

## **2. Wissenschaftliche Grundlagen**

### **2.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms**

Jährlich erkranken in Deutschland über 47.500 Frauen an Brustkrebs. Das Karzinom der weiblichen Brustdrüse ist an allen Krebsneuerkrankungen zu 24,4 % beteiligt und macht weiterhin mehr als ein Drittel (34 %) aller Neuerkrankungen bei Frauen unter 60 Jahren aus (6). Das mittlere Erkrankungsalter liegt ca. bei 63,5 Jahren.

Wie in anderen westlichen Ländern, zum Beispiel Nordamerika, Australien und in Europa insgesamt, ist die Inzidenz in Deutschland steigend. In den weniger entwickelten Regionen der Welt, wie in den südlichen Teilen Afrikas und in Südostasien, ist das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, geringer. Auch Japan gehört zu den Ländern mit geringem Risiko; hier ist die Wahrscheinlichkeit im Alter von oder bis 75 Jahren an Brustkrebs zu erkranken um ein Drittel niedriger als in anderen ebenfalls entwickelten (reichen) Ländern (16).

In der Altersgruppe der 35- bis 55jährigen Frauen ist Brustkrebs mit 19000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland die häufigste Todesursache bezogen auf Krebssterblichkeit. Das Mammakarzinom nimmt nach dem Bronchial- und dem kolorektalen Karzinom Platz 3 in der Rangfolge der Todesursachen ein. Die Prognose der Erkrankung ist gut, wenn sie in einem frühen Stadium erkannt und behandelt wird. In Deutschland wird die relative 5–Jahres–Überlebenswahrscheinlichkeit mit 76 % angegeben (6).

Im Bundesland Brandenburg werden jährlich ca. 1700 Neuerkrankungen an Brustkrebs registriert (6), im Jahr 2001 waren es 1200 neu erkrankte Frauen. Das Mammakarzinom der Frau ist mit 30,9 % der von den Ärzten gemeldeten Fälle an erster Stelle, der Anteil ist dabei stetig wachsend. Dem Mammakarzinom folgen in Brandenburg Dickdarm– und Mastdarmkrebs mit 15,1 % sowie der Krebs des Gebärmutterkörpers mit 6,7 % aller gemeldeten Fälle (3).

## 2.2 Ätiologie des Mammakarzinoms

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist multifaktoriell. In der Häufigkeit nimmt es wie die meisten epithelialen Tumoren mit steigendem Lebensalter deutlich zu. Eine familiäre Disposition ist bekannt. Das bedeutet, dass sich die Wahrscheinlichkeit an einem Mammakarzinom zu erkranken dann erhöht, wenn bereits eine verwandte Person ersten Grades betroffen ist. Ferner ist von einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit dann auszugehen, wenn bereits eine Karzinomerkrankung der kontralateralen Mamma sowie Malignome von Uterus, Ovar, Darm oder Schilddrüse voraus gegangen waren.

Weiterhin werden Übergewicht, kalorienreiche Ernährung mit hohem tierischen Fett- und Proteingehalt, späte erste Geburt (> 30 Jahre), Nullipara, frühe Menarche (< 12 Jahre) und späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr) als Faktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko gesehen (45). Die Adipositas im Zeitraum der Postmenopause erhöht die Inzidenz der Erkrankung Mammakarzinom um den 2–3fachen Faktor, mutmaßlich durch die vermehrte Aromatisierung von androgenen Prohormonen in Östrogene im Fettgewebe (51).

Eine für die Entstehung des Mammakarzinoms untergeordnete Rolle spielen exogene Strahlung, Alkoholabusus und Hormonsubstitution (47).

Ursache für das Entstehen der meisten Mammakarzinome sind erworbene genetische Veränderungen von Genen. Dabei werden u. a. Zugewinne (z. B. Genamplifikation von Onkogenen) und Verluste (z. B. Deletion von Tumorsuppressorgenen) beobachtet. Die Amplifikation des Erb-B2-Gens führt zu einer Überexpression des entsprechenden Genprodukts, einem Wachstumsfaktor aus der Gruppe der Tyrosinkinaserzeptoren, der eine Stimulation des Wachstum und der Motilität von Tumorzellen bewirkt. Bei einigen Mammakarzinomen ist das p53–Tumorsuppressor-Gen alteriert.

Nur in etwa 5-10 % der Mammakarzinome handelt es sich um hereditäre genetische Aberrationen. Die beiden bedeutendsten, dafür verantwortlichen Gene sind die Tumorsuppressorgene BRCA1 (Miki 1994) und BRCA2 (Wooster 1994) (51). In der Gruppe der hereditär entstehenden bösartigen Tumoren der Brust sind Mutationen in

diesen Genen zu 30–40 % die Ursache (9). Das Risiko an Brustkrebs zu erkranken liegt unter diesen Voraussetzungen bei 70–90 % (45).

### **2.3. Pathologie des Mammakarzinoms**

Die malignen Tumoren der Mamma sind überwiegend Adenokarzinome. Die einzelnen Karzinomtypen unterscheiden sich hinsichtlich Verlauf, Prognose und Therapie voneinander. Invasive Karzinome entstehen offensichtlich über nicht-invasive Vorstadien. In der Umgebung invasiver Mammakarzinome lassen sich häufig auch präinvasive Tumorstadien nachweisen. Die Existenz derartiger präinvasiver Tumorstadien ist für das Verständnis des Phänomens maligner epithelialer Tumoren der Mamma, insbesondere aber für die Planung und Durchführung von Früherkennungs- bzw. Screening-Untersuchungen von Bedeutung.

#### **2.3.1. Präinvasive Tumorstadien**

Invasive Karzinome entwickeln sich über präinvasive Stadien (Carcinoma in situ). Morphologisch sind das duktales Carcinoma in situ (DCIS), welches etwa 95 % der präinvasiven Tumoren ausmacht, und das lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) mit etwa 5 % zu unterscheiden. Die meisten Tumoren entstehen in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE).

Das LCIS besitzt kein charakteristisches klinisches und/oder bilddiagnostisches (Mammographie, Ultraschall, MRT) Korrelat und stellt deshalb einen durch den Pathologen bei der feingeweblichen Untersuchung erhobenen Zufallsbefund dar (33). Die Tumorzellen sind in den erhaltenen Läppchenstrukturen lokalisiert, wobei eine intakte Basalmembran vorhanden ist.

Patientinnen mit einem LCIS haben ein etwa 8- bis 10fach höheres Risiko, an einem invasiven lobulären Mammakarzinom zu erkranken. Beim klassischen Typ des LCIS wird gegenwärtig eine engmaschige Beobachtung der Patientin ohne chirurgische Intervention empfohlen und als ausreichend erachtet (7).

Das DCIS entsteht wahrscheinlich über die Vorstufen einer flachen epithelialen Atypie (FEA) und einer atypischen duktaalen Hyperplasie (ADH). Man unterscheidet drei Grade des DCIS (niedriger, intermediärer, hoher Malignitätsgrad). Die Prognose des DCIS ist vom Kernmalignitätsgrad/Differenzierungsgrad, der Ausdehnung im Gangsystem und von der Tumorfreiheit der chirurgischen Resektionsränder (0,5-1 cm gelten als ausreichend) abhängig. Das DCIS ist mammographisch nur dann zu erkennen und histologisch nachweisbar, wenn es im Rahmen von Tumornekrosen (z. B. high grade Form, früher = Komedo-DCIS) zu Mikroverkalkungen kommt. Einen Spezialfall des DCIS stellt der M. Paget dar, bei dem eine Infiltration der Epidermis der Mamille vorliegt. Therapeutisch ist beim DCIS eine Exzision im Gesunden vorzunehmen, die auch durch die feingewebliche Untersuchung der Resektionsränder bestätigt werden muss und im histopathologischen Befundbericht auszuweisen ist. Eine präoperative Drahtmarkierung durch den Radiologen ist für die chirurgische Entfernung hilfreich, da diese Tumoren makroskopisch in der Regel nicht erkennbar sind. Während kleine DCIS (< 3-4 cm) häufig eine BET ermöglichen, ist bei größeren (> 4 cm) meistens eine Mastektomie bzw. Ablatio mammae erforderlich (7).

### **2.3.2. Invasive Mammakarzinome**

Das invasive Mammakarzinom ist ein häufig strahlig bzw. unscharf infiltrativ wachsender Tumor, der lymphogen und hämatogen metastasiert. Die überwiegende Anzahl invasiver Mammakarzinome ist den invasiv-duktaalen und den invasiv-lobulären Karzinomen zuzuordnen. Darüber hinaus existieren Sonderformen. Tabelle 1 enthält eine Übersicht der in der aktuellen WHO-Klassifikation enthaltenen histologischen Typen von Mammakarzinomen.

## **Tabelle 1: WHO–Klassifikation der invasiven Mammakarzinome (50)**

Invasives duktales Karzinom, not otherwise specified (NOS)

- Gemischter Typ
- Pleomorphes Karzinom
- Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen
- Karzinom mit chorionkarzinomartigen Merkmalen
- Karzinom mit melanotischen Merkmalen

Invasives lobuläres Karzinom

Tubuläres Karzinom

Invasives kribriiformes Karzinom

Medulläres Karzinom

Muzinöses Karzinom und andere muzinreiche Tumoren

- Muzinöses Karzinom
- Zystadenokarzinom und zylinderzelliges muzinöses Karzinom
- Siegelringzell–Karzinom

Neuroendokrine Tumoren

- Solides neuroendokrines Karzinom
- Atypischer Karzinoidtumor
- Kleinzelliges Karzinom
- Großzelliges neuroendokrines Karzinom

Invasives papilläres Karzinom

Invasives mikropapilläres Karzinom

Apokrines Karzinom

Metaplastische Karzinome

- Reine epitheliale metaplastische Karzinome
- Plattenepithelkarzinom
- Adenokarzinom mit Spindelzell–Metaplasie
- Adenosquamöses Karzinom
- Mukoepidermoides Karzinom
- Gemischtes epithelial-/mesenchymales metaplastisches Karzinom

Lipidreiches Karzinom

Sekretorisches Karzinom

---

- Onkozytäres Karzinom
  - Adenoid-zystisches Karzinom
  - Azinuszell-Karzinom
  - Glykogenreiches klarzelliges Karzinom
  - Talgdrüsenkarzinom
  - Inflammatorisches Karzinom
  - Morbus Paget der Mamille
    - M. Paget o. n. A. oder ohne duktales Karzinom
    - M. Paget mit nichtinvasivem intraduktalem Karzinom
    - M. Paget mit invasivem duktalem Karzinom
- 

Eine weitere Einteilung der invasiven Karzinome erfolgt nach der Europäischen Leitlinie (45) (Tab. 2).

**Tabelle 2: Klassifikation der Mammakarzinome nach histologischem Tumortyp gemäß Europäischer Leitlinie (45)**

„Reine Formen“
Duktales Karzinom NOS
Lobuläres Karzinom
Medulläres Karzinom
Muzinöses Karzinom
Tubuläres Karzinom
Gemischte Karzinome
Duktales Karzinom mit anderem Typ
Lobuläres Karzinom mit anderem Typ
Duktales und lobuläres Karzinom
Andere primäre Karzinome
Kribriiformes Karzinom
Atypisches medulläres Karzinom
Spindelzellkarzinom
Papilläres Karzinom
Argyrophiles Karzinom
Apokrines Karzinom

Die Metastasierung erfolgt beim Mammakarzinom relativ frühzeitig lymphogen und hämatogen. Lymphogene Metastasen finden sich vor allem in den axillären Lymphknoten, wobei zwischen drei Etagen unterschieden wird: die 1. Etage entspricht der unteren Axilla, die 2. Etage der mittleren und die 3. Etage der oberen Axilla.

Der oder die Sentinel-Lymphknoten sind die ersten Lymphknoten im Abflussgebiet eines Mammakarzinoms, die die höchste Wahrscheinlichkeit haben, metastatisch befallen zu sein (26). Die diagnostische Bedeutung der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie wird in Kapitel 2.4.3 erläutert.

Unter den häufigsten Lokalisationen der hämatogenen Metastasierung sind mit 70 % das Skelettsystem, mit 60 % die Lunge und mit 50 % die Leber zu erwähnen (7).

Insbesondere für die Planung der weiteren Behandlung und für die Nachsorge von an einem Mammakarzinom erkrankten Patientinnen sind möglichst zuverlässige Aussagen im Sinne einer Vorhersage des (therapeutisch unbeeinflussten) Krankheitsverlaufes erforderlich. Derartige Aussagen werden Prognosefaktoren genannt. Prädiktive Faktoren ermöglichen Aussagen über das voraussichtliche Ansprechen auf eine Therapie. Bei den Prognose- und prädiktiven Faktoren handelt es sich einerseits um Parameter der individuellen Patienten- bzw. Krankheitsgeschichte, andererseits um entweder am Tumorgewebe oder aus dem peripheren Blut bzw. dem Knochenmark bestimmten biochemischen oder histologischen Merkmalen.

Nach dem derzeitigen Wissensstand gelten beim Mammakarzinom das Lebensalter, die Tumorgöße, das Grading, der Lymphknotenstatus und der Hormonrezeptorstatus als etablierte, obligat zu bestimmende Prognosefaktoren. Darüber hinaus sind weitere prognostische und prädiktive Faktoren in der wissenschaftlichen Diskussion, deren Bestimmung gegenwärtig fakultativ vorgenommen wird. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der genannten Faktoren.

**Tabelle 3: Wichtigste Prognosefaktoren und prädiktive Faktoren beim Mammakarzinom (nach 26)**

Prognosefaktoren	Prädiktive Faktoren
<p><u>Etabliert (Bestimmung obligat)</u></p> <p>Lebensalter</p> <p>Größe des Primärtumors</p> <p>Lymphknotenstatus</p> <p>Hormonrezeptorstatus</p> <p>Histologischer Typ</p> <p>Grading</p>	<p>Hormonrezeptorstatus für das Ansprechen auf endokrine Therapie</p> <p>HER-2/neu-Status für das Ansprechen einer Therapie mit Antikörpern (Trastuzumab)</p> <p>Menopausenstatus für Therapie hormonsensitiver Karzinome (Hormonentzug)</p>
<p><u>Neuere (Bestimmung nicht obligat)</u></p> <p>Mitose-Index, S-Phase, Ki-67</p> <p>EGF</p> <p>Cathepsin D, B und L, uPA, PAI-1</p> <p>Adhäsionsmoleküle</p> <p>Chemokine</p> <p>Glykoproteine, E-Cadherine</p> <p>Lamininrezeptor</p> <p>Angiogenesefaktoren, VEGF</p> <p>Apoptose</p> <p>Onkogene/Tumorsuppressorgene</p> <p>p53, BRCA 1, BRCA 2</p> <p>immunhistologischer</p> <p>Tumorzellennachweis in Knochenmark u. Lymphknoten</p>	

Im Rahmen des Tumorstagings sind wichtige Informationen über die Ausbreitung der Brustkrebserkrankung zu erhalten. Die Staging-Einteilung erfolgt nach der TNM-Klassifikation (55), das Grading nach der modifizierten Methode von *Elston* und *Ellis* (17).

Der Lymphknotenstatus in der Axilla dient derzeit als wichtigster Parameter zur Prognoseaussage des Mammakarzinoms. Da die Anzahl der befallenen axillären Lymphknoten mit der Prognose korreliert, aber auch Aussagen über das Risiko, an einem Rezidiv zu erkranken gemacht werden können, unterstützen Angaben zum Lymphknotenstatus die Therapieentscheidungen nach erfolgter Primäroperation. Es sollen mindestens 10 Lymphknoten pro Resektionspräparat vom Pathologen untersucht werden.

Als weitere bekannte Prognosefaktoren gelten Multizentrität und Multifokalität des Tumors, wobei diesbezügliche Aussagen für das weitere therapeutische Vorgehen richtungweisend sind. Multizentrität bedeutet in diesem Zusammenhang das Auftreten von multiplen, unabhängig entstandenen Tumoren (21) in unterschiedlichen Quadranten der Brust (30). Multifokalität ist das Vorhandensein multipler Herde eines Tumors, die beispielsweise durch intraduktale Ausläufer untereinander verbunden sind (21) und im gleichen Quadranten der Brust auftreten (30).

Eine Stellungnahme im histopathologischen Befundbericht zum Resektionsrandstatus ist obligat und gilt als weiterer prognostischer Faktor. Es ist zu ermitteln, ob die Resektionsränder von Tumorzellen infiltriert sind, etwa durch invasive Karzinome, DCIS oder Angioinvasion und inwieweit sich der Befall durch das Tumorgewebe ausdehnt: fokal oder breitflächig.

Es ist erwiesen, dass tumorfreie Resektionsränder nach BET (R0) mit einer Lokalrezidivrate von 0-10 % verbunden sind, nicht tumorfreie Resektionsränder (R1 bzw. R2) dagegen eine 4–33 %ige Rezidivrate bedeuten (34).

Die Bestimmung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren ist innerhalb der Diagnostik obligat und für die Therapieplanung bedeutungsvoll sowie maßgeblich für die prädiktive Aussage. Mit diesem Faktor kann das Ansprechen auf eine endokrine Therapie ermittelt

werden. Einem hormonempfindlichen Tumor würde beispielsweise durch Hormonentzug entgegengewirkt werden.

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren ist am Gewebe des Primärtumors, aber auch an jedem anderen bioptisch entnommenen Gewebe (z. B. Metastasen), mittels Enzymimmunoassay möglich. In der histomorphologischen Diagnostik des Mammakarzinoms hat sich der immunhistochemische Nachweis der Rezeptoren an Formalin fixiertem, in Paraffin eingebettetem Material als Standardmethode etabliert. Er führt zu mit dem Enzymimmunoassay vergleichbaren Ergebnissen und wird nach der Methode von *Remmele und Stegner* semiquantitativ ausgewertet (30, 37, 39).

Zu den molekularbiologischen Markern, die als weitere prognostische Faktoren ermittelt und herangezogen werden können, gelten Kenntnisse über Proliferationsmarker und das Protoonkogen HER-2/neu. Der Proteinstatus des HER-2 wird immunhistochemisch dargestellt und gilt bei Überexpression als wichtiger ungünstiger Prognosefaktor (37). Diese übermäßige Bildung des HER-2-Rezeptors ist schon zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung präsent und der Verlauf der Erkrankung gilt als aggressiv (20). Das immunhistochemische Testverfahren für diese Untersuchung ist der standardisierte HercepTest®. Der technisch sehr aufwendige molekularbiologische Nachweis erfolgt mittels FISH-Methode, indem die Gene der Tumorzellkerne, die für die Bildung des HER-2/neu-Rezeptoren zuständig sind, fluoreszierend dargestellt und ausgezählt werden. Eine hohe Anzahl an Genen in den Tumorzellkernen entspricht dann einer hohen Anzahl gebildeter HER-2/neu-Rezeptoren. Dieser Rezeptorstatus ist ausschlaggebend für eine Therapie mit Antikörpern wie Trastuzumab (Herceptin).

### **2.3.3. Rezidiertes Mammakarzinom**

Als Risikofaktoren für das Auftreten von Rezidiven gelten das Lebensalter, das initiale Tumor- und Lymphknotenstadium, eine extensive intraduktale Komponente des Primärtumors, das Grading des Tumors und ein negativer Hormonrezeptorstatus.

### Lokalrezidiv

Per definitionem ist ein Lokalrezidiv ein Wiederauftreten der Tumorerkrankung, im Fall einer BET im Bereich der Brust (primärer Operationsbereich), bei Mastektomie im Thoraxwandbereich, der darüber liegenden Haut bzw. im Narbenbereich sowie im verbliebenen Drüsengewebe (46, 47).

Da das klinische Bild von Tumorwachstum in einer Mastektomienarbe und einem Lokalrezidiv in verbliebenen Resten des Drüsenparenchyms hohe Ähnlichkeit aufweisen bzw. morphologisch nur dann voneinander zu trennen sind, wenn Tumorgewebe in residualem Drüsenparenchym nachgewiesen wird, bestehen bei Thoraxwandrezidiven nach Mastektomie hinsichtlich der genauen Abgrenzung von Hautmetastasen Probleme, zumal auch diesbezügliche Definitionen in der Literatur fehlen (12).

### Regionäres Rezidiv

Tritt nach erfolgter Primärbehandlung erneut ein Befall der ipsilateralen axillären, supra- oder infraklavikulären Lymphknoten auf, ist die Rede von einem regionären oder lokoregionären Rezidiv. Es befindet sich im regionalen Lymphabflussgebiet.

### Mammakarzinomrezidiv nach BET

Das Lokalrezidiv nach BET tritt im verbliebenen Mammaparenchym, in der Haut und in den Lymphknoten auf. 95 % der auftretenden Rezidive betreffen das Drüsenparenchym allein und treten meist im ursprünglichen Operationsgebiet auf.

## **2.4. Diagnostik des Mammakarzinoms**

Die Diagnostik des Mammakarzinoms basiert auf der Anamnese, der klinischen Untersuchung sowie dem Einsatz verschiedener Verfahren der so genannten bildgebenden Diagnostik. Hier sind insbesondere die Mammographie sowie die Sonographie und die MRT-Untersuchung der Brustdrüse zu erwähnen. Die definitive Sicherung eines Mammakarzinoms erfordert den Einsatz morphologischer Untersuchungsmethoden, insbesondere den der feingeweblichen (histologischen) Diagnostik. In der Diagnostik kommt der kombinierten Anwendung bildgebender und

morphologischer Verfahren eine besondere Bedeutung zu. So werden beispielsweise sonographie- oder mammographiegestützte Feinnadelaspirate oder Stanzbiopsien bzw. Vakuumschneidbiopsien gewonnen, an denen eine präzise und eindeutige Bestätigung oder der Ausschluss eines Mammakarzinoms innerhalb kürzester Zeit vorgenommen werden kann.

Im Rahmen von Staging-Untersuchungen werden bei bereits lokal fortgeschrittenen Mammakarzinomen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, eine Leber-sonographie sowie eine Skelettszintigraphie und eine Mammographie der Gegenseite der karzinombefallenen Brust empfohlen (29).

Bezüglich der Verfahren, die heute zur Diagnostik des Mammakarzinoms vorhanden sind, eignet sich jedoch nicht jedes zur Früherkennung oder gar zum flächendeckenden Screening mit dem Ziel der Senkung der Mortalität. Da die spezifischen Eigenschaften der Nachweisverfahren in Bezug auf Sensitivität, Spezifität, Einsatzmöglichkeiten und -grenzen, Nebenwirkungen und schließlich auch dem Kosten–Nutzen–Verhältnis und der Aufwendigkeit unterschiedlich sind, haben sich im Laufe der Zeit der klinische Befund, die Mammographie und die Sonographie als Verfahren zur Frühdiagnostik etabliert.

Nachfolgend wird auf bildgebende Untersuchungsverfahren und die histologische Diagnostik von Mammakarzinomen eingegangen.

#### **2.4.1. Bildgebende Verfahren**

##### **Mammographie**

Die Mammographie gestattet unter bestimmten Bedingungen das Erkennen eines Mammakarzinoms im frühen, präinvasiven Stadium, also noch bevor eine klinische Symptomatik auftritt. Darin liegt ihre besondere Bedeutung.

Mit relativ geringen Kosten pro Einzeluntersuchung, der weiten Verbreitung der Geräte und der raschen Verfügbarkeit der Methode ist die Mammographie das wesentliche

bildgebende Verfahren in der Brustkrebsdiagnostik. Klinisch bedeutsam ist der Aspekt, dass die Mammographie die einzige Methode ist, die fundierte Ergebnisse aus suspekten Strukturen wie Mikrokalzifizierungen liefern kann (40, 22).

Die Hauptaufgaben der Mammographie bestehen:

- im Erkennen symptomloser Karzinome beim so genannten Mammakarzinom - Screening, das aufgrund seiner Sensitivität bereits sehr kleine Karzinome in einem frühen Stadium diagnostizierbar macht,
- im Abklären der Dignität von Tumoren, die bereits tastbar sind,
- in der Eruiierung von Informationen über die anatomische Größe des Tumors, über Multifokalität bzw. Multizentrität sowie über ein eventuelles kontralaterales Zweitkarzinom.

Mammographisch festgestellte Herdbefunde werden nach folgenden Kriterien bewertet (43):

1. Form:                   rund – oval – lobuliert – irregulär
2. Begrenzung:       glatt – mikrolobuliert – überlagert – unscharf – strahlig (spikuliert)
3. Strahlendichte:   hyperdens – isodens – hypodens – fettäquivalent

### Sensitivität

Der realistische Wert für die Mammographie liegt bei 85-90 %, es werden also 10-15 % der bestehenden Karzinome mammographisch nicht erfasst (22). Ein Teil wird retrospektiv erkannt, wobei es sich dann jedoch oft um uncharakteristische Veränderungen handelte, die auch bei benignen Prozessen vorkommen können. Im fettreichen Gewebe ist die Sensitivität der Mammographie hervorragend. Mit zunehmender Mastopathie und in jungem Patientinnenalter ist das Gewebe so dicht, dass ein Malignom nicht sicher erkennbar sein kann.

Über 50 % der Karzinome enthalten Mikrocalc, und zwar 30–40 % der invasiven und über 90 % der In-situ-Karzinome (22). Mittels Mammographie ist eine Differenzierung zwischen malignitätsverdächtigen und unverdächtigen Verkalkungsphänomenen in suspekten Läsionen oft möglich. Insbesondere hierdurch wird die Bedeutung der Mammographie für die Früherkennung von Mammakarzinomen und ihren präinvasiven Stadien deutlich.

Die Begutachtung und Befunderhebung der Mammographie-Aufnahmen erfordert eine spezielle Ausbildung und praktische Erfahrungen der Ärzte.

### Aufnahmetechnik

Die Mamma wird standardmäßig in zwei Ebenen, und zwar in kranio–kaudaler und obliquen Projektion aufgenommen, wobei der M. pectoralis major mit abgebildet werden soll, was als Beweis der vollständigen Abbildung des Drüsenkörpers gilt (Qualitätskriterium).

Eine ausreichende Kompression sichert die Abnahme der Brustdicke und bewirkt so eine Dosisminderung sowie eine Vermeidung von Bewegungsunschärfen.

## **Sonographie**

### Untersuchungstechnik

Die Patientin wird in Rückenlage untersucht. Es sollen lineare Schallköpfe mit einer Frequenz von 7,5–10 MHz verwendet werden (40). Andere Autoren empfehlen hochfrequente Untersuchungs sonden mit Frequenzen von 10–13 MHz, um optimale Ergebnisse zu erhalten (3). Für die gezielte Überprüfung der Befunde ist die Kenntnis des Mammogramms hilfreich. Auch die klinische Untersuchung (Inspektion, Palpation) muss in die Untersuchung mit eingebunden werden, um Zusammenhänge darstellen zu können.

Im Unterschied zur Mammographie ist die Beurteilung per Ultraschall im fettreichen Gewebe immer schwieriger. Da die Sensitivität im dichten Drüsengewebe aber recht hoch ist, eignet sich die Sonographie hervorragend als ergänzendes Verfahren zur Mammographie.

Die Hauptindikation der Sonographie der Mamma besteht in der Abgrenzung eines soliden raumfordernden Prozesses von einer Zyste, die, wie in der Literatur von *Egan und Egan 1984a, b, Hilton et al. 1986* beschrieben, mit einer Genauigkeit von 96–100 % vorgenommen werden kann. Die Bedeutung dieser Genauigkeit wird klar, wenn man bedenkt, dass die Zahl der Biopsien zur Abklärung zystischer Vorgänge durch die Ultraschalluntersuchung deutlich gesenkt werden konnten.

In der Diagnostik der In-situ-Karzinome hingegen weist die Sonographie eine geringe Sensitivität auf.

In den USA wird die Sonographie fast ausnahmslos zur Zysten-Tumor-Differenzierung genutzt. Für die Tumorrüherkennung und -nachsorge wie in Deutschland wäre der Einsatz nach Ansicht von *Jackson, 1990* und anderer amerikanischer Autoren zu teuer. Außerdem vertreten sie den Standpunkt, dass die Sonographie mit ca. 20,7 % eine relativ hohe Rate falsch-negativer Befunde aufweist (40).

Den diagnostischen Wert der jüngst wieder vermehrt additiv zur Mammographie eingesetzten Ultraschalldiagnostik untersuchten *Zonderland et al, 1999*. Unter additivem Einsatz der Ultraschalldiagnostik konnte die Sensitivität der Mammographie von 83 % (bei alleinigem Einsatz) auf 91 % (bei additivem Einsatz) bzw. die Spezifität von 97 % auf 98 % gesteigert werden. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant (56).

In Deutschland folgen einige Zentren dem amerikanischen Vorgehen, indem die Sonographie angewendet wird, um solide Tumoren von Zysten abzugrenzen. Nach Durchsetzen der verbesserten hoch auflösenden Systeme wenden andere Zentren die Sonographie als Routineuntersuchung additiv zur klinischen Mammographie an.

### **Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Kontrastmittel-MRT ist seit 1986 stetig weiter entwickelt und verbessert worden. Heute ist bekannt, dass sie über eine hohe Sensitivität (90–98 %) und eine mäßige Spezifität verfügt. Diese eingeschränkte Spezifität bedingt, dass die MRT nur bei ausgewählten bzw. speziellen diagnostischen Fragestellungen eingesetzt und nur in Ergänzung nach einer Mammographie und Sonographie eingesetzt werden sollte (22).

Als spezielle Indikationen für den Einsatz der Kontrastmittel-MRT gelten derzeit (22, 14):

- Diagnostik eines multifokalen/multizentrischen bzw. kontralateralen, auf ein Mammakarzinom verdächtigen Prozesses

- Rezidivdiagnostik bei unklarem Befund nach BET bzw. Prothese (hervorragende Unterscheidung von Vernarbungen und Tumorrezidiven) (22),
- CUP-Syndrom (Tumorsuche in der Mamma, insbesondere bei axillären Lymphknotenmetastasen und bislang nicht durch andere bildgebende Verfahren gesicherten Primärtumor)
- Untersuchung von Hochrisikopatientinnen mit mammographisch dichtem Drüsengewebe innerhalb von Studien bzw. bei schwer beurteilbarem klinischen Befund

Das Prinzip der kontrastverstärkten Magnetresonanz–Mammographie beruht auf der Beobachtung, dass speziell maligne verändertes Drüsenparenchym vermehrt Kontrastmittel aufnimmt, welches intravenös verabreicht wird. Die Kontrastmittelaufnahme der Läsion in einer bestimmten Zeit gilt neben der Morphologie als wichtigstes Kriterium zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen. Da Tumorgefäße eine erhöhte Gefäßpermeabilität besitzen, wird generell das Malignom schneller und kontrastreicher dargestellt.

Das typische Mammakarzinom stellt sich im MR–Mammogramm als strahlig berandete Figur ähnlich wie in der Mammographie dar. Innerhalb der ersten 2 Minuten nach Kontrastmittelgabe (schnell) stellt sich eine über 100%ige Anreicherung des Kontrastmittels ein (30). Da die Tumorangio-genese bei malignen Tumoren jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann, ist dies nur bei einem Teil der Tumoren der Fall. Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen sind derzeit die Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit durch Entwicklung neuer Sequenzen und die Klärung der Eignung der MRT zum Therapiemonitoring bei neoadjuvanter Chemotherapie. Nach *Rieber et al.* (40) ist gesichert, dass die Sensitivität der MRT von Cytostatika beeinflusst wird.

## **Weitere Methoden der bildgebenden Diagnostik**

### Mammaszintigraphie

Bei diesem Verfahren nutzt man die Eigenschaft einer vermehrten Aufnahme von <sup>99m</sup>Tech-netium–Sestamibi in Tumorzellen und dessen Ablagerung im Zellinneren.

Da jedoch Tumoren, die kleiner als 1 cm und In-situ-Karzinome unsicher dargestellt werden, ist die Sensitivität gering und das Verfahren kann zur Abklärung respektive Früherkennung nicht angewendet werden. Nicht zu unterschätzen ist die Strahlenbelastung, die sich aufgrund der intravenösen Applikation des Pharmazeutikums im gesamten Organismus verteilt (Gonadendosis 6–9 mGy, Ganzkörperäquivalentdosis 6 mGy).

#### Positronenemissionstomographie (PET)

Bei der PET wird  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose verabfolgt, in das Gewebe aufgenommen und dort metabolisiert. Der Nachweis eines fokalen Glukosehypermetabolismus gilt als Kriterium eines tumorsuspekten Befundes. Die Genauigkeit der PET ist vergleichbar mit der Mammaszintigraphie, sie soll daher nicht zur Früherkennung eingesetzt werden. Zum Staging von Lymphknoten- und Fernmetastasen in kritischen Fällen und auch zur Erfolgsbeurteilung einer durchgeführten Chemotherapie kann auf die PET zurückgegriffen werden.

Zurzeit wird die PET noch nicht routinemäßig benutzt. Ergebnisse von aktuellen Studien werden bei entsprechender Sicherung der Indikation eine Etablierung dieses Vorgehens fördern.

Die diagnostischen Methoden der Thermographie und der Diaphanoskopie konnten sich aufgrund einer geringen Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des Mammakarzinoms nicht etablieren.

#### **2.4.2. Einsatz bildgebender Verfahren zur Probengewinnung für die histopathologische Diagnostik des Mammakarzinoms**

Unter den so genannten interventionellen, sono- und mammographisch gestützten Techniken sind zu erwähnen: die Feinnadelpunktion, die Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie und die Vakuumschneidbiopsie. Darüber hinaus kann die morphologische Untersuchung eines Operationspräparates durch die präoperative Drahtmarkierung unterstützt werden.

Trotz der überwiegend guten Sensitivität der bildgebenden Verfahren ist eine histologische Abklärung des Befundes notwendig, da die Sicherheit einen malignen Prozess auszuschließen, nicht immer gegeben ist. Gemäß der S3-Richtlinie (29) besteht die Forderung, 70 % der nicht tastbaren Karzinome und 90 % der tastbaren Karzinome präoperativ zu sichern.

Die tastbaren oder nicht tastbaren Herde können mittels Sonographie oder Mammographie dargestellt und entweder frei oder mit Hilfe spezieller Punktionschallköpfe punktiert werden. Von der Arbeitsweise sind Punktionen für Zellkultur-Gewinnung, Stanzbiopsien und Vakuumbiopsien zu unterscheiden. Vor Beginn einer Biopsie muss die bildgebende Diagnostik abgeschlossen sein.

### **Feinnadel–Aspirationszytologie (FNA)**

Bei diesem Verfahren werden Zellen aspiriert und zytologisch untersucht. Es erfolgen 3–5 Punktionen mit dünnen Nadeln zur Materialgewinnung. Während der Punktionen wird die Lokalisation der Nadel bis zu 10mal im Befund geringfügig verändert. Zur Gewährleistung einer hohen Treffsicherheit sind zur Durchführung und Auswertung einer FNA erfahrene Untersucher/ Begutachter (Radiologe, Zytologe) erforderlich.

### **Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsie**

Hierbei werden für die histologische Untersuchung Gewebszylinder gewonnen. Meist sind 3–10 Zylinder (Leitlinienempfehlung: 5 Zylinder) zu entnehmen. Die Biopsienadel wird mit hoher Geschwindigkeit in einer „Biopsiepistole“ in die Läsion eingebracht. Die gewonnenen Gewebszylinder eignen sich auch zur Hormonrezeptorbestimmung.

### **Vakuumschneidbiopsie**

Diese neuere, etwa seit 1996 angewandte Methode erlaubt es, mit einer speziell entwickelten Hohladel und unter Anwendung eines Vakuums minimal invasiv (über eine einzige, anästhesierte Hautperforation) mehr Material zu entnehmen, als bei herkömmlichen Verfahren. Die Biopsiezylinder sollen 20 mm lang sein und einen Durchmesser von 3 mm aufweisen (22). Während der Biopsie wird das Gewebe in die Nadel eingesaugt, dort abgeschnitten und kann nach Transport ans Ende der Nadel mit der Pinzette entnommen werden. Die Nadel verbleibt während der Prozedur im Befund und wird im Uhrzeigersinn gedreht, um im Ergebnis bis zu 15–20 Biopsiezylinder zu

erhalten. Bisweilen können dabei auch kleine Tumoren bis 1 cm Größe komplett entfernt werden (36). Beim Nachweis von Malignität bzw. einer ADH muss anschließend eine Operation erfolgen. Es handelt sich lediglich um ein diagnostisches Verfahren und nicht um eine therapeutische Prozedur. Das Blut wird aus der Exzisionshöhle gleichzeitig abgesaugt, so dass das Auftreten insuffizienter Proben durch etwaige Einblutungen und Hämatome vermieden werden kann (23).

Durch die Erhöhung der Menge von entnommenem Gewebematerial ist die Treffsicherheit bei der Vakuumschneidbiopsie ebenfalls erhöht. Sie gilt im Vergleich zur einfachen Stanzbiopsie als ein Verfahren, bei dem eine signifikant geringere Anzahl von DCIS unerkannt bleibt (22). Überwiegend werden suspekter Mikrokalkbefunde mittels dieses Verfahrens abgeklärt (36, 23).

### **2.4.3. Histopathologische Diagnostik des Mammakarzinoms**

Ungeachtet der heute zur Verfügung stehenden modernen bildgebenden Diagnostikverfahren, die in vielen Fällen eine sehr genaue Verifizierung klinischer Verdachtsfälle von Mammakarzinomen oder eine Abklärung sonstiger suspekter Läsionen ermöglichen, kommt der histopathologischen Diagnostik die entscheidende Bedeutung zur definitiven Karzinomdiagnose bzw. zum Karzinomausschluss zu. Voraussetzungen sind dabei, dass die Materialprobe tatsächlich die diagnostisch relevante Zielstruktur beinhaltet, das Material adäquat histologisch aufgearbeitet werden konnte und entsprechende diagnostische Erfahrungen seitens des Pathologen vorliegen.

Die histopathologische Primärdiagnostik erfolgt häufig anhand von Material, das unterstützt durch bildgebende Verfahren gewonnen wurde (vgl. Abschn. 2.4.2.). An den zumeist in Formaldehyd übersandten Gewebeproben wird eine Aussage zur Dignität suspekter Mammaprozesse vorgenommen. Sofern die Ergiebigkeit des Materials derartige Beurteilungen zulässt, wird bei malignen Tumoren der Tumortyp und das Invasions- bzw. Ausbreitungsverhalten ermittelt. Auch die Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status ist hieran bereits möglich. Nach abgeschlossener bildgebender und histologischer Diagnostik wird die brusterhaltende oder ablativ chirurgische Therapie durchgeführt. Die hierbei gewonnenen

Operationspräparate werden nach standardisierten Verfahren makroskopisch beurteilt, um Aussagen zur Ausdehnung des Tumors, einer möglichen Multizentrität und zum Resektionsrandstatus zu erzielen (29).

An den Operationspräparaten des axillären Binde- und Fettgewebes werden die Anzahl der erfassten axillären Lymphknoten und ihr Tumorbefall ermittelt.

Als modernes diagnostisches Verfahren, das zugleich prognostische Bedeutung besitzt, wird seit mehreren Jahren die Beurteilung von Sentinel-Lymphknoten-Biopsien (SNB) durchgeführt.

Der oder die Sentinel-Lymphknoten sind die ersten Lymphknoten im Abflussgebiet eines Mammakarzinoms, die die höchste Wahrscheinlichkeit haben, metastatisch befallen zu sein (32), weil über sie der größte Teil der Lymphe der betreffenden Mamma abgeleitet wird. Zur Darstellung der entsprechenden Lymphknoten werden in das Brustdrüsengewebe um den Tumor radioaktive Tracer oder (blauer) Farbstoff injiziert. Diese Substanzen werden durch das Lymphsystem abgeleitet, reichern sich in den Sentinel-Lymphknoten an und können hier optisch bzw. durch nuklearmedizinische Verfahren detektiert und operativ entfernt werden. Ist kein metastatischer Befall vorhanden, so kann auf eine komplette Dissektion der Axilla verzichtet werden. Wenn dagegen der axilläre Sentinel-Lymphknoten befallen ist, folgt die konventionelle axilläre Lymphadenektomie einschließlich des zugehörigen Weichgewebes. Bei bis zu 2 cm großen Tumoren und primärer Operation kann die SNB angewendet werden. Nicht indiziert ist sie bei Schwangerschaft, Multizentrität, inflammatorischem Mammakarzinom, Zweitkarzinom, vorausgegangen Operationen im Brust- und Axillabereich (32) sowie beim weit fortgeschrittenen Mammakarzinom, da hier die Filterfunktion nicht ungestört ist (22). Die Anwendung der SNB erfolgt gegenwärtig noch nicht routinemäßig, sondern vorerst innerhalb klinischer Studien (22, 32, 45).

Die mit über 90 % hohe Sensitivität der SNB (22) kann für die Patientin mit einer verbesserten postoperativen Lebensqualität verbunden sein. Im günstigsten Fall kann der Patientin bei kleinem Primärtumor und negativem SNB-Befund eine Dissektion der Axilla mit allen unangenehmen Folgen, wie z. B. Ödemen, erspart bleiben.

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen praktizierte histopathologische Befunderhebung wird in Abschnitt 3.3. ausführlich dargestellt.

## **2.5. Gesundheitspolitische Aspekte**

Das Mammakarzinom tritt in westlichen Ländern mit einer Inzidenz von ca. 70-80 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen/Jahr auf (7). Die Inzidenz ist in der Bundesrepublik Deutschland in den letzten Jahren ansteigend (43) und wird mit etwa 90,8 Erkrankungen pro 100.000 Frauen und Jahr für den Zeitraum der Jahre 1998-2000 ausgewiesen (6). Auch im Land Brandenburg werden seit Beginn der Krebsregistrierung durch Klinische Krebsregister im Jahr 1996 jährlich zunehmende Anzahlen von Neuerkrankungen verzeichnet (48). Allerdings deuten neuere Befunde auf eine Abnahme der Inzidenz und Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre hin, wobei aber noch nicht eindeutig erwiesen ist, ob es sich um Auswirkungen einer veränderten Todesursachenstatistik oder um tatsächliche biologische Phänomene handelt (6).

Trotz modernster Diagnose- und Therapiekonzepte gibt es immer noch eine hohe Anzahl von Frauen, die am Mammakarzinom versterben. In den letzten Jahrzehnten wurden hinsichtlich einer Senkung der Letalität beim Mammakarzinom seitens der medizinischen Forschung und Betreuung erhebliche Anstrengungen unternommen. Es konnte aber in Deutschland bislang keine nennenswerte Reduktion der Letalität erreicht werden (43).

Das Bild der Erkrankung mit allen Risikofaktoren und Erscheinungsformen ist äußerst komplex. Bemühungen einer primären Prävention, d. h. einer Verhinderung der Krankheit z. B. durch eine Chemoprävention, sind bislang praktisch noch nicht relevant (43). Das größte Potential zur Reduktion der Letalität liegt folglich in der sekundären Prävention, d. h. in der verbesserten Früherkennung, sowie in der effizienten interdisziplinären Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Das vorrangige Ziel ist in jedem Fall die Erhaltung und Sicherung der Lebensqualität.

Die Lebensqualität der betroffenen Frau gilt es in besonderem Maße zu berücksichtigen, was zu einer neuen Sichtweise des Gesamtkonzepts der Diagnose und der Therapie von Brustkrebs geführt hat. Dies berücksichtigt die frühe Erkennung und damit die weniger belastende Behandlung der Erkrankung, was wiederum eine verbesserte Lebensqualität zur Folge hat (1).

Hinsichtlich der Optimierung von Versorgungsstrukturen und Therapieverfahren hat sich in den vergangenen Jahren viel Neues getan. Qualitätsgesicherte Mammographie-Screenings mit dem Ziel, bei symptomfreien Frauen suspekta Mammapstrukturen im frühen Stadium zu erfassen und abzuklären, tragen nachweislich zur Senkung der Sterberate bei (30). Von 1990–1994 sank die Sterblichkeit in den USA um jährlich 2 % (28). Der Hauptgrund dafür ist neben konsequenter postoperativer Medikation und Bestrahlung nach radikaler Operation die Einführung eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms. Jährlich durchgeführte Mammographien bei Frauen im Alter von 50–74 Jahren konnten die Letalität um 26 % senken. Erklärbar ist dies dadurch, dass in einem Krankheitsstadium mit nicht palpablen und sichtbaren Befunden, d. h. zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, die Erkennung des Karzinoms gelang (28).

Ein statistisch signifikanter positiver Effekt des Früherkennungsprogramms lässt sich jedoch erst nach 10–15 Jahren ableiten.

Weitere Studien aus den Niederlanden und Skandinavien bescheinigen eine Letalitätsreduktion in der Gruppe der 50– bis 69-Jährigen um 25–30 % (53).

Dass Deutschland dem Vergleich mit den USA und anderen europäischen Nachbarländern wie den Niederlanden, England und Schweden nicht standhält, liegt zum einen am Fehlen eines flächendeckenden Früherkennungsprogramms, zum anderen daran, dass nur etwa jede zweite an Brustkrebs erkrankte Frau eine adäquate, leitliniengerechte Therapie mit bestmöglichen Ergebnissen erhält (28). Die regionalen Unterschiede in den Behandlungskonzepten und die flächenhaft nicht gesicherte individuelle Therapie sind als Ursache dafür zu sehen.

Derzeit wird in Deutschland von einigen aktuellen Modellprojekten ausgehend ein flächendeckendes Mammographie-Screening für 50- bis 69jährige Frauen eingeführt. Es wird qualitätsgesichert nach europäischen Leitlinien umgesetzt und basiert auf der Stufe-3-Leitlinie „Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“ (43). Bis zum Jahr 2007 sollen 86 Screening-Einheiten eingerichtet werden, die mit korrespondierenden Brustzentren in Verbindung stehen (53).

Die Forderung nach Zentralisierung der Behandlungsstandorte wird zum einen durch die zertifizierten Mammazentren und sektorübergreifend durch Disease-Management-Programme realisiert, wobei bei diesen beiden Systemen die Qualitätsanforderungen nicht einheitlich sind (4).

## 2.6. Problemstellung

Nach wie vor ist das Mammakarzinom das häufigste Malignom bei Frauen der westlichen Welt, wobei die Inzidenz weiterhin steigt. Bisher konnte trotz jahrzehntelanger intensiver Bemühungen keine nennenswerte Senkung der Letalität erreicht werden. Speziell für die Tumorerkrankung Mammakarzinom ergibt sich durch die Behandlungskette und Folgeprozesse im Hinblick auf die Interdisziplinarität ein großes Potential zur Qualitätsoptimierung und damit schließlich die gewünschte Senkung der Letalität.

Nicht nur eine Spezialisierung, auch eine Zentralisierung der Behandlung von Mammakarzinom-Patientinnen in Krankenhäusern, die eine Mindestanzahl von Patienten pro Jahr betreuen und die dazu erforderlichen strukturellen und personellen Voraussetzungen besitzen, ist von signifikanter Bedeutung für die Sicherung einer hohen Behandlungsqualität und schließlich für das Überleben der Patientinnen.

Im Klinikum Bad Saarow liegt die Behandlung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom bereits seit 1959 in den Händen von Frauenärzten. Die Entwicklung und Profilierung der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe zu einem anerkannten Zentrum der Behandlung von onkologischen Erkrankungen der Frau führte in den vergangenen 20 Jahren zu einer deutlichen Zunahme von Behandlungsfällen, wobei viele Patientinnen auch von außerhalb des regionalen Einzugsgebietes nach Bad Saarow kommen.

Seit Gründung des Klinikums besteht eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit aller an der Diagnostik und Therapie beteiligten Fachgebiete.

So gehörten individuelle Teamberatungen der Fachgebiete Gynäkologie, Radiologie, Pathologie, Internistische Onkologie und Strahlentherapie im Rahmen der Behandlung von Patientinnen mit suspekten Mammabefunden schon seit dem Beginn der 1990er Jahre zum diagnostischen Alltag in Bad Saarow, also lange bevor derartige Besprechungen im Zusammenhang mit der Entstehung von Mammazentren empfohlen wurden.

Weitere Impulse erhielt die Behandlung des Mammakarzinoms in Bad Saarow durch die Gründung des Ost-Brandenburgischen Tumorzentrums Bad Saarow e. V. im Jahre

1992, das mit dem Klinischen Krebsregister Frankfurt (Oder) eine enge Kooperation pflegt, und durch die Zertifizierung bzw. Rezertifizierung als „Brustzentrum mit Empfehlung durch die Deutsche Gesellschaft für Senologie und die Deutsche Krebsgesellschaft“ im Jahre 2004 bzw. 2005.

Die Datenerfassung von Patientinnen mit Mammakarzinomen erfolgt auf der Grundlage gesetzlicher Bestimmungen und der Onkologie-Vereinbarung des Landes Brandenburg nach dem Wohnort- bzw. Postleitzahlenprinzip. Die von der Geschäftsstelle des OBZ in Bad Saarow erfassten Tumordaten werden an das Klinische Krebsregister Frankfurt (Oder) weitergeleitet. Dort werden die Daten der lebenslangen Tumornachsorge gesammelt, ausgewertet und bislang einmal zum Ende des Jahres mit den Daten der anderen 4 Klinischen Krebsregister im Land Brandenburg in einem Sachbericht Onkologie zusammengefasst. Aufgrund der anhaltend hohen Patientenzahlen und der seit Jahren bestehenden überregionalen Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinomen auch aus anderen Bundesländern in Bad Saarow bilden die vom Tumorzentrum Land Brandenburg erarbeiteten detaillierten Sachberichte Onkologie die Aktivitäten und die Effizienz des Bad Saarower Klinikums/Mammazentrums nicht adäquat ab, da diese Berichterstattung an vorgegebene territoriale Grenzen von Versorgungsbereichen bzw. Bundesländern gebunden ist. So erklärt es sich auch, dass nicht alle im Klinikum Bad Saarow diagnostizierten und behandelten Patientinnen mit Mammakarzinomen in den oben genannten Daten des Klinischen Krebsregisters Frankfurt (Oder) enthalten sind.

Die Tätigkeit als etabliertes und zertifiziertes Brustzentrum erfordert jedoch eine möglichst lückenlose und umfassende Datenerhebung aller Patientinnen mit Mammakarzinomen und eine wissenschaftliche Auswertung derselben.

Dadurch wird es möglich, zwischen einzelnen Behandlungseinrichtungen im Land Brandenburg und in der Bundesrepublik Deutschland insgesamt entsprechende Vergleiche anzustellen und zunehmend Rückschlüsse auf die Behandlungsqualität zu ziehen. Dieser Aufgabenstellung soll sich die vorliegende Arbeit widmen, die sich auf den Zeitraum der Jahre 1995-2000 konzentriert.

Somit besteht einerseits die Möglichkeit, Aussagen zur Qualität und Quantität sowie zum follow up bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu machen.

Andererseits sollen für Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie nachfolgender Jahre, in die die Arbeitsaufnahme als zertifiziertes Brustzentrum (Gründung im Jahr 2000) mit entsprechenden Strukturvorgaben und Qualitätszielen fällt, Vergleichs- und Ausgangsdaten bereitgestellt werden.

Insbesondere sollen am Untersuchungsmaterial des HUMAINE Klinikums Bad Saarow zu folgenden Fragen Aussagen gemacht werden:

1. Wie viele Mammakarzinom-Neuerkrankungen wurden jährlich diagnostiziert und behandelt?
2. Welche Altersgruppen sind betroffen?
3. In welchen Stadien und mit welchem Malignitätsgrad wurden die Tumoren diagnostiziert und wie hoch ist der Anteil der Carcinomata in situ?
4. Welche Diagnostik- und Therapieverfahren wurden eingesetzt?
5. Welchen Stellenwert besitzen dabei die brusterhaltenden Therapieverfahren?
6. Wie hoch ist in diesem Zeitraum die Inzidenz von Lokalrezidiven, insbesondere in Fällen mit brusterhaltender Therapie?
7. Wie hoch ist die Übereinstimmung der im Mammazentrum Bad Saarow etablierten Diagnostik und Therapie mit den Vorgaben der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ (28)?