass die Größenangabe aus dem postoperativen histologischen Befund um 8,74 % größer angegeben wurde als die Größenangabe aus der Diagnostik in der Screeningeinheit.

Tabelle 16: Prozentuale Größenabweichung aus der Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund (n=216)

Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
-0,0847	0,0000	0,58697	-2,89	0,85

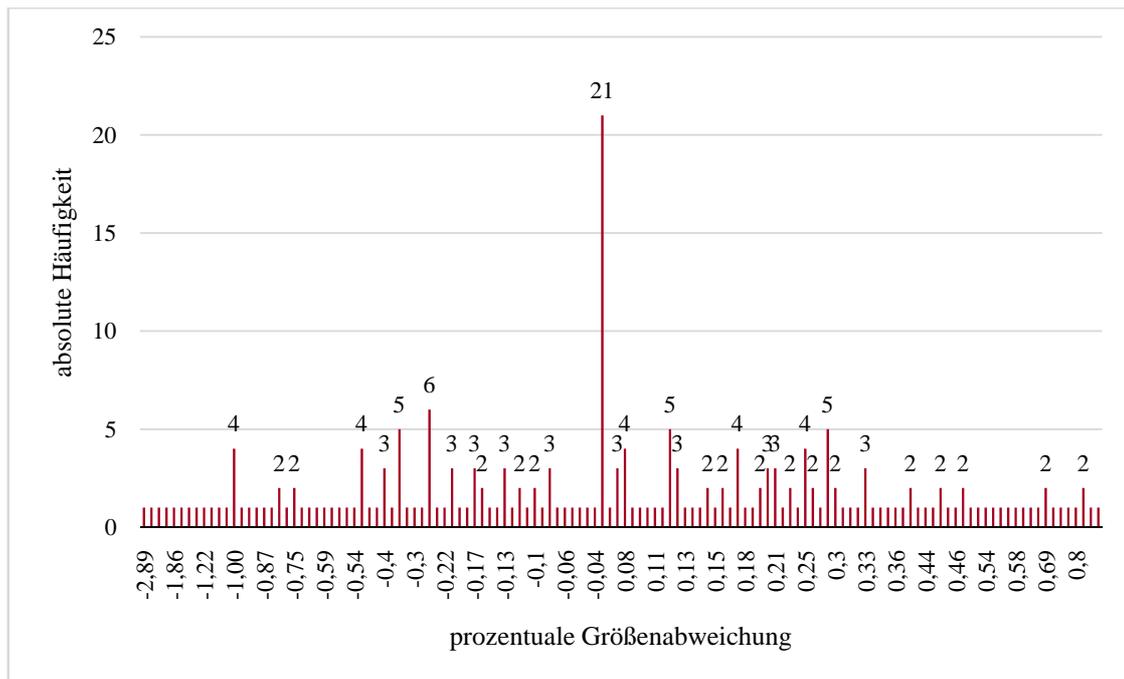


Abbildung 17: Prozentuale Größenabweichung von der Größenangabe aus der Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund (n=216)

4 Diskussion

Ziel unserer Arbeit war es, die Umsetzung der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit an einem zertifizierten Brustzentrum zu analysieren. Uns ist keine Auswertung darüber bekannt wie häufig die Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit an einem zertifizierten Brustzentrum umgesetzt wird. Unsere Studie kann demnach als Pilotstudie betrachtet werden.

Weiteres Ziel war es, mögliche Ursachen für eine Abweichung von der Therapieempfehlung zu analysieren. Das mögliche Ausmaß weiterer diagnostischer Maßnahmen vor der definitiven operativen Therapie außerhalb der Screeningeinheit sollte beleuchtet werden. Unsere Arbeit sollte die gegenwärtige Versorgungssituation der am Mammographiescreening teilnehmenden Patientinnen mit abklärungsbedürftigem Befund und weiterer Versorgung an einem zertifizierten Brustzentrum abbilden und einen Beitrag zur Optimierung der Versorgung in Zukunft leisten.

4.1 Diskussion der Methoden und Studienführung

Die in unserer retrospektiven Studie durchgeführte Untersuchung ermöglichte eine vollständige Erfassung aller Fälle des Beobachtungszeitraums, welche mit im Mammographiescreening abklärungsbedürftigen Herdbefunden aus der Screeningeinheit ans Brustzentrum der Charité gekommen waren. Durch das gewählte Studiendesign war eine repräsentative Beschreibung der histologischen Befunde, der Größenangaben, der Zusatzuntersuchungen und der Therapieempfehlungen aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit sowie der durchgeführten Therapien im Brustzentrum möglich. Die Daten wurden aus den Patientenakten sowie den digitalen Datenbanken „ODSeasy“ und „mammasoft“ entnommen, wodurch eine vollständige Datenerfassung möglich war.

Die Analyse einer recht großen Stichprobe mit 272 Patientinnen leistete einen Beitrag zur externen Validität unserer Studie.

Der quantitativ methodische Ansatz der Untersuchung gewährleistete eine bessere Objektivität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Bei qualitativ methodischen Ansätzen ist die Objektivität begrenzt. Bezüglich der Angaben zur Pathologie trat teilweise das Problem der Vergleichbarkeit auf. Wir unterschieden bei der Pathologie zwischen „eindeutige histologische Aussage“, „vereinbar mit“ und „verschiedene histologische Differentialdiagnosen“ aus den histologischen

Befunden. Hier war dementsprechend eine Zuordnung durch uns notwendig, durch welche die Objektivität eingeschränkt sein kann und eine Verzerrung möglich ist.

4.2 Diskussion der Patientencharakteristika

Das mediane Erkrankungsalter der in unsere Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen betrug 63 Jahre. Das gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen gab in der Schriftenreihe des GKR 1/2001 ein medianes Erkrankungsalter von 61,3 Jahren ohne DCO-Fälle an (Stabenow und Eisinger 2001). Vergleichend kann man feststellen, dass sich das mediane Erkrankungsalter aus beiden Untersuchungen ähnelt. Allerdings ist zu beachten, dass die in unserer Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen allesamt aus dem Screeningprogramm stammen und somit in einem Alter von 50-69 Jahren waren. Eine Ausnahme liegt bei einer Patientin vor, welche im Alter von 70 Jahren zur weiteren Abklärung ins Brustzentrum der Charité gekommen war. Dies ergibt sich daraus, dass diese Patientin im Alter von 69 Jahren in der Screeningeinheit am Mammographiescreening teilnahm und zeitversetzt im Alter von zu diesem Zeitpunkt 70 Jahren ans Brustzentrum gekommen war. Bei den Daten des gemeinsamen Krebsregisters wurden in die Analyse Patientinnen jeden Alters eingeschlossen, weshalb ein Vergleich der Altersraten nur begrenzt möglich ist. Die meisten Fälle traten laut der Daten des gemeinsamen Krebsregisters in deren Auswertung im Alter von 55-59 Jahren der Frauen auf. Dies ist wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass das mediane Alter nahezu vergleichbar zu unserer Auswertung ist.

Ein invasives Karzinom NST (zuvor invasiv duktales Karzinom) im histologischen Befund aus der präoperativen Stanzbiopsie lag in 41,5 % (113/272) vor. Im postoperativen histologischen Befund lag ein invasives Karzinom NST (zuvor invasiv duktales Karzinom) in 50 % (136/272) der Fälle vor. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen aus der Analyse des gemeinsamen Krebsregisters, so fällt auf, dass unsere Rate an invasiven Karzinomen NST (invasiv duktales Karzinome) geringer ist (69,7 % invasive Karzinome NST (zuvor invasiv duktales Karzinome) im GKR angegeben). In 12,9 % (35/272) bzw. 11 % (30/272) lag ein invasiv lobuläres Karzinom im histologischen Befund aus der präoperativen Stanzbiopsie bzw. im postoperativen histologischen Befund in unserer Untersuchung vor. Vom gemeinsamen Krebsregister wird ein Anteil von 11,6 % für invasiv lobuläre Karzinome angegeben, was in etwa mit den Häufigkeiten aus unserer Analyse vergleichbar ist. Der Anteil für DCIS beträgt in unserer Auswertung 19,9 % (54/272) aus der präoperativen Stanzbiopsie und 16,9 % (46/272) aus dem postoperativen histologischen

Befund. Für LCIS beträgt der Anteil in unserer Auswertung 0,7 % (2/272) aus dem präoperativen histologischen Befund der Stanzbiopsie und 0,4 % (1/272) aus dem postoperativen histologischen Befund. Somit lagen in unserer Auswertung nicht-invasive Karzinome in 19,5 % (histologischer Befund der präoperativen Stanzbiopsie) bzw. 16,2 % (postoperativer histologischer Befund) vor. Vom gemeinsamen Krebsregister wird der Anteil nicht-invasiver Karzinome mit 5,8 % angegeben, was deutlich geringer ist als die Ergebnisse unserer Auswertung. Ein Grund hierfür könnte die seit Einführung des Mammographiescreenings zunehmende Entdeckung präinvasiver Karzinome sein. In den letzten Jahren ist eine deutlich erhöhte Inzidenz früher, gutartiger oder präinvasiver Veränderungen der Mamma zu verzeichnen (Malek & Kääh-Sanyal 2014). Die Ergebnisse des gemeinsamen Krebsregisters stammen aus den Jahren 1997-1999 und somit aus der Zeit vor der Einführung des Mammographiescreeningprogramms, wohingegen unsere Ergebnisse aus den Jahren 2007-2009 und damit aus der Zeit nach der Einführung des Mammographiescreeningprogramms stammen. Zudem ist zu beachten, dass unsere Analyse sich ausschließlich auf Patientinnen aus dem Mammographiescreeningprogramm und damit auf Patientinnen im Alter von 50 bis 69 Jahren bezieht.

Insgesamt traten in unserer Untersuchung beidseitige Herde in 9/272 Fällen, entsprechend 3,3 % der Fälle, auf. Vom gemeinsamen Krebsregister wird für den Zeitraum von 1997-1999 angegeben, dass in 1,0 % beidseitige Herde auftraten, jedoch sollten epidemiologische Aussagen hierzu nicht abgeleitet werden, da die Richtlinien zur Kodierung Veränderungen unterlagen (Stabenow und Eisinger 2001). Nichol et al. (2011) berichten von 0,2-3,2 % beidseitigen Karzinomen von allen neu diagnostizierten Mammakarzinomen. Verkooijen et al. (2007) berichten von 2,0 % synchronen beidseitigen Tumoren und 2,8 % metachronen beidseitigen Tumoren. Diese Angaben stimmen etwa mit den Werten aus unserer Untersuchung überein. Auch hier muss wieder beachtet werden, dass sich unsere Untersuchung ausschließlich auf die am Screeningprogramm teilnehmenden Frauen und damit auf die Altersgruppe von 50 bis 69 Jahren bezieht. In unserer Untersuchung lagen zudem auch benigne Tumore vor. Tulusan et al. (1985) geben an, dass jede 5. Frau ein simultanes Karzinom in der anderen Brust hat (7,7 % invasive Karzinome und 13,1 % Carcinoma in situ) und berichten damit von höheren Raten, wobei zu beachten ist, dass in früheren Jahren die Karzinome häufig zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt diagnostiziert wurden.

Neri et al. (2015) berichten von einem Vorkommen von multifokalen Karzinomen in 11,3 % und von multizentrischen Karzinomen in 5,2 % der Fälle. In die Studie eingeschlossen waren 1.158 Patientinnen, welche im Stadium I-III operiert wurden. Kanumuri et al. (2015) berichten von

11,3 % multifokalen Karzinomen und 6,4 % multizentrischen Karzinomen der 1.495 mit invasivem Karzinom eingeschlossenen Patientinnen. Unsere Ergebnisse zeigen das Vorkommen von multifokalen Karzinomen in 10,3 % und von multizentrischen Karzinomen in 1,5 % aller in unsere Studie eingeschlossenen Patientinnen. Somit lagen in unserer Untersuchung prozentual gesehen etwas weniger multifokale und multizentrische Karzinome vor als in den Untersuchungen von Neri et al. (2015) und Kanumuri et al. (2015). Jedoch muss berücksichtigt werden, dass in unsere Studie auch Patientinnen mit benignem Tumor und Carcinoma in situ eingeschlossen wurden.

4.3 Lymphknotenentfernung bei Patientinnen mit nicht-invasivem Mammakarzinom

In der interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2012) wird empfohlen, dass eine Sentinel-Node-Biopsie bei präinvasiven Neoplasien dann durchgeführt werden soll, wenn eine sekundäre Sentinel-Node-Biopsie aus technischen Gründen nicht möglich ist. Zudem wird hier erwähnt, dass eine Axilladisektion beim DCIS nicht durchgeführt werden soll.

Eine Sentinelexzision erfolgte in unserer Untersuchung bei Patientinnen mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie in 63,8 % (30/47), eine Axilladisektion in 8,5 % (4/47). Von diesen 34 Fällen mit entnommenen Lymphknoten bei als B5a klassifizierter Stanzbiopsie lagen Metastasen in 1-3 beweglichen ipsilateralen Lymphknoten in 1,5 % (5/34) vor.

Die Ergebnisse von Ponti et al. (2014) zeigen, dass in ihrer Untersuchung von im Screening entdeckten DCIS aus 15 Screeningprogrammen aus 12 Ländern bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren von 2004-2008 in 6,4-59 % der Fälle eine Sentinelexzision und in 0,8-49 % der Fälle eine Axilladisektion erfolgte. Hiervon waren in 0-8,1 % dieser Fälle Lymphknoten befallen. Die Daten aus der Analyse von van Roozendaal et al. (2016) von Patientinnen mit diagnostizierten DCIS in der Stanzbiopsie und klinisch negativen Lymphknoten aus dem Zeitraum 2004-2013 zeigen, dass hier eine Sentinelexzision in 51,8 % der Fälle erfolgte. In 3,0 % dieser Fälle lagen Mikrometastasen vor, in 2,5 % dieser Fälle Metastasen in 1-3 beweglichen ipsilateralen Lymphknoten.

Zu beachten ist, dass in die von uns eingeschlossenen Fälle mit als B5a klassifizierter Stanzbiopsie die histologischen Befunde LCIS und DCIS einfließen. Die Arbeiten von Ponti et al. (2014) und van Roozendaal et al. (2016) werteten nur die Fälle mit DCIS in der Stanzbiopsie aus. Allerdings haben in unserer Untersuchung die histologischen Befunde eines LCIS mit 2

Fällen der 47 Fälle einen eher geringen Anteil. Im Vergleich mit den Ergebnissen von Ponti et al. (2014) und van Roozendaal et al. (2016) wurden in unserer Untersuchung prozentual etwas häufiger Lymphknoten entnommen. Lymphknotenmetastasen lagen im Vergleich in unserer Untersuchung prozentual gesehen etwas seltener vor. Zu beachten ist zudem, dass die Anzahl der in die Untersuchungen eingeschlossenen Frauen in den Studien von Ponti et al. (2014) mit über 5.000 diagnostizierten DCIS und van Roozendaal et al. (2016) mit 910 eingeschlossenen Patientinnen mit DCIS in der Stanzbiopsie deutlich höher lag als in unserer Untersuchung mit 272 eingeschlossenen Patientinnen insgesamt.

4.4 Diskussion der Umsetzung der Therapieempfehlungen aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit

Unsere Auswertung ergab eine Abweichung von der in der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit empfohlenen Therapie in 11,0 % (24/219) der Fälle mit B4-5 klassifizierter Stanzbiopsie. In 21 der 190 dokumentierten Empfehlungen zur brusterhaltenden Therapie wurde letztendlich eine Mastektomie durchgeführt. Auf der anderen Seite erfolgte in 3 der 14 Fälle mit der Empfehlung zur Mastektomie eine brusterhaltende Therapie. Die Gründe für solche Abweichungen können auf einer Ablehnung der empfohlenen Therapie durch die Patientin, durch Kontraindikationen aufgrund von Multifokalität oder -zentrität oder einer im Screening zu großen oder zu kleinen Größenangebe des Herdes beruhen. Uns ist keine Auswertung über die prozentuale Umsetzung der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit an einem zertifizierten Brustzentrum bekannt, weshalb wir dies nicht vergleichend kommentieren können.

4.4.1 Problematik der B-Läsionen

Die Diagnostik ist nach den bisherigen Vereinbarungen mit der histologischen Bestätigung einer B3-5 Läsion der Stanzbiopsie im Rahmen des Mammographiescreenings beendet. In einem zertifizierten Brustzentrum erfolgt dann idealerweise die weitere definitive Therapie nach onkologischen Leitlinien. Wie unter anderem in dem Artikel von Lux et al. (2013) gezeigt sind die Behandlungsoptionen und Charakteristika zur Therapieentscheidung immer vielfältiger und zunehmend individualisierter.

In den von uns durchgeführten Auswertungen zeigte sich, dass sich unter den 48 als B3 klassifizierten Stanzbiopsien in dem endgültigen histologischen Befund des Exzidates in vier

Fällen ein maligner Befund (drei nicht-invasive Karzinome und ein invasives Karzinom) herausstellte, was einem Anteil von 8,3 % entspricht. Beispielsweise variiert je nach dem Prozentsatz der ADH, einem möglichen histologischen Ergebnis nach Stanzbiopsie, welches einer B3-Läsion entspricht, dann bei der offenen Biopsie oder Exzision der B3-Veränderungen der Anteil maligner Befunde, die eine weitere onkologische Operation notwendig machen. Zwischen einer ADH und eines DCIS Low Grade existiert nur ein quantitativer Unterschied. Solche Fälle können Grund für mehrfache Operationen und eine Abweichung zwischen Empfehlung und endgültiger Therapie sein.

Die Arbeitsgruppe Weigel et al. (2011) berichtet von einer B3-Rate von 15,1 %. Dies entspricht in etwa dem Ergebnis unserer Auswertung mit einer B3-Rate von 17,6 % (wenn man nur die Fälle, bei denen eine Stanzbiopsie entnommen wurde einbezieht, handelt es sich um 18,0 %). Die B4-Läsionsrate lag in der Arbeitsgruppe von Weigel et al. (2011) bei 0,4 % und die B5-Läsionsrate bei 36,3 %. Bei den B3-Läsionen, bei denen schließlich die empfohlene chirurgische Exzision (91/109) durchgeführt wurde, ergaben sich 25 maligne Befunde. Dies entspricht einem positiven prädiktiven Wert (PPV) von 0,28 für einen malignen Befund. Hier wurden zum Zeitpunkt der Auswertung bei 91 der 109 Läsionen (83 %) von 91 Frauen mit der Empfehlung zur chirurgischen Exzision diese bereits durchgeführt. 14 Frauen lehnten eine Operation ab und bei 4 Frauen ergab sich eine zeitliche Verzögerung der Operation zum Zeitpunkt der Auswertung. Die Untersuchungen der Arbeitsgruppe beziehen sich auf eine Teilnehmerinnenzahl von 37.178 im deutschen Mammographiescreening, wobei bei 979 dieser Teilnehmerinnen eine minimalinvasive Abklärung erfolgte. Der in unseren Untersuchungen ermittelte Anteil von 8,3 % an als B3 klassifizierten Stanzbiopsien, bei welchen sich letztlich ein maligner Befund herausstellte, entspricht etwa einem Drittel der von der Arbeitsgruppe berichteten Zahl.

Aus der Screening-Einheit Hannover/Schaumburg wurde für die Jahre 2006-2009 von 12,5 % B3-Läsionen (n=250) berichtet. Von diesen erfolgte in 66,5 % (n=183) die offene Biopsie. Die Autoren rechneten in einer Hochrechnung mit einer Malignitätsrate von 16 % für alle B3-Läsionen, obwohl bei 33,5 % nur eine bildgebende Kontrolle durchgeführt wurde (Rathmann et al. 2010). Dies entspräche etwa dem Doppelten der bei uns nachgewiesenen Raten.

In den Fallkonferenzen, an denen wir teilgenommen haben, wurden auch in Anbetracht einer möglichen Überdiagnostik (quartäre Prävention) fast alle B3-Läsionen einer offenen Biopsie zugeführt. Allerdings können wir einen Prozentsatz eines Malignoms nicht angeben, da eine Screeningeinheit mit mehreren Brustzentren kooperiert und uns folglich nicht alle Daten verfügbar sind und somit nicht angegeben werden können.

Der Anteil an B3-Läsionen nahm in den letzten Jahren zu. Rakha et al. (2011) zeigten in ihrer Studie aus Nottingham, dass es zu einer Zunahme der B3-Läsionen von 3,1 % auf 4,5 % von 1998-2000 zu 2007-2008 kam. Der positive prädiktive Wert nahm gleichzeitig von 3,1 % auf 4,5 % zu. Für B4-Läsionen konnten hier derartige signifikante Veränderungen nicht gezeigt werden. Aulmann beschreibt einen Anteil der B3-Läsionen zwischen 5 und 10 % aller Stanzbiopsien in den meisten Serien.

Unsere Auswertung ist die Sicht einer operierenden Einrichtung, welche keinen Einfluss darauf hat, ob alle oder ein bestimmter repräsentativer Prozentsatz der B3-Läsionen aus den Screeningeinheiten eingewiesen wurden. Außerdem ist unbekannt, in welchem Prozentsatz bei den einweisenden Screeningeinheiten dieser Auswertung bei B3-Läsionen eine offene Biopsie empfohlen wurde. Aus diesem Grund wird so ausführlich auf die B3-Läsionen eingegangen.

4.4.2 Upgrade von der Stanzbiopsie zur definitiven Histologie

Diese untersuchungstechnisch bedingte diagnostische Unsicherheit bei B3-Läsionen aufgrund der nicht immer repräsentativen Biopsie galt im geminderten Maße auch für das DCIS und führte so in einigen Fällen zum Upgrade hinsichtlich des Gradings.

Unsere Ergebnisse zeigte eine Upgraderate von 6,3 % zu DCIS und 2,1 % zu einem Karzinom. Diese Ergebnisse entsprechen tendenziell den Erfahrungen zur eingeschränkten diagnostischen Genauigkeit von unterschiedlichen Biopsieverfahren (Kettritz et al. 2004, Won et al. 1999, Jackman et al. 2001).

Kettritz et al. (2004) berichteten von einer Upgraderate von 24 % einer ADH auf ein DCIS in ihrer Studie, in welche 2.874 Patientinnen eingeschlossen wurden. Die Upgraderate von DCIS zu einem Karzinom in einer Vakuumbiopsie betrug 12 %. Im Vergleich hierzu fiel die Upgraderate bei der von uns vorliegenden Gruppe der Patienten deutlich kleiner aus. Dies würde für eine exaktere Biopsietechnik sprechen. Allerdings muss man hier bedenken, dass dies aufgrund der unvollständigen Datenlage (s. o.) nicht eins zu eins verglichen werden kann.

4.4.3 Größenabweichung und mehrzeitige Operationen

In der klinischen Praxis gibt es immer wieder Differenzen zwischen der Größenangabe aus der präoperativen bildgebenden Diagnostik und der aus dem postoperativen histologischen Befund. Durch eine zu kleine präoperative bildgebende Größenangabe kann es sein, dass sekundär nach zunächst primär erfolgter brusterhaltender Operation eine Mastektomie erzwungen wird. Bei einer zu großen präoperativ in der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit angegebenen

Größe kann hier eine Mastektomie empfohlen werden, durch weitere Diagnostik im Brustzentrum und hier kleinere Größenangabe und auch postoperativ kleinere Größe jedoch eine brusterhaltende Operation möglich sein.

In der Screeningeinheit erfolgt regelhaft eine Mammographieaufnahme und bei Patientinnen mit unklarem Mammographiebefund auch eine Sonographieuntersuchung. Die Größenangabe wird dementsprechend anhand des mammographischen Befundes und teils des sonographischen Befundes angegeben. Dass die Größenbeurteilung in der Mammographie, besonders bei hoher Brustdrüsendichte, eingeschränkt ist haben verschiedene Vergleichsstudien gezeigt (Fasching et al. 2006, Mann et al. 2008). In der mammographischen Aufnahme bei DCIS stellen die Mikroverkalkungen das diagnostische Leitsymptom dar. Beim high-grade DCIS sieht man amorphe Verkalkungen, während man beim low-grade DCIS eher lineare oder granuläre Verkalkungen sieht. Schwierigkeiten bezüglich der Therapieempfehlung beim DCIS ergeben sich auch dadurch, dass man keine Rückschlüsse zur wirklichen Tumorgöße aus der Größe des Verkalkungsareals in der Mammographie ziehen kann (Winzer et al. 2002).

Die Größenangaben aus der Mamma-Sonographie sind unabhängig von der Brustdrüsendichte und bei hoher Brustdrüsendichte genauer als die aus der Mammographie wie unter anderem in der Studie von Fasching et al. (2006) gezeigt. Mann et al. (2008) zeigten in ihrer Studie an Mammographie- und MRT-Aufnahmen von 67 Patientinnen mit invasiv lobulären Karzinomen, dass die Größenangaben aus den MRT-Untersuchungen besser mit denen aus den pathologischen postoperativen Befunden korrelierten. Kuhl und Braun (2008) beschreiben in ihrem Artikel, dass in diversen Studien gezeigt werden konnte, dass die MRT-Untersuchung der Mammographie und auch dem kombinierten Einsatz von Mammographie und Sonographie bei der Beurteilung der lokalen Ausdehnung eines Mammakarzinoms überlegen ist (Bluemke et al. 2004, Liberman et al. 2003, Bedrosian et al. 2003, Quan et al. 2003, Kneeshaw 2002, Weinstein et al. 2001, Munot et al. 2002, Ikeda et al. 2004, Hwang et al. 2003, Lampe et al. 2002, Boetes et al. 1995, Rieber et al. 1997, Tillman et al. 2002, Schelfout et al. 2004, Morakkabati et al. 2000, Liberman et al. 2003, Lehman et al. 2007, Fischer et al. 2004, Solin et al. 2008, Van Goethem et al. 2007, Van Goethem et al. 2004, Braun et al. 2008).

Auch aus Studien zur Präparateradiographie weiß man, dass die Ausdehnung schwierig beurteilbar ist. Dies gilt in besonderem Maße für Läsionen, die nur ein eingeschränkt sichtbares bildgebendes Korrelat besitzen, bei welchem die Beurteilbarkeit des freien Randes eingeschränkt ist (Schmachtenberg et al. 2012). Schmachtenberg et al. (2012) zeigten in ihrer Studie an 266 2-Ebenen-Präparateradiographien, dass ein freier Rand in der Präparateradiographie histologisch betroffene Ränder nicht ausschließt.

Zusätzlich sind diese Größenabweichungen der Hauptgrund für Nachresektionen und damit mehrzeitige Operationen. In unserer Arbeit erfolgten Nachresektionen in 7,7 % der Fälle und nach primär erfolgter brusterhaltender Operation erfolgten in 2,9 % der Fälle sekundäre Mastektomien. Der weitere Anteil ergab sich aus Sentinel-Lymph-Node-Biopsien nach einem Upgrade hinsichtlich des Grading oder eines im intraoperativen Schnellschnitt nicht erkannten positiven Sentinel-Lymph-Node, der eine Axilladisektion nach sich zog. In unserer Untersuchung wurde nicht weiter auf Abweichungen bezüglich des Lymphknotenstatus eingegangen. Im Screeningprogramm wird keine Aussage zum Lymphknotenstatus gemacht, somit stammen die pN-Werte unserer Analyse aus dem postoperativen histologischen Befund.

Wie bereits oben erwähnt können weitere onkologische Operationen auch daraus resultieren, dass bei einer ADH in der präoperativen Stanzbiopsie dann bei der offenen Biopsie oder Exzision der Anteil maligner Befunde überwiegt.

4.5 Diagnoseergänzung durch zusätzliche Diagnostik

Vorgesehen ist in der Regel im Rahmen des Screeningprogramms lediglich eine Mammographieaufnahme. Eine klinische Untersuchung der Frau oder eine ergänzende Mammographie ist zunächst nicht vorgesehen. Auch eine sonographische Untersuchung ist nicht regelhaft vorgesehen, in einigen Fällen erfolgt eine solche jedoch zusätzlich in der Screeningeinheit. Die weiteren diagnostischen Maßnahmen erfolgen erst in den jeweiligen Brustzentren. Der Grund hierfür liegt in der Organisation des Mammographiescreenings und ist deshalb nicht Aufgabe einer medizinischen Abhandlung (Kamps 2009).

Für die Festlegung der genauen Therapie der Patientinnen ist ein möglichst exaktes lokales Staging von höchster Bedeutung (Kuhl & Braun 2008). Durch weitere Zusatzuntersuchungen ist ein diagnostischer Zugewinn möglich und es kann zu einer Änderung der in der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit empfohlenen Therapie kommen. Nicht in jedem Fall führen die Zusatzuntersuchungen der nicht trennscharfen diagnostischen Möglichkeiten bei den bildgebenden Untersuchungen der Mamma jedoch zu Veränderungen der Operationsindikation. Für die Frauen bedeuten diese allerdings eine weitere subjektive Belastung. Eine Abwägung der subjektiven Kosten der Patientinnen gegenüber dem diagnostischen Zugewinn zusätzlicher Untersuchungsschritte sollte bei jeder Indikationsstellung erfolgen.

Entscheidend ist die Aussage, in welchem Maße zusätzliche diagnostische Maßnahmen zu weiteren suspekten Läsionen führen und in wie weit diese Diagnoseergänzung dann zu veränderten Therapieoptionen führt. Unsere Untersuchung deutet das nur für den operativen

Bereich an, daraus resultierende Veränderungen in der systemischen Therapie wurden nicht erfasst. In einer Langzeitanalyse müsste geprüft werden, ob ein Mehr an Diagnostik zu einer Lebensverlängerung führt.

Unsere Auswertung zeigt, dass im Brustzentrum bei 40,2 % der Patientinnen mit im Screening als B4-5 klassifizierter Stanzbiopsie (88/219) zusätzliche diagnostische Untersuchungen erfolgten. Uns ist keine Auswertung darüber bekannt, wie oft eine zusätzliche präoperative Diagnostik im Brustzentrum nach abgeschlossener Abklärung in der Screeningeinheit erfolgt, weshalb wir dies nicht vergleichend kommentieren können. Zudem konnten wir zeigen, dass es bei den Patientinnen, bei denen initial eine klare Therapieempfehlung abgegeben wurde, in 21,1 % der Fälle (16/76) mit durchgeführten Zusatzuntersuchungen zu einer Therapieänderung kam. Hingegen resultierte nur bei 6,3 % der Fälle (8/128), bei denen keine Zusatzuntersuchung durchgeführt wurde, eine Therapieänderung. Dies deutet auf einen diagnostischen Zugewinn hin. Auch konnten wir zeigen, dass durch zusätzliche Diagnostik im Brustzentrum beidseitig Herde vorlagen, welche in der Screeningeinheit nicht entdeckt wurden. Winzer et al. (2002) konnten in Ihrer Arbeit bereits zeigen, dass mithilfe einer exakten präoperativen Diagnostik mehr multilokuläre Herde diagnostiziert werden und damit weniger Indikationen zur brusterhaltenen Therapie gestellt werden.

Bei hoher Brustdichte ist die mammographische Treffsicherheit reduziert. In der S3-Leitlinie zur Früherkennung des Mammakarzinoms von 2008 ist die mammographische Dichte (ACR 3-4) als hoher Risikofaktor aufgeführt. Boyd et al. (2007) zeigten in ihrer Untersuchung, dass das Mammakarzinomrisiko bei Frauen mit dichtem Brustgewebe um den Faktor 4-5 erhöht ist. In der kurativen Situation bei einem unklaren Mammographiebefund wird in den S3-Leitlinien die Sonographie als Methode der ersten Wahl empfohlen. Bei Frauen mit einer hohen Brustdrüsendichte (ACR-Dichteindex von 3-4) wird hier von vornherein die Sonographie als ergänzende Methode empfohlen. Allerdings wird in Deutschland die Brustdichte nicht regelhaft beurteilt. Somit wird in Deutschland diesen Empfehlungen zur ergänzenden Sonographie nur lückenhaft nachgegangen. Im Vergleich hierzu gibt es in mehreren Staaten in den USA die gesetzliche Anordnung zur Beurteilung der Brustdichte bei der Mammographie und bei hoher Brustdichte müssen Konsequenzen bezüglich einer zusätzlichen sonographischen Untersuchung ergriffen werden (Madjar 2011).

Dass die Karzinomentdeckungsrate durch zusätzliche sonographische Untersuchung der Brust verbessert werden kann, haben bereits zahlreiche Studien gezeigt (Madjar 2002, Corsetti et al. 2011, Nothacker et al. 2009). Sie kann bei klinisch und mammographisch unauffälligen Patientinnen um 40-50 % verbessert werden (Madjar 2011). Die Karzinomentdeckungsrate

konnten in einer Studie durch eine zusätzliche sonographische Untersuchung von 7,6/1000 auf 11,8/1000 Frauen erhöht werden (Berg et al. 2008).

Berg et al. (2012) zeigten in ihrer Studie, dass von 111 Karzinomen (hiervon 89 invasive Karzinome) 59 (53 %) in der Mammographie entdeckt wurden, 32 (29 %) zusätzlich nur in der Sonographie und 9 (8 %) nur in der MRT nach unauffälliger Mammographie und Sonographie. Von den 32 Karzinomen, welche nur in der Sonographie entdeckt wurden, waren 94 % (30) invasiv. Allerdings ergibt sich dadurch ebenfalls eine höhere falsch positive Rate. Auch die Studie des American College of Radiology Imaging Network an Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko zeigte, dass durch eine ergänzende Ultraschalluntersuchung zur Mammographie beim Screening 12 von 41 Karzinomen mehr entdeckt wurden, was knapp 30 % entspricht. Falsch positive Diagnosen traten hier allerdings fast 4-mal häufiger auf (Berg et al. 2008).

Corsetti et al. (2008) zeigten in ihrer Studie, dass die Krebsentdeckungsrate durch zusätzliche sonographische Untersuchung um 40 % gesteigert werden konnte. Die Zahl falsch-positiver Befunde war gering. Die Studie zeigte zudem, dass bei den zusätzlich sonographisch entdeckten Karzinomen im Vergleich zu den mammographisch entdeckten der Anteil der Frühkarzinome (pTis-pT1b) deutlich höher lag. Auch die Rate an Lymphknotenmetastasen war bei den sonographisch entdeckten Karzinomen deutlich niedriger.

Unterstrichen wird die Notwendigkeit von Zusatzuntersuchungen bei ausgewählten Patientinnen auch durch die Ergebnisse der Studie der QuaMaDi-Kohorte (Katalinic et al. 2012). Hierbei handelt es sich um eine für alle gesetzlich versicherten Frauen offene, qualitätsgesicherte Mammadiagnostik in Schleswig-Holstein. Gezeigt werden konnte, dass mit zusätzlicher Sonographie bei einer Drüsenparenchymdichte ACR Grad 3 oder 4 zusätzliche Brustkrebsfälle jeweils durch die Doppelbefundung der Mammographien oder einer zusätzlichen Sonographie in 10 % zu identifizieren sind.

Der diagnostische Zugewinn war in den Studien durch die sonographische Untersuchung umso größer, je höher die Brustdichte war. Hier bietet die Mamma-Sonographie einen besonderen diagnostischen Vorteil (Nothacker et al. 2009, Weigel et al. 2013). Merz et al. (2009) geben in ihrer Studie eine sonographische Brustkrebserkennungsrate bei ACR 3-4 von 88 % an, die in der Mammographie in diesen Fällen wir hier mit 56 % angegeben.

Die MRT-Untersuchung der Brust besitzt einen hervorragenden Gewebekontrast und hat sich als sensitivste Methode in der Senologie etabliert (Siegmann-Luz et al. 2014). Mit der Fähigkeit, mammographisch und sonographisch okkulte Karzinome zu detektieren, hat sie sich als zusätzliche bildgebende diagnostische Methode etabliert (Morris 2002). Zahlreiche Studien zeigten, dass durch den Einsatz der MRT zusätzliche, konventionell inapparente, multifokale,

multizentrische und kontralaterale Karzinommanifestationen identifiziert werden können (Kuhl und Braun 2008, Bluemke et al. 2004, Liberman et al. 2003, Bedrosian et al. 2003, Quan et al. 2003, Kneeshaw 2002, Weinstein et al. 2001, Munot et al. 2002, Ikeda et al. 2004, Hwang et al. 2003, Lampe et al. 2002, Boetes et al. 1995, Rieber et al. 1997, Tillman et al. 2002, Schelfout et al. 2004, Morakkabati et al. 2000, Liberman et al. 2003, Lehman et al. 2007, Fischer et al. 2004, Solin et al. 2008, Van Goethem et al. 2007, Van Goethem et al. 2004, Braun et al. 2007). Kuhl und Braun (2008) beschreiben, dass im Mittel bei etwa 20 % der Patientinnen zusätzliche Befunde erhoben werden, die erhebliche Relevanz für die Auswahl des chirurgischen bzw. onkologischen Vorgehens besitzen.

Strigel et al. (2010) berichten von 482 mittels MRT detektierten suspekten Läsionen, die nadelbiopsiert wurden. 61 von diesen galten histopathologisch als „high risk lesions“ (12,7 %), wobei hiervon genauer 51 (10,6 %) ADH, 6 (1,2 %) atypische lobuläre Hyperplasien, 3 (0,6 %) LCIS und 1 (0,2 %) radiäre Narbe waren. Bei 39 dieser 61 Läsionen gab es eine Korrelation der Läsion mit der Pathologie des chirurgischen Exzidates. Bei 12 dieser 39 Läsionen (30,8 %) war ein Upgrade zum Malignom zu verzeichnen (11 ADH, 1 atypische lobuläre Hyperplasie). Von den 12 Malignomen waren 5 (41,7 %) invasive Karzinome und 7 (58,3 %) DCIS. Zusammenfassend konnte die Arbeitsgruppe keine speziellen Imaging-Funktionen definieren, die ein Malignom sicher voraussagen und empfehlen immer die chirurgische Exzision.

Allerdings muss man stets bedenken, dass durch ein Mehr an Diagnostik auch eine höhere Rate an falsch positiven Befunden resultiert. Würde man beim Vorliegen eines dichten Parenchyms konsequent bereits beim Screening zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung und eine MRT-Untersuchung durchführen, so würde man neben einer höheren Detektion an Karzinomen auch eine höhere Rate an falsch positiven Befunden erhalten. Eine vergleichende Studie des American College of Radiology Imaging Network zeigte, dass auch bei Frauen ab einem Alter von 40 Jahren durch Hinzunahme des Ultraschalls zur Mammographie beim Screening knapp 30 % mehr Tumore entdeckt wurden, dies jedoch auch fast 4-mal häufiger zu falsch positiven Diagnosen führt (Berg et al. 2012).

Zudem zeigt die Zusammenfassung von Houssami et al. (2013), dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom und präoperativ durchgeführter MRT die Mastektomierate im Vergleich zu den Mammakarzinompatientinnen mit durchgeführter Standarddiagnostik ohne MRT erhöht ist (16,4 % versus 8,1 % für Mammakarzinome jeglicher Histologie). Die Nachexzisionsrate nach brusterhaltender Operation betrug hier 11,6 % versus 11,4 % (MRT versus keine MRT präoperativ). Bei den invasiv-lobulären Karzinomen lag die initiale Mastektomierate bei 31,1 % (präoperative MRT) versus 24,9 % (keine präoperative MRT) und die Nachexzisionsrate bei

10,9 % (präoperative MRT) versus 18,0 % (keine präoperative MRT). Insgesamt zeigte sich eine nur schwache Evidenz dafür, dass eine präoperativ durchgeführte MRT die Nachexzisionsrate bei Patientinnen mit invasiv-lobulärem Mammakarzinom reduziert. Die Metaanalyse von Fancellu et al. aus dem Jahr 2015 zeigt, dass sich beim DCIS die Mastektomierate nicht signifikant unterscheidet bei Patientinnen mit präoperativ durchgeführter MRT im Vergleich zu denen ohne präoperativ durchgeführter MRT und somit bei Patientinnen mit DCIS das Durchführen einer präoperativen MRT nicht mit einer Verbesserung bezüglich des Operationsergebnisses einhergeht.

Bezüglich einer möglichen Risikoreduktion von Lokalrezidiven und Fernmetastasen konnten Houssami et al. (2014) in ihrer Metaanalyse, in welcher das Acht-Jahre-Lokalrezidivfreie-Überleben und das Acht-Jahre-Fernmetastasenfreie-Überleben von Patientinnen mit präoperativ durchgeführter MRT und solchen ohne präoperativ durchgeführter MRT miteinander verglichen wurden, zeigen, dass das Durchführen einer präoperativen MRT-Untersuchung nicht zu einer signifikanten Reduktion von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen führt.

Wie bereits oben erwähnt erfolgte die strukturierte Qualitätssicherung in der postoperativen Konferenz hinsichtlich gravierender Abweichungen von Tumorgröße und Tumortyp prä- und postoperativ sowie andererseits durch die Erfassung von Intervallkarzinomen. Auch die letztendlich durchgeführte Operation wird in Zusammenschau mit den initialen Empfehlungen dokumentiert. Allerdings werden die genauen Gründe für eine Abweichung nicht betrachtet. So ist unklar, ob diese Unterschiede entstehen, weil die Befunde in den Screeninguntersuchungen und der weiteren Abklärung nicht erkennbar waren, oder ob durch präoperative Zusatzuntersuchungen in den Brustzentren und sich daraus ergebenden neuen Erkenntnissen bezüglich der Ausdehnung oder zusätzlicher maligner Befunde eine Änderung der Operationsmethoden resultiert. Ebenfalls nicht betrachtet wird, ob postoperative histologische, bildgebende okkulte Befunde, die zu einer OP-Ausdehnung führen, die Ursache waren.

4.6 Kritisches Fazit und Ausblick

Unsere Ergebnisse zeigen eine Umsetzung der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit am Brustzentrum der Charité in 82,2 % (180/219) der Fälle mit als B4-B5 klassifizierter Stanzbiopsie, in 11,0 % (24/219) konnte eine Abweichung verzeichnet werden. In 15 Fällen (6,9 %) waren weitere diagnostische Maßnahmen indiziert, hier wurde in der Software Mammasoft „sonstiges“ eingetragen und somit keine operative Therapie, sondern zunächst eine weitere Abklärung empfohlen. Verdeutlichen muss man sich hier, dass

hinter den 11,0 % der Fälle mit abweichendem Vorgehen im Brustzentrum von der Therapieempfehlung aus der Screeningeinheit bei einer Anzahl von 700.000 erstmalig untersuchten Frauen und 2,1 Millionen wiederholt untersuchten Frauen im Jahr 2012 im Rahmen des Mammographiescreenings in Deutschland eine sehr hohe absolute Anzahl von Patientinnen verbirgt (Mammoreport 2015).

Wir konnten in unserer Auswertung zeigen, dass es bei den Patientinnen, bei denen initial eine klare Therapieempfehlung abgegeben wurde, in 21,1 % der Fälle (16/76) mit durchgeführten Zusatzuntersuchungen zu einer Therapieänderung kam. Hingegen resultierte nur bei 6,3 % der Fälle (8/128), bei denen keine Zusatzuntersuchung durchgeführt wurde, eine Therapieänderung. Allerdings sollte man hieraus nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass möglichst viele Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden sollten. Die Durchführung von Zusatzuntersuchungen sollte nur bei radiologisch nicht eindeutigen Befunden erfolgen. Von großer Bedeutung ist, dass dem von der Patientin ausgewählten Operateur die beschränkten Möglichkeiten im Screeningprogramm und damit die unter Umständen unvollständige Abklärung der Befunde einer Patientin bewusst sind. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist wichtig und in enger Zusammenarbeit mit den klinischen Radiologen sollte eine präoperative Beurteilung durchgeführt werden und gegebenenfalls Zusatzuntersuchungen angeordnet werden. Ob die eventuell notwendigen Zusatzuntersuchungen in einer radiologischen Einrichtung (Screeningeinheit) verbleiben sollten oder an die Brustzentren delegiert werden sollten, wäre zu diskutieren.

4.6.1 Zukünftige Fragestellungen

Auf den oben genannten Schlussfolgerungen basierend ergeben sich weitere Fragestellungen, welchen in zukünftigen Studien näher nachgegangen werden sollten:

- Analyse in welchem Ausmaß zusätzliche diagnostische Maßnahmen zu einer Veränderung in der systemischen Therapie führen,
- prospektive Analyse zur Umsetzung der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit mit Analyse der Ursachen, die zu einer Abweichung von der in der Screeningeinheit empfohlenen Therapie führen,
- Langzeitanalyse, ob ein Mehr an Diagnostik zu einer Lebensverlängerung führt.

5 Zusammenfassung

Wird im Rahmen des Mammographyscreenings ein verdächtiger Herd durch eine Stanzbiopsie nach B3-5 klassifiziert, so wird in der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit eine Empfehlung zum weiteren Vorgehen gegeben. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Therapieempfehlungen mit dem endgültigen therapeutischen Vorgehen an einem zertifizierten Brustzentrum verglichen. Zudem sollte der Einfluss möglicher weiterer, unabhängig von den Screeningergebnissen indizierten, Untersuchungen und Interventionen auf die vorgeschlagenen Prozedere der Screeningeinheiten beleuchtet werden.

Ausgewertet wurden die Daten von 272 Patientinnen, welche aus den Screeningeinheiten zur weiteren operativen Abklärung an das interdisziplinäre Brustzentrum der Charité im Zeitraum von Mai 2007 bis Dezember 2009 gekommen waren. Die Patientinnen nahmen am Screeningprogramm der vier Screeningeinheiten Berlins teil. Zudem wurden die Daten jeweils einer Patientin aus einer Screeningeinheit zweier weiterer Bundesländer ausgewertet. Die zu erhebenden Parameter wurden aus den Patientenakten des Brustzentrums sowie aus den digitalen Datenbanken „ODSeasy“ und „mammasoft“ entnommen. Zusätzlich wurde Kontakt mit der jeweiligen Screeningeinheit aufgenommen bei fehlenden oder nicht eindeutigen Angaben nach Auswertung der Patientenakten und digitalen Datenbanken. Die Datenauswertung erfolgte mit Hilfe des Programmes SPSS Version 17.0 für Windows.

Bei 48 Patientinnen ergab die präoperativ in der Screeningeinheit entnommene Stanzbiopsie eine B3-Läsion. Hier wurde in allen Fällen eine offene Biopsie im Screening empfohlen. Der postoperative histologische Befund ergab bei 4 der 48 Patientinnen ein Malignom, sodass anschließend eine brusterhaltende Operation notwendig wurde. In 5 Fällen konnte keine Stanzbiopsie in der Screeningeinheit durchgeführt werden und es erfolgte zunächst eine offene Biopsie. In 2 der 5 Fälle lag ein gutartiger Befund vor, in 3 der 5 Fälle hingegen ein invasives Karzinom mit der Notwendigkeit einer brusterhaltenden Operation. Insgesamt gab es eine Abweichung des letztendlich durchgeführten Eingriffs von der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit in 11,0 % (24/219) bei den bereits im Screening als B4-B5 klassifizierten Stanzbiopsien. Eine Übereinstimmung konnte in 82,2 % (180/219) der Fälle verzeichnet werden. In 6,9 % (15/219) der Fälle wurde in der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit nicht direkt ein operatives Vorgehen, sondern weitere Abklärungen empfohlen. Hier wurde „sonstiges“ in der Software Mammasoft empfohlen, wozu die

Durchführung einer MRT-Untersuchung, einer Stanzbiopsie eines zweiten Herdes oder eine erneute Biopsie zählen.

Bei 88 von 219 Patientinnen mit einer als B4-B5 klassifizierten Stanzbiopsie im Screening wurden Zusatzuntersuchungen durchgeführt. Zu den Zusatzuntersuchungen zählen wir eine zusätzliche Sonographie sowohl ipsi- als auch kontralateral, eine zusätzliche Mammographie sowohl ipsi- als auch kontralateral, eine zusätzliche Stanzbiopsie sowohl ipsi- als auch kontralateral und eine zusätzliche MRT. Zum Teil wurden bei einer Patientin mehrere Zusatzuntersuchungen durchgeführt und somit wurden insgesamt 126 Zusatzuntersuchungen bei 88 Patientinnen durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass es bei den 204 Patientinnen mit durchgeführten Zusatzuntersuchungen, bei denen initial eine klare Therapieempfehlung abgegeben wurde, in 21,1 % und damit häufiger zu einer Therapieänderung kam (16/76) als bei denen ohne durchgeführte Zusatzuntersuchungen (8/128, entsprechend 6,3 %). Allerdings sollte man hieraus nicht die Schlussfolgerung ziehen, dass möglichst viele Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden sollten. Eine Durchführung von solchen sollte nur bei radiologisch nicht eindeutigen Befunden erfolgen.

Der Vergleich der Größenangaben aus der bildgebenden Diagnostik in der Screeningeinheit und der aus dem postoperativen histologischen Befund zeigt, dass in 31/216 Fällen der auffällige Herd im Rahmen der Diagnostik in der Screeningeinheit mehr als 10 mm größer angegeben wurde als er im postoperativen Präparat war, in 29/216 Fällen mehr als 10 mm kleiner als er im postoperativen Präparat war. In 156/216 Fällen unterschieden sich die Größenangaben aus dem Screening und der postoperativen Histologie um weniger als 10 mm.

Zusammenfassend ist aus den Ergebnissen die Schlussfolgerung zu ziehen, dass der von der Patientin ausgewählte Operateur/Brustzentrum sich über die beschränkten Möglichkeiten im Screeningprogramm und der damit unter Umständen unvollständigen Abklärung der Befunde einer Patientin bewusst sein muss. Besonders wichtig ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit. In enger Zusammenarbeit mit den klinischen Radiologen sollte eine präoperative Beurteilung durchgeführt werden und gegebenenfalls sollten Zusatzuntersuchungen angeordnet werden. Ob ein Mehr an Diagnostik zu einer Lebensverlängerung führt sollte in zukünftigen Studien analysiert werden.

6 Literaturverzeichnis

Albert US. S3-Leitlinie – Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. 1. Aktualisierung 2008. Zuckschwerdt München-Wien-New York.

American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System: BI-RADS. 4th edition. Reston, VA, American College of Radiology; 2003.

Aulmann S. B3-Läsionen – was ist das? MedReview 12/2011, 17.

Berdosian I, Mick R, Orel SG, Schnall M, Reynolds C, Spitz FR, Callans LS, Buzby GP, Rosato EF, Fraker DL, Czerniecki BJ. Changes in the surgical management of patients with breast carcinoma based on preoperative magnetic resonance imaging. *Cancer* 2003; 98: 468-473.

Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K. Combined Screening with Ultrasound and Mammography Compared to Mammography Alone in Woman at Elevated Risk of Breast Cancer: Results of the First-Year Screen in ACRIN 6666. *JAMA* 2008; 299: 2151-2163.

Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, Böhm-Vélez M, Mahoney MC, Evans WP 3rd, Larsen LH, Morton MJ, Mendelson EB, Farria DM, Cormack JB, Marques HS, Adams A, Yeh NM, Gabrielli G. Detection of Breast Cancer with Addition of Annual Screening Ultrasound or a Single Screening MRI to Mammography in Women with Elevated Breast Cancer Risk. *JAMA* 2012; 307: 1394-1404.

Berry DA. The screening mammography paradox: better when found, perhaps better not to find. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1729-1730.

Bick U, Engelken F, Diederichs G, Dzyuballa R, Ortmann M, Fallenberg EM. MRI of the Breast as Part of the Assessment in Population-Based Mammography Screening. *Fortschr Röntgenstr* 2013; 185: 849-856.

Bluemke DA, Gatsonis CA, Chen MH, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Köbrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Lehman C, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Smazal SF,

Stelling CB, Weatherall PT, Schnall MD. Magnetic Resonance Imaging of the Breast Prior to Biopsy. *JAMA* 2004; 292: 2735-2742.

Bock K, Heywang-Köbrunner S, Regitz-Jedermann L, Hecht G, Käab-Sanyal V. Mammographiescreening in Deutschland. Aktuelle Ergebnisse und zukünftige Herausforderungen. *Radiologe* 2014; 54: 205-210.

Böcker W, Decker T, Ruhnke M, Schneider W. Duktale Hyperplasie und Duktales Carcinoma in situ. *Pathologie* 1997; 18: 3-18.

Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Pathologie*. 5. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer Verlag, 2012: 811-826.

Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH, Ruys SH. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995; 197: 743-747.

Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, Yaffe MJ. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 227-236.

Braun M, Pölcher M, Schradang S, Zivanovic O, Kowalski T, Flucke U, Leutner C, Park-Simon TW, Rudlowski C, Kuhn W, Kuhl CK. Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 111: 179-187.

Brucker S, Krainick U, Bamberg M, Aydeniz B, Wagner U, Du Bois A, Claussen C, Kreienberg R, Wallwiener D. Brustzentren. Rationale, funktionelles Konzept, Definition und Zertifizierung. *Gynäkologie* 2003; 36: 862-877.

Chang-Claude J, Flesch-Janys D. MARIE-Studie Studienbericht 2011. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abt. Epidemiologie von Krebserkrankungen 2011; 1-6.

Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of Contralateral Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 1999; 8: 855-861.

Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, Bani C, Sardo P, Remida G, Galligioni E, Ciatto S. Breast screening with ultrasound in woman with

mammography-negative dense breasts: Evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *European Journal of Cancer* 2008; 44: 539-544.

Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, Ferrari A, Speziani M, Bellarosa S, Remida G, Gasparotti C, Galligioni E, Ciatto S. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in woman with mammography-negative dense breasts: Interval breast cancers at 1 year follow-up. *European Journal of Cancer* 2011; 47: 1021-1026.

Dian D, Muggendorfer R, Janni W, Friese K. Breast-Conserving Therapy Versus Mastectomy: Long-Term Results From a Matched Pair Analysis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67: 1328-1333.

Fancellu A, Turner RM, Dixon JM, Pinna A, Cottu P, Houssami N. Meta-analyses of the effect of preoperative breast MRI on the surgical management of ductal carcinoma in situ. *BJS* 2015; 102: 883-893.

Fasching PA, Heusinger K, Loehberg CR, Wenkel E, Lux MP, Schrauder M, Koscheck T, Bautz W, Schulz-Wendtland R, Beckmann MW, Bani MR. Influence of mammographic density on the diagnostic accuracy of tumor size assessment and association with breast cancer tumor characteristics. *European Journal of Radiology* 2006; 60: 398-404.

Fischer U. *Lehratlas der MR-Mammographie*. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010.

Fischer U, Zachariae O, Baum F, von Heyden D, Funke M, Liersch T. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *European Radiology* 2004; 14: 1725–1731.

Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-575.

Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and Axillary Dissection for Breast Cancer: Surgical, Pathological, and Radiation Considerations. *World J Surg*. 1985; 9: 692-698.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KRF-RL). *Bundesanzeiger* 2009, Nr. 148a. (Accessed

25.01.2017, at https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1292/KFE-RL_2016-04-21_iK-2017-01-01_AT-08-07-2016-B2.pdf)

Gerber B, Krause A, Reimer T, Müller H, Küchenmeister I, Makovitzky J, Kundt G, Friese K. Skin-Sparing Mastectomy with Conservation of the Nipple-Areola Complex and Autologous Reconstruction is an Oncologically Safe Procedure. *Annals of Surgery* 2003; 328: 120-127.

Goerke K in: Goerke K, Steller J, Valet A (Hrsg). *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 8. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer Verlag, 2013: 410-420.

Gold RH, Bassett LW, Widoff BE. Highlights from the History of Mammography. *Radiographics* 1990; 10: 1111-1131.

Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Annals of Surgery* 1907; 46: 1-19.

Hamm K, Bayer U, Behr F. Fünf Jahre Mammographie-Screening in Sachsen. *Sächsische Krebsgesellschaft E.V.* 2013; 2: 10-13.

Hartmann A, Strehl J, Wachter D, Polifka I. Aktueller Stand der Mammapathologie. *ÄP Gynäkologie* 2014; 3: 18-24.

Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W, Hense H. The incidence of interval cancers in the German mammography screening program – results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Deutsches Ärzteblatt International* 2012; 109: 781-787.

Herbolsheimer M. Brusterhaltende Therapie bei Mammakarzinom als Methode der Wahl. *Onkologie* 2013; 19: 144-146.

Heywang-Köbrunner S, Bock K, Heindel W, Hecht G, Regitz-Jedermann L, Hacker A, Kaeab-Sanyal V. Mammography Screening – as of 2013. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013; 73: 1007-1016.

Heywang-Köbrunner S, Hacker A, Sedlacek S. Advantages and Disadvantages of Mammography Screening. *Breast Care* 2011; 6: 199-207.

Holm M, Tjonneland A, Balslev E, Kroman N. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146: 461-475.

Horn PL, Thompson WD. Risk of contralateral breast cancer: associations with factors related to initial breast cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 309-323.

Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, Vapiwala N, Solin LJ. An Individual Person Data Meta-Analysis of Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Breast Cancer Recurrence. *American Society of Clinical Oncology* 2014; 32: 393-401.

Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 2013; 257: 249-255.

Hwang ES, Kinkel K, Esserman LJ, Lu Y, Weidner N, Hylton NM. Magnetic Resonance Imaging in Patients Diagnosed With Ductal Carcinoma-In-Situ: Value in the Diagnosis of Residual Disease, Occult Invasion, and Multicentricity. *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10: 381–388.

Ikeda O, Nishimura R, Miyayama H. Magnetic resonance evaluation of the presence of an extensive intraductal component in breast cancer. *Acta Radiol* 2004; 45: 721–725.

Jackman RJ, Burbank F, Parker SH. Stereotactic breast biopsy of non palpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001; 218: 497-502.

Käab-Sanyal V. Erste Schätzungen zu Überdiagnosen. *Deutsches Ärzteblatt* 2015; 112: 476-477.

Kamps H. GKV-Mammographie-Screening – System oder Strukturchaos. *Med R* 2009; 27: 216-221.

Katalinic A, Waldmann A. Brustkrebs sicher und früh diagnostiziert – fast immer geheilt? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2012; 72: 278-280.

Kettritz U, Rotter K, Schreer I, Murauer M, Schulz-Wendtland R, Peter D, Heywang-Köbrunner SH. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study. *Cancer* 2004; 100: 245-251.

Kneeshaw PJ, Turnbull LW, Drew PJ. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002; 89: 1296–1301.

Kuhl CK, Brau M. Präoperatives Staging mit der Mamma-MRT: Pro und Kontra. *Radiologe* 2008; 48:358-366.

Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007; 370: 485-492.

Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4.Aufl. IARC Press 2012, Lyon.

Lampe D, Hefler L, Alberich T, Sitttek H, Perlet C, Prat X, Taourel P, Amaya B, Koelbl H, Heywang-Kobrunner SH. The clinical value of preoperative wire localization of breast lesions by magnetic resonance imaging – a multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 175–179.

Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174.

Lanyi M. Brustkrankheiten im Mammogramm: Diagnostik und pathomorphologische Bildanalyse. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg u.a. 2003.

Lebeau A, Kriegsmann M, Burandt E, Sinn HP. Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. *Pathologe* 2014; 35: 7-17.

Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L, Peacock S, Smazal SF, Maki DD, Julian TB, DePeri ER, Bluemke DA, Schnall MD. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1295–1303.

Lieberman L, Morris EA, Dershaw DD, Abramson AF, Tan LK. MR imaging of the ipsilateral breast in woman with percutaneously proven breast cancer. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 901-910.

Lieberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, Van Zee KJ, Dershaw DD. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 333–341.

Lindner C. Mammakarzinom im Wandel. *Hamburger Ärzteblatt* 2012; 11: 12-17.

Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, Rutgers E, Christiaens MR, Van Limbergen E, Baaijens MH, Bogaerts J, Bartelink H. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 412-419.

Lundgren B, Jacobsson S. Single view mammography: a simple and efficient approach to breast cancer screening. *Cancer* 1976; 38: 1124-29.

Lux MP, Maass N, Schütz F, Schwidde I, Fasching PA, Fehm T, Janni W, Kümmel S, Kolberg HC, Lüftner D. Breast cancer 2013 – Interpretation of New and Known Data. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013; 73: 584-598.

Madjar H. Role of Breast Ultrasound for the Detection and Differentiation of Breast Lesions. *Breast Care* 2010; 5: 109-114.

Madjar H. Mammographie-Screening. Ist die Implementierung der Sonographie sinnvoll? *Med Review* 2011; 12: 4.

Madjar H. Vorteile und Grenzen der Brust-Ultraschalldiagnostik. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2002; 42: 185-190.

Malek D, Käab-Sanyal V. Evaluationsbericht 2011. Zusammenfassung der Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, Dezember 2014.

Mammoreport 2015. Daten und Fakten zum deutschen Mammographie-Screening-Programm. Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Berlin, Dezember 2015.

Mann RM, Veltman J, Barentsz JO, Wobbes T, Blickman JG, Boetes C. The value of MRI compared to mammography in the assessment of tumor extent in invasive lobular carcinoma of the breast. *European Journal of Surgical Oncology* 2008; 34: 135-142.

Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M. The benefit and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380: 1778-1786.

McPherson K, Steel C M, Dixon JM. ABC of Breast Diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-628.

Meyners T, Stöckelhuber B, Friedrich M, Noack F, Dunst J. Duktales Carcinoma in situ. *Der Onkologe* 2005; 11: 993-1004.

Morakkabati N, Leutner CC, Schmiedel A, Schild HH, Kuhl CK. Breast MR imaging during or soon after radiation therapy. *Radiology* 2003; 229: 893–901.

Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 443-466.

Mukhtar TK, Yeates DRG, Goldacre MJ. Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *J R Soc Med* 2013; 106: 234-242.

Munot K, Dall B, Achuthan R, Parkin G, Lane S, Horgan K. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002; 89: 1296–1301.

Naß-Griegoleit I, Schultz-Zehden B, Klusendick M, Diener J, Schulte H. Studie belegt hohe Akzeptanz des Mammographie-Screenings bei Frauen. *Frauenarzt* 2009; 50: 494-501.

Neri A, Marrelli D, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, De Franco L, Roviello F. Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases. *BMC Surgery* 2015; 1: 1-10.

NHSBSP. Guidelines for Non-Operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. NHS Cancer Screening Programmes, Sheffield 2001.

Nichol AM, Yerushahni R, Tyldesley S, Lesperance M, Bajdik CD, Speers C, Gelmon KA, Olivotto IA. A Case-Match Study Comparing Unilateral With Synchronous Bilateral Breast Cancer Outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 4763-4768.

Nothacker M, Duda V, Hahn M, Warm M, Degenhardt F, Madjar H, Weinbrenner S, Albert US. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009; 9: 335.

Nyström L, Anderssen I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: update overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909-919.

Nyström L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Rydén S, Andersson I, Bjurstam N, Fagerberg G, Frisell J, Tabár L, Larsson LG. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-978.

Orel S. Who should have Breast Magnetic Resonance Imaging Evaluation? *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 703-711.

Paci E, Broeders M, Hofvind S, Duffy SW. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 2012; 19: 5-13.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.

Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 1773-1783.

Ponti A, Lyng E, James T, Májek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, Fitzpatrick P, Mano MP, Kawai M, Scharpantgen A, Fracheboud J, Hofvind S, Vidal C, Ascunce N, Salas D, Bulliard JL, Segnan N, Kerlikowske K, Taplin S. International variation in management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 2014, 50: 2695-2704.

Prathima K, Hayse B, Killelea BK, Chagpar AB, Horowitz NR, Lannin DR. Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2475–2482.

Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lyng E, Zappa M, Paci E. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19: 42-56.

Quan ML, Sclafani L, Heerdt AS, Fey JV, Morris EA, Borgen PI. Magnetic resonance imaging detects unsuspected disease in patients with invasive lobular cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1048–1053.

Rakha EA, Ho BC, Naik V, Sen S, Hamilton LJ, Hodi Z, Ellis IO, Lee AH. Outcome of breast lesions diagnosed as lesion of uncertain malignant potential (B3) or suspicious of malignancy (B4) on needle core biopsy, including detailed review of epithelial atypia. *Histopathology* 2011; 58: 626-632.

Rathmann R, Richter B, Caldarone F. B3-Läsionen im Mammographie-Screening – Ergebnisse der Screening-Einheit Hannover/Schaumburg. Conference Compact – 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie Hamburg, 1.-3. Juli 2010, Seite 5.

Reutter KH. *Chirurgie essentials*. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004: 40-42.

Rieber A, Merkle E, Böhm W, Brambs HJ, Tomczak R. MRI of histologically confirmed mammary carcinoma: clinical relevance of diagnostic procedures for detection of multifocal or contralateral secondary carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 773–779.

Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland. Brustdrüse. (Accessed 25.01.2017, at http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c50_brust.pdf;jsessionid=B8C718FB55ABAC5F6AC2FF9CB321EEDC.2_cid363?__blob=publicationFile)

Roth-Ganter G. *Mammographie-Handbuch für die tägliche Praxis*. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 2002.

Salomon A. Beiträge zur Pathologie und Klinik der Mammakarzinome. *Arch Klin Chir* 1913; 101: 573-668.

Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2007; 57: 75-89.

Schelfout K, Van Goethem M, Kersschot E, Colpaert C, Schelfhout AM, Leyman P, Verslegers I, Biltjes I, Van Den Haute J, Gillardin JP, Tjalma W, Van Der Auwera JC, Buytaert P, De

Schepper A. Contrast-enhanced MR imaging of breast lesions and effect on treatment. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 501–507.

Schmachtenberg C, Engelken F, Fischer T, Bick U, Poellinger A, Fallenberg EM. Intraoperative specimen radiography in patients with nonpalpable malignant breast lesions. *Rofo* 2012; 184: 635-642.

Siegmann-Luz KC, Bahrs SD, Preibsch H, Hattermann V, Claussen CD. Management of Breast Lesions Detectable Only on MRI. *Fortschr Röntgenstr* 2014; 186: 30-36.

Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, Gamagami P, Colburn WJ. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-1461.

Sinn HP, Helmchen B, Aulmann S. Konzept und Problematik der lobulären Neoplasie. *Pathologe* 2006; 26: 373-380.

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *The TNM Classification of Malignant Tumours (UICC)*, 7th edition, 2009.

Solin LJ, Orel SG, Hwang WT, Harris EE, Schnall MD. Relationship of breast magnetic resonance imaging to outcome after breast-conservation treatment with radiation for women with early-stage invasive breast carcinoma or ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2008; 26: 386-391.

Stabenow R, Eisinger B. Brustkrebs. Epidemiologische Daten zum weiblichen Brustkrebs aus dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen, 2001; 1.

Stomper PC, Geradts J, Edge SB, Levine EG. Mammographic Predictors of the Presence and Size of Invasive Carcinomas Associated With Malignant Microcalcification Lesions Without a Mass. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 1679-1684.

Strigel RM, Eby PR, De Martini WB, Gutierrez RL, Allison KH, Peacock S, Lehman CD. Frequences, Upgrade Rates, and Characteristics of High-Risk Lesions Initially Identified With Breast MRI. *Am J Roentgenol* 2010; 195: 792-798.

Swiss Medical Board, Hrsg. Systematisches Mammographie-Screening. Bericht vom 15. Dezember 2013. Zollikon. 2013.

Tillman GF, Orel SG, Schnall MD, Schultz DJ, Tan JE, Solin LJ. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3413–3423.

Tulusan AH, Ronay G, Egger H, Willgeroth F. A Contribution to the Natural History of Breast Cancer. *Arch Gynecol* 1985; 237: 85-91.

Van Goethem M, Schelfout K, Dijckmans L. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol* 2004; 14: 809–816.

Van Goethem M, Schelfout K, Kersschot, Colpaert C, Verslegers I, Biltjes I, Tjalma WA, De Schepper A, Weyler J, Parizel PM. MR mammography is useful in the preoperative locoregional staging of breast carcinomas with extensive intraductal component. *Eur J Radiol.* 2007; 62: 273-282.

Van Roozendaal LM, Goorts B, Klinkert M, Keymeulen KBMI, De Vries B, Strobbe LJA, Wauters CAP, van Riet YE, Degreef E, Rutgers EJT, Wesseling J, Smidt ML. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 156: 517-525.

Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos G, Rapiti E, Sappino AP, Bouchardy C, Chappuis PO. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 347-357.

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-1232.

Veronesi U, Zucali R, Del Vecchio M. Conservative Treatment of Breast Cancer with the QU.A.R.T. Technique. *World Journal of Surgery* 1985; 9: 676-681.

Waller M, Moss S, Watson J, Moller H. The effect of mammographic screening and hormone replacement therapy use on breast cancer incidence in England and Wales. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2257-2261.

Weigel S, Biesheuvel C, Berkemeyer S, Kugel H, Heindel W. Digital mammography screening: how many breast cancers are additionally detected by bilateral ultrasound examination during assessment? *Eur Radiol* 2013; 23: 684-691.

Weigel S, Decker T, Korsching E, Biesheuvel C, Wöstmann A, Böcker W, Hungermann D, Roterberg K, Tio J, Heindel W. Minimal invasive biopsy results of „uncertain malignant potential“ in digital mammography screening: high prevalence but also high predictive value for malignancy. *Rofo* 2011; 183: 743-748.

Weinstein SP, Orel SG, Heller R, Reynolds C, Czerniecki B, Solin LJ, Schnall M. MR imaging of the breast in patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2001; 176:399–406.

Wilsdorf-Köhler H, Streller B, Strabenow R. GKR – Fakten und Wissenswertes. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen 2011; 2: 1-6.

Winzer K-J, Buchholz A, Guski H, Froberg HD, Diekmann F, Possinger K, Sauerbrei W. Treatment of Primary Breast Cancer at the Surgical Unit of the Charité 1984-1998. *Onkologie* 2013; 36: 727-736.

Winzer K-J, Diekmann S, Diekmann F, Maza S, Hinkelbein M, Guski H. Brusterhaltende Therapie versus Mastektomie-aktueller Stand einer alten Kontroverse. *Viszeralchirurgie* 2002; 37: 131-136.

Winzer K-J, Unger S, Bick U, Dieckmann F, Fallenberg E. Use of an Additional Diagnostic Work-up Following a Treatment Recommendation from the Preoperative Conference of the Mammography Screening Units. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2014; 74: 370-375.

Wittekind C, Meyer HJ (Hrsg.). TNM Klassifikation maligner Tumore. 7. Auflage. Verlag Wiley-Blackwell, 2010.

Won B, Reynolds HE, Lazaridis CL, Jackson VP. Stereotactic biopsy of ductal carcinoma in situ of the breast using an 11-gauge vacuum-assisted device: persistent underestimation of disease. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 227-229.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sylvana Unger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Abweichungen zwischen der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screeningeinheit und dem endgültigen therapeutischen Vorgehen bei im Mammographiescreening entdeckten Mammakarzinomen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet. Die Publikation von Winzer et al. (2014) wird nicht an jeder Stelle im Text zitiert.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilsklärung an erfolgten Publikationen

Sylvana Unger hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Winzer KJ, Unger S, Bick U, Dieckmann F, Fallenberg E. Use of an Additional Diagnostic Work-up Following a Treatment Recommendation from the Preoperative Conference of the Mammography Screening Units. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014; 74: 370-375.

Beitrag im Einzelnen:

Konzeption der Studie: Winzer, Fallenberg

Datenerhebung: Unger entsprechend der Konzeption

Datenanalyse: Unger, Winzer

Erhebung der radiologischen Zusatzbefunde: Dieckmann, Bick, Fallenberg

Literaturanalyse: Unger, Winzer, Fallenberg, Bick, Dieckmann

Manuskripterstellung: Winzer, Fallenberg, Unger, Bick, Dieckmann

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Winzer KJ, Unger S, Bick U, Dieckmann F, Fallenberg E. Use of an Additional Diagnostic Work-up Following a Treatment Recommendation from the Preoperative Conference of the Mammography Screening Units. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014; 74: 370-375.

Poster:

Unger S, Bick U, Schneider A, Winzer KJ. Abweichungen zwischen der Therapieempfehlung aus der präoperativen Konferenz in der Screening-Einheit und dem endgültigen therapeutischen Vorgehen bei im Mammographie-Screening entdeckten Mammakarzinomen. 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie 2011, Dresden.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer und meinem Betreuer Herrn Dr. Klaus-Jürgen Winzer für die hervorragende Betreuung, die zahlreichen wertvollen Anregungen und die immerwährende Begleitung während der nicht immer leichten Zeit bei der Erstellung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. Achim Schneider für die Überlassung dieses interessanten Themas danken.

Allen Mitarbeiter/innen des Brustzentrums der Charité möchte ich danken, ohne deren Kooperation hätten die Daten für die Studie nicht erhoben werden können.

Schließlich möchte ich an dieser Stelle einen ganz besonderen Dank an meine Mutter aussprechen für ihre vielfältige und bedingungslose Unterstützung im privaten Bereich. Auch meinen Freunden möchte ich danken für das Korrekturlesen sowie die Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.