

# **Diplomarbeit**

## **Langzeit-follow-up von nonpalpablen Mammaneoplasien**

### **Ist "nonpalpabel" ein Synonym für "harmlos"?**

eingereicht von

**Stefan Alexander Sorko**

0433036

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie**

unter der Anleitung von

**Ass.-Prof. Dr.med.univ. Michael Thalhammer**

und

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Herwig Cerwenka**

Graz, Februar 2010

Stefan Alexander Sorko

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, Februar 2010*

*Stefan Alexander Sorko*

## **Danksagung**

Durch Verbesserungen in der Bildgebung stieg in den letzten Jahren die Zahl der nonpalpablen, erst durch Mammographie entdeckten Mammaneoplasien deutlich an. Zum Wohle der betroffenen Patientinnen ist es notwendig, ein aussagekräftiges Langzeit-follow-up zu kennen.

Mein ganz besonderer Dank gilt daher Ass. – Prof. Dr. med. univ. Michael Thalhammer, der mich ermuntert hat, mich mit dem Thema der vorliegenden Arbeit auseinanderzusetzen, für seine zahlreichen wissenschaftlichen Ratschläge, welche stets zur Verbesserung dieser Arbeit und zu meiner persönlichen Weiterentwicklung beigetragen haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Dr. med. univ. Peter Konstantiniuk für die statistische Betreuung der Arbeit und seine vielfältige Hilfestellung.

Dank aussprechen möchte ich weiters Ao. Univ. – Prof. Dr. med. univ. Herwig Cerwenka für seine fachliche Unterstützung, die er mir während der Erstellung dieser Arbeit zukommen ließ.

Danken möchte ich auch Frau Fejer für ihre Hilfe beim Erheben der für die Studie notwendigen Daten des Patientinnenkollektivs.

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Viele Studien beschäftigen sich mit dem Thema „Mammaneoplasien“, wobei kaum zwischen palpablen und nicht palpablen Tumoren unterschieden wird. Aufgrund verbesserter Bildgebung werden immer mehr nonpalpable Mammaneoplasien radiologisch entdeckt. Bisher liegen keine genauen Daten über das Langzeit-follow-up vor.

**Methodik:** Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, die klinische Daten von 309 Patientinnen beinhaltet, welche vor mindestens 10 Jahren an der chirurgischen Abteilung der Med. Universität Graz operiert worden sind. Es wurde statistisch untersucht, ob gewisse Konstellationen von Risikofaktoren sowohl mit einem erhöhten Risiko für Metastasen und Lokalrezidiven einhergehen, als auch zu einer signifikanten Abnahme der Überlebenszeit führen.

**Ergebnisse:** Bei der Auswertung der Daten wurde festgestellt, dass es bei den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen sowohl zum Auftreten von Fernmetastasen und Lokalrezidiven als auch zu einer Abnahme des Gesamtüberlebens kam. Bei dem im Langzeit-follow-up ausgewerteten Patientinnenkollektiv wurde in 6,9% der Fälle ein Lokalrezidiv festgestellt und bei 15,3% traten Fernmetastasen auf. 14,2% der Patientinnen verstarben an der malignen Grunderkrankung. Bezogen auf die Lokalrezidive wurde für den Läsionstyp (Kalk, Density, Tumor, pathologische Sekretion) ein p – Wert von 0,015 erhoben. Beim Vorhandensein von Mikroverkalkungen ergab sich statistisch ein vermehrtes Auftreten von Lokalrezidiven. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, bei denen eine adjuvante Hormontherapie durchgeführt wurde, ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an einem Lokalrezidiv zu erkranken. Zwischen dem betroffenen Quadranten und dem Auftreten von Fernmetastasen besteht ein statistischer Zusammenhang. Patientinnen, bei denen die Neoplasien im unteren inneren Quadranten auftraten, hatten häufiger Fernmetastasen. Patientinnen, bei denen die linke Brust betroffen war, zeigten statistisch ( $p = 0,064$ ) ein kürzeres Gesamtüberleben. Einen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben ergab das T – Stadium ( $p < 0,001$ ) ebenso wie die Multizentrität ( $p = 0,04$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass „nicht palpabel“ keineswegs ein Synonym für „eine gute Prognose“ ist, da bei den betroffenen Patientinnen sowohl Metastasen als auch Lokalrezidive in der Nachsorge auftreten können. Die gewonnenen Daten sollen eine zielorientiertere und kostengünstigere Nachsorge ermöglichen.

## **Abstract**

**Background:** Many studies deal with the topic breast cancer. However, there are nearly no distinctions drawn between palpable and impalpable breast cancer. Due to better imaging, more and more nonpalpable tumors are diagnosed nowadays whereas no exact data exist about the long-term follow-up.

**Methods:** This paper is based on a retrospective study comprising clinical data of 309 female patients who underwent surgery at the surgical department of the Medical University of Graz at least 10 years ago. With the data obtained from these patients a statistical analysis was done to find out whether certain constellations of risk factors go hand in hand with an increased risk for systemic metastases and local recurrences as well as with a significant decrease in survival time.

**Results:** Evaluation of the data yielded that to patients included in our study systemic metastases and local recurrences occurred and a decrease in survival time was detected. In long-term follow-up a local recurrence was diagnosed in 6.9% of the patients, systemic metastases were found in 15.3%. 14.2% of the patients died due to the malignant primary disease. Statistical analysis showed that there was a correlation between the type of the lesion (tumor, density, pathological microcalcifications and secretion) and the incidence of local recurrences ( $p = 0.015$ ). For pathological microcalcifications an increased number of local recurrences was statistically detected. Furthermore, a statistical correlation between the quadrant concerned and the incidence of systemic metastases was verified. Patients with a tumor in the lower inner quadrant are more frequently afflicted with systemic metastases. Similarly, patients with an invasive lobular carcinoma were more often diagnosed with systemic metastases. Patients whose left breast was affected statistically showed a shorter survival time ( $p = 0.064$ ). T-stadium ( $p < 0.001$ ) and multicentricity ( $p = 0.04$ ) had a negative effect on overall survival time as well.

**Conclusio:** The results of this study show that impalpable is not a synonym for „a good prognosis“, because a group of patients was affected by systemic metastases as well as by local recurrences. With the help of these findings, a better and a more cost-effective aftercare should be obtained.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagung.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis.....	v
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Tabellenverzeichnis.....	xi
Abkürzungen.....	xiii
<b>1. Allgemeines.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Epidemiologie und Ätiologie.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Ätiologie.....	1
<b>1.2. Bildgebende Verfahren in der Diagnose von Mammakarzinomen.....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Mammographie.....	5
1.2.1.1 Technische Grundlagen, Ablauf und Befundung der Mammographie..	5
1.2.1.2 Screening mithilfe der Mammographie.....	7
1.2.1.3 Radiologische Begutachtung von malignen Brustveränderungen.....	8
1.2.2 Sonographie.....	8
1.2.3. Galaktographie.....	9
1.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT).....	9
1.2.5 Computertomographie (CT).....	10
<b>1.3 Präoperative Markierung von suspekten Mammaläsionen.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4. Operative Therapie maligner Veränderungen.....</b>	<b>11</b>
<b>1.5 Histologie maligner Veränderungen der Mamma.....</b>	<b>13</b>
1.5.1 Carcinoma in situ.....	13
1.5.2 Invasive Mammakarzinome.....	14
<b>1.6 Faktoren, die sich auf die Prognose eines Mammakarzinoms auswirken.....</b>	<b>14</b>
1.6.1 TNM – Klassifikation.....	15
1.6.2 Rezeptorstatus.....	16
1.6.3 Grading.....	16
<b>1.7 Postoperative Behandlung.....</b>	<b>16</b>
1.7.1 Adjuvante Chemotherapie.....	17
1.7.2 Adjuvante Strahlentherapie.....	17
1.7.3 Adjuvante Hormontherapie.....	17
<b>1.8 Lokalrezidive und Fernmetastasen.....</b>	<b>18</b>
1.8.1 Lokale und lokoregionäre Rezidive.....	18
1.8.2 Metastasen.....	18
<b>1.9 Zielsetzung.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>20</b>
2.1 Material.....	20
2.2 Einschlusskriterien.....	21
2.3 Ausschlusskriterien.....	21
2.4. Methoden.....	21
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Charakteristika aller Fälle.....</b>	<b>23</b>
3.1.1 Alter der Patientinnen.....	23
3.1.2 Läsionstyp.....	23
3.1.3 Markierungsart.....	24

3.1.4 Körperseite .....	25
3.1.5 Quadrant .....	25
3.1.6 Operationsart .....	26
3.1.7 Histologie .....	26
3.1.8 Multizentrität .....	27
3.1.9 Invasive TumorgroÙe .....	27
3.1.10 TNM .....	28
3.1.10.1 Tumorstadien .....	28
3.1.10.2 Lymphknotenstatus .....	28
3.1.10.3 M – Stadium .....	29
3.1.11 Hormonrezeptorstatus .....	29
3.1.11.1 Östrogenrezeptoren .....	29
3.1.11.2 Progesteronrezeptoren .....	30
3.1.12 Postoperative adjuvante Therapien .....	30
3.1.12.1 Postoperative Strahlentherapie .....	30
3.1.11.2 Postoperative Hormontherapie .....	31
3.1.12.3 Postoperative Chemotherapie .....	31
3.2 Langzeit-follow-up .....	32
3.2.1 Lokalrezidive .....	33
3.2.1.1 Lokalrezidive insgesamt .....	33
3.2.1.2 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Alter der Patientin .....	33
3.2.1.3 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Läsionstyp .....	34
3.2.1.4 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der präoperativen Markierungsart .....	36
3.2.1.5 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der betroffenen Körperseite .....	36
3.2.1.6 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem betroffenen Quadranten .....	36
3.2.1.7 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Operationsart .....	37
3.2.1.8 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Histologie .....	37
3.2.1.9 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem T – Stadium .....	39
3.2.1.10 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Multizentrität .....	40
3.2.1.11 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der invasiven TumorgroÙe .....	40
3.2.1.12 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Lymphknotenstatus .....	40
3.2.1.13 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Grading .....	41
3.2.1.14 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Hormonrezeptorstatus .....	41
3.2.1.15 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Strahlentherapie .....	42
3.2.1.16 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Hormontherapie .....	43

3.2.1.17 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Chemotherapie .....	44
3.2.1.18 Korrelation zwischen der lokalrezidivfreien Überlebenszeit und dem historischen Zeitraum .....	44
3.2.1.19 Multivariate Analyse .....	45
3.2.2 Fernmetastasen .....	45
3.2.2.1 Fernmetastasen insgesamt .....	45
3.2.2.2 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Alter der Patientin .....	46
3.2.2.3 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem radiologisch festgestellten Läsionstyp .....	46
3.2.2.4 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der präoperativen Markierungsart .....	47
3.2.2.5 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der betroffenen Körperseite .....	47
3.2.2.6 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem betroffenen Quadranten .....	47
3.2.2.7 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der angewendeten Operationsart .....	48
3.2.2.8 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Histologie .....	49
3.2.2.9 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem T – Stadium .....	49
3.2.2.10 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Multizentrität .....	50
3.2.2.11 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der invasiven Tumorgröße .....	51
3.2.2.12 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Lymphknotenstatus .....	51
3.2.2.13 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Grading .....	52
3.2.2.14 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Östrogenrezeptorstatus .....	53
3.2.2.15 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Progesteronrezeptorstatus .....	54
3.2.2.16 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Strahlentherapie .....	55
3.2.2.17 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Hormontherapie .....	56
3.2.2.18 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Chemotherapie .....	56
3.2.2.19 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem historischen Zeitraum .....	57
3.2.2.20 Multivariate Analyse .....	57
3.2.3 Gesamtüberleben .....	58
3.2.3.1 Gesamtüberleben insgesamt .....	58
3.2.3.2 Gesamtüberleben und Alter .....	58
3.2.3.3 Gesamtüberleben und Läsionstyp .....	59
3.2.3.4 Gesamtüberleben und Markierungsart .....	59
3.2.3.5 Gesamtüberleben und Körperseite .....	59

3.2.3.6 Gesamtüberleben und betroffener Quadrant .....	60
3.2.3.7 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Operationsart .	60
3.2.3.8 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Histologie .....	62
3.2.3.9 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem T – Stadium...	62
3.2.3.10 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Multizentrität .....	63
3.2.3.11 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der invasiven Tumorgroße .....	64
3.2.3.12 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Lymphknotenstatus .....	64
3.2.3.13 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Grading.....	65
3.2.3.14 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Hormonrezeptorstatus .....	66
3.2.3.15 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Strahlentherapie .....	66
3.2.3.16 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Hormontherapie .....	67
3.2.3.17 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Chemotherapie.....	67
3.2.3.18 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem historischen Zeitraum .....	68
3.2.3.19 Multivariate Analyse .....	69
4. DISKUSSION .....	70
Conclusio .....	74
Literaturverzeichnis .....	75

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Läsionstypen .....	24
Abbildung 2: Verteilung der Markierungsarten .....	24
Abbildung 3: Graphische Darstellung des betroffenen Quadranten.....	25
Abbildung 4: Verteilung der durchgeführten Operationsart.....	26
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Multizentrität.....	27
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Häufigkeit der postoperativen Strahlentherapie	31
Abbildung 7: Graphische Darstellung der Häufigkeit der postoperativen Hormontherapie	31
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit der postoperativen Chemotherapie.	32
Abbildung 9: Kurve für das rezidivfreie Überleben .....	33
Abbildung 10: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zu den Läsionstypen .....	35
Abbildung 11: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Relation zu den Läsionstypen nach erfolgter Zusammenfassung von Density und Tumor.....	35
Abbildung 12: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zu den histologischen Typen.....	38
Abbildung 13: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Relation zu den histologischen Typen nach erfolgter Zusammenfassung.....	39
Abbildung 14: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zur Multizentrität ...	40
Abbildung 15: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zur Hormontherapie .....	43
Abbildung 16: Kurve für das metastasenfreie Überleben .....	46
Abbildung 17: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zum betroffenen Quadranten.....	48
Abbildung 18: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zur Histologie in 2 Gruppen .....	50
Abbildung 19: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zur Multizentrität .....	51
Abbildung 20: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation mit dem Lymphknotenstatus.....	52
Abbildung 21: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zum Grading....	53
Abbildung 22: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zum Progesteronrezeptorstatus.....	54
Abbildung 23: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zur adjuvanten Strahlentherapie .....	55
Abbildung 24: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zur adjuvanten Chemotherapie.....	57
Abbildung 25: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zu den Läsionstypen nach erfolgter Zusammenfassung von Density und Kalk .....	59
Abbildung 26: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zur betroffenen Körperseite .....	60
Abbildung 27: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zur Operationsart.....	61
Abbildung 28: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum T-Stadium .....	63
Abbildung 29: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zur Multizentrität .....	63
Abbildung 30: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum Lymphknotenstatus	65
Abbildung 31: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum Grading .....	66
Abbildung 32: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation mit einer adjuvanten Chemotherapie.....	67

Abbildung 33: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum historischen Zeitraum  
..... 68

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine und determinierende Risikofaktoren (modifiziert nach 3).....	2
Tabelle 2: Übersicht der TNM-Klassifikation (modifiziert nach 25).....	15
Tabelle 3: Gesamtübersicht der primären Neoplasien.....	20
Tabelle 4: Altersverteilung des Patientinnen.....	23
Tabelle 5: Gesamtübersicht der Histologie.....	27
Tabelle 6: Verteilung der Tumorstadien.....	28
Tabelle 7: Überblick des Lymphknotenstatus.....	29
Tabelle 8: Intensität der Östrogenrezeptoren.....	30
Tabelle 9: Intensität der Progesteronrezeptoren.....	30
Tabelle 10: Aufgliederung des Patientinnenkollektivs in zwei vom Alter abhängige Gruppen.....	34
Tabelle 11: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Läsionstyp .....	34
Tabelle 12: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem betroffenen Quadranten.....	36
Tabelle 13: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Operationsart .....	37
Tabelle 14: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Histologie.....	37
Tabelle 15: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem T – Stadium .....	39
Tabelle 16: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Lymphknotenstatus.....	41
Tabelle 17: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Grading ..	41
Tabelle 18: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Progesteronrezeptorstatus.....	42
Tabelle 19: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Östrogenrezeptorstatus.....	42
Tabelle 20: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der adjuvanten Strahlentherapie.....	42
Tabelle 21: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der adjuvanten Hormontherapie.....	43
Tabelle 22: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Chemotherapie.....	44
Tabelle 23: Ergebnisse der multivariaten Analyse betreffend dem Thema „Lokalrezidive“ .....	45
Tabelle 24: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem radiologisch festgestellten Läsionstyp.....	47
Tabelle 25: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem betroffenen Quadranten.....	48
Tabelle 26: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der angewendeten Operationsart.....	49
Tabelle 27: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Histologie.....	49
Tabelle 28: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem T – Stadium .....	50
Tabelle 29: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Lymphknotenstatus.....	51
Tabelle 30: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Grading..	52

Tabelle 31: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Östrogenrezeptorstatus .....	53
Tabelle 32: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Progesteronrezeptorstatus .....	54
Tabelle 33: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Strahlentherapie .....	55
Tabelle 34: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Hormontherapie .....	56
Tabelle 35: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Chemotherapie .....	56
Tabelle 36: Multivariate Analyse für das Auftreten von Fernmetastasen .....	58
Tabelle 37: Überblick des Gesamtüberlebens .....	58
Tabelle 38: Gesamtüberleben und betroffener Quadrant .....	60
Tabelle 39: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Operationsart .....	61
Tabelle 40: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Histologie .....	62
Tabelle 41: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem T – Stadium .....	62
Tabelle 42: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Lymphknotenstatus ...	64
Tabelle 43: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Grading .....	65
Tabelle 44: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Strahlentherapie .....	66
Tabelle 45: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Hormontherapie .....	67
Tabelle 46: Multivariate Analyse des Themas „Gesamtüberleben“ .....	69
Tabelle 47: Ergebnis der multivariaten Analyse für das T - Stadium .....	74

## Abkürzungen

ADH	atypische ductale Hyperplasie
BET	brusterhaltende Tumorektomie
BRCA 1,2	Breast Cancer 1,2
CC	cranio - caudal
CMF - Schema	Cyclophosphamid - Methotrexat - 5 Fluoruracil - Schema
CT	Computertomographie
DCIS	ductales carcinoma in situ
g	Gramm
G	Grading
HER2	human epidermal growth factor
HRT	Hormone Replacement Therapy
IARC	International Agency for Research on Cancer
IRS	immunreaktiver Score
kV	Kilovolt
LCIS	lobuläres carcinoma in situ
MLO	medio - laterale Schräg - Aufnahme
MRM	modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
mSV	Millisievert
n	Anzahl der Patientinnen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
TNM - Klassifikation	Tumor Nodes Metastasen - Klassifikation
ZNS	Zentralnervensystem

# **1. Allgemeines**

Bei einer Mammaneoplasie handelt es sich um eine maligne Entartung des Drüsengewebes der Brust. Ausgangspunkt der Entartung ist das Epithel der Drüsengänge oder der Drüsenläppchen. Derzeit muss etwa jede zehnte Frau damit rechnen, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken. (1)

## **1.1. Epidemiologie und Ätiologie**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Im Jahr 2004 erkrankten laut Statistik Austria 36 923 Menschen an bösartigen Neubildungen, wobei 17 343 Frauen betroffen waren. Bei der Aufteilung der Tumoren nach der Lokalisation zeigt sich, dass Mammaneoplasien mit einem Anteil von 28% die häufigste maligne Erkrankung der Frauen darstellen. Bei Männern tritt diese Form der Krebserkrankung sehr selten auf und belief sich 2004 auf 0,3% aller Krebsfälle. Anhand der Daten des Österreichischen Krebsregisters (Stand 11.9.2007) kann man einerseits die Inzidenz der malignen Erkrankungen der weiblichen Brust, andererseits die daraus resultierende Mortalität ablesen. Betrachtet man die Inzidenz von 1983 bis 2004 in Österreich, zeigt sich ein Anstieg, der in allen westlichen Ländern festzustellen ist. Dieser Anstieg ist hingegen bei der Mortalität nicht zu erkennen. (1,2)

### **1.1.2 Ätiologie**

Seit Jahren beschäftigen sich unzählige Studien mit den Ursachen für das Auftreten von Mammaneoplasien. Obwohl bis heute keine einheitliche Theorie aufgestellt werden konnte, die das Entstehen solcher Neoplasien eindeutig erklärt, wurden doch Faktoren gefunden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit die Entstehung solcher begünstigen. Diese sogenannten Risikofaktoren werden in der Literatur in zwei große Gruppen unterteilt, nämlich in die Gruppe der allgemeinen und die der determinierenden Risikofaktoren. (3)

**Tabelle 1: Allgemeine und determinierende Risikofaktoren (modifiziert nach 3)**

<b>Allgemeine Risikofaktoren</b>	<b>Determinierende Risikofaktoren</b>
Geschlecht	Genetische Prädisposition
Alter	Familienanamnese
Größe	Strahlenexposition
Westliche Lebensweise	Hormonsubstitution
Frühe Menarche (<12J); späte Menopause (> 55J)	
Body-Mass-Index > 35 (postmenopausal)	
Alkohol	

Die durchgeführten Studien zeigen, dass das Alter und die Genetik die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten eines Mammakarzinoms bei Frauen darstellen. Bei den 60% der Brustkrebskrankungen, für die tatsächlich Risikofaktoren gefunden werden konnten, ist in mehr als der Hälfte der Fälle das Alter verantwortlich. Zu Risikopatientinnen zählen sowohl jene Frauen, bei denen die Menarche vor dem 12. oder die Menopause nach dem 55. Lebensjahr aufgetreten ist, als auch jene Frauen, deren erste Schwangerschaft nach dem 30. Lebensjahr stattgefunden hat. (4)

Ein Meilenstein in der Ursachenforschung des Mammakarzinoms war die Entdeckung der zwei Gene BRCA1 und BRCA2, welche bei Mutationen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms einhergehen. (1)

Um die Häufigkeit des Auftretens von familiärem Brustkrebs zu evaluieren, wurde in Dänemark von Gerdes et al. eine Studie zu diesem Thema durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden 267 dänische Familien, die eine typische Familienanamnese zeigten, auf BRCA1 und BRCA2 – Mutationen hin untersucht. Bei 76 Familien konnte tatsächlich eine solche Mutation (68% BRCA1, 32% BRCA2) nachgewiesen werden. (5)

Heute weiß man, dass lediglich 50% aller genetisch bedingten Brustkrebsfälle auf die Mutationen des BRCA1 oder BRCA2 Brustkrebsgens zurückgeführt werden können. Für den Rest werden Mutationen in noch nicht bekannten Brustkrebsgenen vermutet. (6)

PatientInnen, die diese Mutationen aufweisen, nehmen in der Medizin eine ganz besondere Stellung ein. Betroffene männliche Patienten haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko, an einem Kolon- bzw. Prostatakarzinom, weibliche Patienten an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Das durch diesen Gendefekt ausgelöste Mammakarzinom tritt vor allem bei jüngeren PatientInnen auf. Da in diesem Alter das Brustgewebe sehr dicht ist, ist die traditionelle Mammographie oft nicht aussagekräftig genug. Hier werden die Vorteile der MR – Diagnostik genützt. (1)

Im letzten Jahrzehnt wurde ein Risikofaktor, nämlich der Einfluss von Hormonpräparaten auf die Entstehung von Mammakarzinomen, besonders heftig diskutiert.

Die Hormonersatztherapie wurde bis vor wenigen Jahren sehr häufig zur Behandlung von Wechselbeschwerden eingesetzt. Eine Untersuchung aus dem Jahr 1999 belegt eindrucksvoll die Annahme, dass mindestens 20 Millionen Frauen in entwickelten Ländern bereits zum damaligen Zeitpunkt eine Hormonersatztherapie (HRT) erhalten haben. (7) Eine der bekanntesten Studien auf diesem Gebiet, die „Million Women Study“, welche im Zeitraum von 1996 bis 2001 in Großbritannien durchgeführt wurde, zeigt auf, dass die Einnahme von HRT das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, vergrößert. Zur Zeit der Einnahme von HRT besteht nachgewiesenermaßen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Brustkrebs, welches mit einem tödlichen Ausgang dieser Erkrankung verbunden sein kann. Die Folgewirkung ist bei der Einnahme von Östrogen – Progesteron Kombinationen beträchtlich höher als bei der Einnahme anderer Sorten von HRT. Daher hat auch im Juni 2005 die IARC die Behandlung von Frauen in der Menopause mit HRT als krebsauslösend eingestuft. Aus diesem Grund soll also nach dem heutigen Wissensstand eine Behandlung mit Hormonpräparaten nur in wirklich notwendigen Fällen über einen möglichst kurzen Zeitraum und nicht – wie früher üblich – über mehrere Jahre hindurch durchgeführt werden. (8,9)

Ebenso beschäftigten sich in den letzten Jahren vermehrt Studien mit der möglichen Gefahr, die die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva auf die Entstehung eines Mammakarzinoms haben kann. Eine bekannte Metaanalyse auf diesem Gebiet wurde in Großbritannien durchgeführt und umfasste ein Kollektiv von etwa 150 000 Patientinnen. Sie kam zum Ergebnis, dass die Einnahme von oralen hormonellen Kontrazeptiva das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, nur leicht erhöht. Weiters zeigte sich, dass nach dem Absetzen der Medikation das relative Risiko an Brustkrebs zu erkranken wieder absinkt und nach zehn Jahren dem Risiko entspricht, das Frauen haben, die keine hormonellen Kontrazeptiva eingenommen haben. Interessant war außerdem die Erkenntnis, dass bei jenen Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnahmen und bei denen Brustkrebs diagnostiziert wurde, der Brustkrebs zum Zeitpunkt der Diagnose weniger stark fortgeschritten war, als bei jenen Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva verwendeten. (38)

Häufig wird auch der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Genuss- und Suchtmitteln (Alkohol, Nikotin) und dem Auftreten eines Mammakarzinoms diskutiert. Das Wissen über etwaige Zusammenhänge ist nicht nur für Mädchen und Frauen, die

vermehrt zu Zigaretten und alkoholischen Getränken greifen, von großer Bedeutung, sondern auch für die Gesundheitspolitik eines jeden Landes, um rechtzeitig Vorsorgemaßnahmen in die Wege leiten zu können.

Mehrere Studien belegen tatsächlich, dass der Konsum von mehr als 5g Alkohol pro Tag das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, begünstigt. Eine von Bowlin et al. durchgeführte Studie zeigt, dass Frauen, die regelmäßig trinken, ein höheres Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken als Nichttrinkerinnen, wobei das Risiko proportional zur konsumierten Menge ansteigt, aber vom Alter der Patientin unabhängig ist. (10)

Was den Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und erhöhtem Brustkrebsrisiko betrifft, gehen die Meinungen stark auseinander. Tatsache ist, dass sich im Zigarettenrauch eine Vielzahl von krebserregenden Stoffen befindet, wobei aber eine Präferenz für das Entstehen eines Mammakarzinoms bisher nicht eindeutig festgestellt werden konnte. Dies belegt auch eine umfassende englische Studie, durchgeführt an etwa 150 000 Frauen, die letztendlich zum Schluss kam, dass Rauchen wenig oder gar keinen Einfluss auf das Risiko, Brustkrebs zu entwickeln, hat. (11) Hingegen zeigten schon einige frühere Arbeiten auf, dass die Bestandteile des Tabakrauches eine antiöstrogene Wirkung haben und sich somit möglicherweise eher Brustkrebs - hemmend als Brustkrebs - fördernd verhalten. Eindeutig jedoch konnte durch Untersuchungen belegt werden, dass der Zigarettenkonsum eine schützende Wirkung bei genetisch determinierten Karzinomen zeigt. Frauen mit BRCA1 – und BRCA2 – Mutationen, die länger als vier Jahre Zigaretten geraucht hatten, wiesen ein um 54% geringeres Risiko auf, an Brustkrebs zu erkranken, als jene Frauen mit diesen Genmutationen, die niemals geraucht hatten. (12)

Neben erwiesenen biologischen Faktoren, fettreicher Ernährung und möglicher Strahlenbelastung gibt es sicher noch eine Reihe weiterer Faktoren, die kanzerogen wirken, bis heute aber noch nicht ausfindig gemacht werden konnten.

Andererseits gibt es aber auch Faktoren, die das Brustkrebsrisiko senken können. Zu diesem Thema gibt es z.B. einige Studien, die sich in den letzten Jahren mit der Wirkung von Aspirin auf die Herabsetzung des Brustkrebsrisikos beschäftigt haben. Um die Resultate der diversen Studien besser vergleichbar zu machen, wurden die betreffenden Daten von deutschen Wissenschaftlern einer Metaanalyse unterzogen und deckten sehr interessante Zusammenhänge auf. So gibt es nicht nur einen indirekten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Aspirin und dem Brustkrebsrisiko, sondern es scheint auch eine dosisabhängige Beziehung zu existieren. (13)

## **1.2. Bildgebende Verfahren in der Diagnose von Mammakarzinomen**

In den letzten Jahrzehnten kam es stetig zu Verbesserungen der bildgebenden Verfahren, welche aus dem medizinischen Alltag nicht mehr wegzudenken sind. In der Diagnostik von Mammaneoplasien und deren Nachsorge kommen die Mammographie, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronenemissionstomographie (PET), die Sonographie und die Galaktographie zum Einsatz. Diese bildgebenden Verfahren spielen in der vorliegenden Arbeit eine entscheidende Rolle, da sich nonpalpable Neoplasien jeglicher Tastuntersuchung entziehen und sich daher nur mittels der oben genannten bildgebenden Verfahren nachweisen lassen.

### **1.2.1 Mammographie**

In der überwiegenden Anzahl von Fällen ist ein von einer Patientin oder vom Arzt getasteter Knoten der erste Hinweis für einen Tumor in der Brust. Andere von außen erkennbare Anzeichen können Einziehungen, Hautrötungen, Mastitis, das Auftreten von Orangethautoptik oder eine Sekretion der Mamille sein. Als Folge wird eine Mammographie durchgeführt, um die Ursache der aufgetretenen Veränderung zu eruieren.

(14)

#### **1.2.1.1 Technische Grundlagen, Ablauf und Befundung der Mammographie**

Die Mammographie stellt eine Röntgenuntersuchung vorwiegend der weiblichen Brust dar und spielt in der Früherkennung – speziell von nonpalpablen – Mammakarzinomen die wichtigste Rolle aller bildgebenden Verfahren.

Gegen Ende des 19. Jahrhunderts begannen Wissenschaftler Röntgenstrahlen zur Erkennung von Krebs einzusetzen. Der deutsche Chirurg Albert Salomon war der erste Arzt, der Röntgenstrahlen im Zusammenhang mit Mammakarzinomen verwendete, aber nicht um sie aufzufinden, sondern um Operationspräparate zu klassifizieren. Er vermutete bereits, dass diese Methode erfolgreich zur Früherkennung von Brustkrebs eingesetzt werden könnte. Ein halbes Jahrhundert später war dies dann möglich. Nachdem der Physiker Jakob Gershon – Cohen den sinnvollen Einsatz von Röntgenstrahlen zur Früherkennung von Brustkrebs propagiert hatte, wurde diese Methode in einer Langzeitstudie erstmals als Screening – Verfahren angewendet. In den letzten achtzig Jahren kam es stetig zu einer Weiterentwicklung der Mammographiegeräte mit dem Ziel, die Strahlenbelastung für die PatientInnen zu verringern und das untersuchte Brustgewebe,

besser darzustellen. Gleichzeitig begünstigt die technische Verbesserung der Geräte auch die Entdeckung präinvasiver Vorstufen und nonpalpabler Mammakarzinome.

Zurzeit sind zwei Arten von Mammographiegeräten im Einsatz, wobei die digitalen Geräte die konventionellen immer mehr verdrängen. Ein wesentlicher Vorteil der digitalen Geräte liegt darin, dass die Bilder zentral gespeichert werden können, was zu einer Reduktion der Dokumentenfülle führt. Gleichzeitig bietet sich die Möglichkeit, bei gewissen Fragestellungen die Bilder von einem anderen Radiologen befunden zu lassen und somit schnell die Zweitmeinung eines Experten einzuholen, da die Bilder über das Internet verschickt werden können. Weiters zeigen sich bei konstanter Bildqualität weniger Artefakte und ein besseres Erkennen von Mikroverkalkungen. Im Gegensatz zur normalen Röntgendiagnostik, wie sie z.B. bei der Untersuchung von Frakturen Anwendung findet, handelt es sich bei der angewendeten Röntgenstrahlung um eine weiche Strahlung mit 25 – 30 kV Spannung, die zu kontrastreichen Aufnahmen führt. Von jeder Brust der Patientin werden zwei Aufnahmen in zwei verschiedenen Ebenen angefertigt, nämlich in der kranio – kaudalen (CC) und der seitlichen (MLO) Ebene. Die Kombination beider Ebenen ermöglicht die dreidimensionale mammographische Abbildung des gesamten Drüsenkörpers der Brust. Diagnostisch von großer Bedeutung ist, dass die Mamille in allen Aufnahmen im Profil getroffen und der Musculus pectoralis zu sehen ist. Bei Bedarf werden Zusatzaufnahmen, z.B. in medio - lateralem Strahlengang, angefertigt. Tatsache ist, dass die Mammographie – wie jede andere Röntgenuntersuchung – mit einer geringen, jedoch nachweislichen Strahlenbelastung einhergeht. Um die Strahlendosis so gering wie möglich zu halten, kommen in modernen Mammographieeinheiten spezielle Film-Folien-Kombinationen zum Einsatz. Gleichzeitig wird die zu untersuchende Brust zwischen dem Kassettenhalter und einer Plexiglasplatte so komprimiert, dass die von der Strahlung zu durchdringende Masse von Brustgewebe reduziert wird. Weiters ermöglicht die Kompression es auch, mehr Gewebe darzustellen und die Brust besser zu fixieren, um Bewegungsartefakten entgegenzuwirken. (1,3,15)

Die Aussagekraft der Mammographie hängt in beträchtlichem Maße von der Struktur des Brustgewebes ab, das sich altersbedingt verändert. Im Mammogramm stellt sich die jugendliche Brust als homogener, dichter Drüsenkörper dar, sodass eine Dichtezunahme, die auf ein Karzinom hinweisen kann, nur schwer diagnostizierbar ist. Mit zunehmendem Alter wird das Drüsengewebe der Brust durch Fettgewebe ersetzt, was zu einer besseren Transparenz des Mammogramms führt. Dieser Umstand erleichtert die mammographische

Befundung der Brust, da sich ein etwaiges Karzinom in der Brustdrüse röntgendichter als z.B. Fettgewebe darstellt. (1,3,15)

### **1.2.1.2 Screening mithilfe der Mammographie**

Nach dem heutigen Stand der Medizin empfiehlt man die Basismammographie zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr. In der Altersgruppe der 40 bis 50 – jährigen Frauen ist es medizinisch umstritten, wie sinnvoll und aussagekräftig das Mammographie – Screening ist. Mit diesem Thema hat sich eine Studie an der University of California beschäftigt, die die Aussagekraft des Mammographie – Screenings in Zusammenhang mit dem Patientinnenalter untersuchte. Die Analyse der Daten, welche von etwa 34 000 Mammographie – Screenings stammen, zeigt, dass der positive Vorhersagewert und die Sensitivität der modernen Mammographie – Screenings bei Frauen zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr geringer ist gegenüber jenen Frauen, die das 50. Lebensjahr erreicht bzw. überschritten haben. (17)

Auch wenn die Mammographie von den Medien stark beworben wird und ihre Sinnhaftigkeit durch zahlreiche Studien belegt ist, taucht immer wieder Kritik an ihr auf. Von den kritischen Stimmen werden sehr oft die Strahlenbelastung und die damit verbundene Gefahr für die Entwicklung von Karzinomen angeführt. Untersuchungen zeigen aber, dass der Nutzen, ein Karzinom rechtzeitig in seinem Frühstadium zu erkennen, bei weitem das Risiko, durch die bei der Mammographie auftretenden Röntgenstrahlen zu erkranken, übersteigt. Heutzutage liegt die Strahlenbelastung pro Mammographie - Untersuchung zwischen 2 mSv und 5 mSv. Wenn man davon ausgeht, dass sich eine Frau ab dem 40. Lebensjahr regelmäßig alle zwei Jahre einer Mammographie unterzieht, so ergibt das bis zu ihrem 80. Lebensjahr eine Belastung von 40 mSv bis 100 mSv. (29)

Die Strahlenbelastung über diesen Zeitraum ist nicht als sehr hoch anzusehen, wenn man bedenkt, dass die jährliche natürliche Strahlenbelastung (kosmische und terrestrische Strahlung), der jeder Mensch ausgesetzt ist, in etwa 2 mSv beträgt. (30)

Nach Angaben der Strahlenschutzkommission führt ein alle zwei Jahre durchgeführtes Mammographie – Screening im Altersbereich 50 – 69 Jahren bei einer 50 – jährigen Frau in Deutschland zu einem zusätzlichen absoluten Risiko, bis zum Lebensende an Brustkrebs zu erkranken, von 0,01 – 0,24%. Der Nutzen (Zahl der geretteten Leben) eines solchen Screening – Programms übersteigt das Risiko (Zahl der durch die Strahlenexposition verursachten Brustkrebstodesfälle) daher um das Hundertfache oder sogar um mehr. (15)

Einen sehr interessanten Beitrag zu diesem Thema liefert die Studie „Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow up in mammographic screening“, durchgeführt von Tabar et al., welche zum Schluss kam, dass man mindestens 465 Frauen über sieben Jahre hindurch einem Mammographie – Screening unterziehen muss, um ein Leben auf einen Zeitraum von 20 Jahren zu retten. (18)

### **1.2.1.3 Radiologische Begutachtung von malignen Brustveränderungen**

Bevor die Mammographie durchgeführt und das gewonnene Bildmaterial beurteilt wird, hat der Radiologe eine genaue Anamnese, eine Inspektion der Mammae und eine Tastuntersuchung durchzuführen. Liegen Vorbefunde bzw. alte Mammographiebilder vor, sind diese mit den neuen Bildern zu vergleichen, um Veränderungen des Brustgewebes zu entdecken. Klinisch von großer Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen gutartigen und bösartigen, den so genannten maligne imponierenden Veränderungen. Besonders hervorzuheben sind die radiologisch leicht zu erkennenden Mikroverkalkungen, bei denen eine sehr genaue Begutachtung der Röntgenbilder zu erfolgen hat. Sind die Mikroverkalkungen gruppiert mit sternförmigen Ausläufern, muss an eine Malignität gedacht werden. Treten sie hingegen vereinzelt auf, spricht dies eher für eine gutartige Veränderung. (15)

### **1.2.2 Sonographie**

In den letzten Jahrzehnten wurde versucht, die Ultraschalltechnik so zu verbessern, dass Ultraschalluntersuchungen als strahlenlose Screeningverfahren eingesetzt werden können. Dieses Ziel konnte aber bis heute nicht erreicht werden, sodass die Sonographie weiterhin nur als additives Verfahren zur Mammographie angesehen werden kann. Im klinischen Alltag werden heute Ultraschalluntersuchungen mit Erfolg zur Abklärung von suspekten Tastbefunden, mammographischen Verdichtungen und Zysten eingesetzt. Eine Studie der Universitätsklinik Oslo hat sich mit dieser Thematik beschäftigt und bestätigt, dass der Einsatz von Ultraschall bei an Krebs erkrankten PatientInnen begrenzt ist. Trotzdem ist der Ultraschall bei Patientinnen mit einem nicht schlüssigen mammographischen Befund ein wertvoller Zusatz zur Mammographie. (15, 19)

Ein weiteres Einsatzgebiet des Ultraschalls findet sich bei der Ultraschall – gezielten Vakuum- bzw. Stanzbiopsie, welche präoperativ durchgeführt wird, um einen Malignitätsverdacht zu bestätigen oder zu entkräften. In der Verifizierung eines Mammakarzinoms wird auch der Farbdoppler eingesetzt. Tumoren zeigen in der Regel

eine vermehrte Durchblutung und eine erhöhte Flussgeschwindigkeit. Beides kann mit Hilfe des Farbdopplers nachgewiesen werden.

### **1.2.3. Galaktographie**

Die Galaktographie ist dann indiziert, wenn bei der Patientin eine Sekretabsonderung aus der Mamille einer Brust ohne hormonelle Ursache vorliegt. Dazu wird ein jodhaltiges Kontrastmittel in den Milchgang injiziert. Bei der anschließend durchgeführten Mammographie ist dann das kontrastierte Milchgangsystem gut zu erkennen. Hierbei lassen sich auch kleinste Veränderungen in der Größenordnung von nur wenigen Millimetern darstellen. (20)

### **1.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die Magnetresonanztomographie wird auch als Kernspintomographie bezeichnet. Sie ist das jüngste bildgebende Verfahren, welches heute in der Mammadiagnostik Anwendung findet und ohne Röntgenstrahlung auskommt. Mit dieser Methode ist es möglich, Schnittbilder der Brust in allen Raumebenen zu erhalten. Die Aufnahmen beider Mammenn werden in zwei Schritten durchgeführt. Die erste Aufnahme wird vor der Kontrastmittelinjektion, die zweite nach der intravenösen Gabe von Gadolinium durchgeführt. Die Gabe des Kontrastmittels soll stärker durchblutetes Gewebe besser sichtbar machen. (15)

Mit der Einführung der MR – Geräte glaubte man, die herkömmliche Mammographie allmählich ersetzen zu können. Im klinischen Alltag jedoch zeigt das MRT zwei große Mankos. Zum Ersten ist es nicht in der Lage, Mikroverkalkungen in dem Maß nachzuweisen, wie es die Mammographie schafft. Zum Zweiten stellen die noch nicht ausreichende Verfügbarkeit von MR – Geräten und die damit verbundenen hohen Kosten ein Problem dar. (15)

Die von Dean und Komu durchgeführte Studie zeigt, dass MRT – Untersuchungen eine hohe Sensitivität, vor allem im Nachweis von invasiven Karzinomen, aufweisen. 19 von 23 mittels Mammographie entdeckten Karzinomen wurden auch mittels MRT aufgefunden (Sensitivität von 83%), einer von vier gutartigen Erkrankungen wurde als pathologisch bewertet (Spezifität von 75%). (21)

Einen wichtigen Stellenwert nimmt die Magnetresonanztomographie bei Vorsorgeuntersuchungen an jungen Patientinnen mit Genmutationen, die mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einhergehen, ein, was eine Studie des Institut Curie in Paris aus

dem Jahr 2008 belegt. Die Resultate der durchgeführten Untersuchungen bekräftigen eindeutig den hohen Wert des MRT beim Screening von Hochrisikopatientinnen mit Genmutationen. (22)

### **1.2.5 Computertomographie (CT)**

Mit der Computertomographie wäre es – wie mit der Mammographie – möglich, Mikroverkalkungen gut zu diagnostizieren. Da jedoch jede CT – Untersuchung mit einer hohen Strahlenbelastung einhergeht, konnte sie sich in der Brustkrebsdiagnostik nicht durchsetzen. Die Computertomographie spielt hingegen beim Staging eine wichtige Rolle. (15)

## **1.3 Präoperative Markierung von suspekten Mammaläsionen**

Die nonpalpablen Mammaneoplasien nehmen in der chirurgischen Versorgung eine Sonderstellung ein. Aufgrund ihrer Nichttastbarkeit sind sie für den Chirurgen während der Operation nicht genau zu lokalisieren. Daher ist es zwingend notwendig, die suspekte Läsion vor der Operation mittels Drahtmarkierung zu kennzeichnen. Die verwendeten Markierungsdrähte bestehen aus unterschiedlichen Materialien und können verschiedene Spitzenformen haben. Die jeweilige Spitze ist für die Verankerung im Gewebe und damit für die Genauigkeit der Lokalisation verantwortlich. Für den Radiologen gibt es drei Möglichkeiten, Drähte in das Brustgewebe einzubringen, nämlich mithilfe der Mammographie, der Magnetresonanz oder der Sonographie. Die mammographische Drahtmarkierung kann freihändig oder einfacher und um einiges genauer mit der Lochplatte erfolgen. Heute ist bei mammographisch gesteuerten Interventionen die Stereotaxie weit verbreitet. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, welches es möglich macht, die Position einer Läsion in drei Dimensionen – und damit äußerst exakt – zu bestimmen.

Nach erfolgter Operation ist es angebracht, eine so genannte Präparatradiographie durchzuführen, um zu überprüfen, ob die suspekten Mikroverkalkungen bzw. die vor der Operation eingebrachten Drahtmarkierungen auch tatsächlich entfernt worden sind. (1, 15, 20)

## 1.4. Operative Therapie maligner Veränderungen

Die Primärtherapie eines jeden Mammakarzinoms stellt die operative Entfernung der malignen Läsion dar. Wurde noch vor einigen Jahrzehnten die radikale Mastektomie des Mammakarzinoms nach Rotter und Halsted empfohlen, so stehen heute der onkologischen Chirurgie andere Operationstechniken zu Verfügung. Bei der radikalen Mastektomie nach Rotter und Halsted wurden die Mamille, der Drüsenkörper, der Musculus pectoralis major und minor und die axillären Lymphknoten entfernt. Da es sich bei den beiden Muskeln um für die Motorik wichtige Muskeln handelt, geht ihre Entfernung mit einer starken motorischen Beeinträchtigung der operierten Patientin einher. Heute wird bei entsprechender Indikation entweder die modifizierte radikale Mastektomie (MRM) nach Patey durchgeführt, bei welcher nur die oberflächliche Fascie pectoralis, nicht aber die Pektoralmuskeln entfernt werden, oder es wird bei kleinen Tumoren brusterhaltend (BET) operiert. In letzterem Fall wird nur der Tumor mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand zum Gesunden entfernt, wodurch der Großteil der Brust erhalten bleibt. Dieser Operationstechnik liegt die Idee des bio – psycho – sozialen Modells zugrunde, welches die Beeinträchtigung der psychosozialen Integrität einer Patientin nach erfolgter Mastektomie zu verhindern sucht. Heute werden bereits knapp 80% der Patientinnen brusterhaltend operiert. Indikationen für eine brusterhaltende Therapie sind:

- lokal begrenzte, nichtinvasive Karzinome der Brust,
- invasive Karzinome mit günstiger Relation von Tumorgröße zu Brustvolumen,
- invasive Karzinome mit intraduktaler Begleitkomponente, solange die Resektionsränder im Gesunden verlaufen

Je nach Größe des zu operierenden Tumors wählt man entweder eine Tumorektomie, eine Segmentresektion oder eine Quadrantenresektion. Eine weitere Operationstechnik ist die onkoplastische Operation. Onkoplastische Eingriffe ermöglichen den Erhalt oder die Wiederherstellung der Körperintegritäten der Patientinnen bei maximaler onkologischer Sicherheit, da diese Technik aufgrund der gleichzeitigen Rekonstruktionsmöglichkeiten die Einhaltung eines großen Sicherheitsabstandes im Gesunden erlaubt. (1, 14)

Trotz des großen Vorteils, den die brusterhaltende Therapie für die Psyche der Patientinnen mit sich bringt, muss gesagt werden, dass Patientinnen, die brusterhaltend operiert werden, ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs besitzen, welches aber nicht mit einer geringeren Lebenserwartung einhergeht. Diese Erkenntnis wird durch eine Studie des European Institute of Oncology in Mailand belegt, an der

701 Patientinnen teilnahmen, von denen ungefähr die Hälfte einer Mastektomie unterzogen, die andere Hälfte brusterhaltend operiert wurde. 30 Frauen jener Gruppe, die brusterhaltend operiert wurde, entwickelten ein Rezidiv in derselben Brust, wobei hingegen nur acht Frauen jener Gruppe, bei der eine Mastektomie durchgeführt wurde, ein Lokalrezidiv entwickelten ( $p < 0,001$ ). Die Langzeit – Überlebensrate jener Frauen, welche eine brusterhaltende Therapie bekamen, war die gleiche wie jener Patientinnen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde. (23)

Mammakarzinome metastasieren sehr häufig in die axillären Lymphknoten, da diese dem Lymphabflussgebiet der Mamma entsprechen. Daher ist es bei jeder Tumorentfernung unerlässlich, diese Lymphknoten auf Befall hin zu untersuchen. Bis vor einigen Jahren stellte die Axilladissektion die einzige Möglichkeit dar, einen Lymphknotenbefall zu verifizieren. Hierbei wird das axilläre Lymph- und Fettgewebe entfernt und pathologisch aufgearbeitet. Um ein genaues Staging durchführen zu können, müssen mindestens zehn Lymphknoten untersucht werden. Postoperativ treten bei dieser Art der Operation häufig Schmerzen, Sensibilitätsstörungen der Haut, Bewegungseinschränkungen und/oder Ödeme auf. (1, 14)

In den letzten Jahren setzte sich eine neue Technik, die so genannte Sentinel – Lymphknotentechnik, durch. Dabei wird der so genannte Sentinel – oder Wächter – Lymphknoten, der erste Lymphknoten im axillären Abflussgebiet, durch einen Farbstoff und eine radioaktive Substanz markiert, exstirpiert und pathologisch untersucht. Wird er als tumorfrei identifiziert, kann auf eine totale Axilladissektion verzichtet werden. (1, 14)

Sentinel – Lymphknoten haben eine hohe Aussagekraft über den Befall der Axilla, wie es auch eine Studie der University of Vermont belegt. Die Genauigkeit der Aussage der Sentinel – Lymphknoten auf die anderen axillären Lymphknoten in Bezug auf positiven oder negativen Befall betrug 97% (392 von 405). (3)

Kontraindikationen für die Sentinel – Technik sind Multizentrität und jene Indikationen, die eine Mastektomie erfordern.

Eine Sonderstellung nehmen das lobuläre und das ductale Carcinoma in situ ein. Liegt ein lobuläres Carcinoma in situ vor, wird in der Regel eine Tumorektomie durchgeführt. Auf eine Befundung der Axilla wird verzichtet. Beim Carcinoma ductale in situ handelt es sich um eine heterogene Krankheitsgruppe, bei der der Chirurg entscheiden muss, ob eine brusterhaltende Therapie möglich ist oder eine Mastektomie durchgeführt werden muss.

Eine Untersuchung der Lymphknoten ist – außer bei ausgedehnten Karzinomen – nicht indiziert. (1)

## **1.5 Histologie maligner Veränderungen der Mamma**

Suspektes Gewebe, welches durch Feinnadelpunktion bzw. Operation gewonnen wird, wird vom Pathologen befundet und als maligne oder benigne eingestuft. Bei Vorliegen eines malignen Operationspräparates kommt auf den Pathologen die wichtige Aufgabe zu, zu beurteilen, ob der Tumor im Gesunden entfernt worden ist. Weiters befundet der Pathologe den Sentinel – Lymphknoten und bestimmt die Östrogen – und Progesteron – Rezeptorstärke. Die malignen Veränderungen der weiblichen Brust können in nicht invasive Vorstufen (Carcinoma in situ) und invasive Formen gegliedert werden.

### **1.5.1 Carcinoma in situ**

Beim Carcinoma in situ handelt es sich um eine Vorstufe des invasiven Mammakarzinoms. Die Nicht – Invasivität ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer intakten Basalmembran. Es lassen sich das duktales (DCIS) und das lobuläres Carcinoma in situ (LCIS) unterscheiden. In – situ – Karzinome machen regional unterschiedlich zwischen 5 und 30% aller Mammakarzinome aus. Davon sind 95% dem DCIS und 5% dem LCIS zuzuordnen.

Das LCIS geht von den Epithelzellen der Drüsenläppchen aus und ist makroskopisch nicht erkennbar. Während im Frühstadium nur eine geringe Auftreibung der Azini festgestellt wird, sind in voll entwickelten Läsionen die Azini durch auffallend monomorphe Zellen mit nur gering hyperchromatischen Kernen aufgetrieben. Die Tumorzellen liegen locker wie Nüsse in einem Sack, die Läppchenstruktur bleibt jedoch erhalten.

Das DCIS geht hingegen von den Epithelien der Milchgänge aus, wobei das Anfangsstadium als atypische duktales Hyperplasie (ADH) bezeichnet wird. Beim DCIS handelt es sich um eine lokale, sich segmental im Drüsenbaum ausbreitende Neoplasie, welche überwiegend histologisch nachweisbar ist. 5 – 30% aller Mammaneoplasien sind der Gruppe des DCIS zuzuordnen. Betroffen sind vorwiegend Frauen zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr. Im Anfangsstadium der Erkrankung findet man histologisch ein – bis zweischichtiges neoplastisches Epithel im Bereich der Drüsengänge mit zumeist geringer Auftreibung der Drüsen. Im fortgeschrittenen Stadium ist das Gangsystem durch

solide, kribriforme oder papillare Epithelformationen ausgeweitet, die Lappchen sind häufig aufgetrieben und nicht oder kaum mehr zu erkennen. (25)

### **1.5.2 Invasive Mammakarzinome**

Das invasive Karzinom nimmt seinen Ausgang sehr häufig von einem In – situ – Karzinom. Der Unterschied zu diesem liegt im infiltrativen Wachstum des Karzinoms. Wie beim In – situ – Karzinom unterscheidet man auch beim invasiven Mammakarzinom eine lobuläre und eine duktale Form. Makroskopisch zeigen die invasiven Karzinome meistens das Bild eines unscharf begrenzten Tumors mit derber Konsistenz. Teilweise kann man auch sternförmige Tumorausläufer erkennen. Bei der lobulären Form kommt es zu einem dissoziierten Wachstum der Tumorzellen, wobei die Tumorzellen entweder das Gänsemarschmuster, bei dem die Tumorzellen in einer Reihe hintereinander liegen, oder das Schießscheibenmuster, bei dem die Tumorzellen in Kreisen um die Ausführungsgänge angeordnet sind, aufweisen. Eine wichtige Sonderform stellt das muzinöse Karzinom dar, bei dem die Tumorzellen in einer gallertigen Masse, einem so genannten Schleimsee, eingebettet sind. (25)

## **1.6 Faktoren, die sich auf die Prognose eines Mammakarzinoms auswirken**

Ein großes medizinisches Ziel in der Behandlung von Mammakarzinomen war und ist es, Prognosefaktoren zu entdecken, die Auskunft über den zu erwartenden Krankheitsverlauf der Patientin nach erfolgter Operation geben. Bis heute hat man um die 200 solcher Faktoren identifiziert, wobei nur sehr wenige davon in der Literatur als etabliert gelten. Zu den klassischen Prognosefaktoren für die klinische Routinesituation zählen:

- die primäre Tumorgöße
- der axilläre Lymphknotenbefall
- das Grading
- der Östrogen- und Progesteronrezeptor – Status

Von diesen Parametern gelten die ersten beiden als die bedeutungsvollsten, was eine Studie vom National Cancer Institute in Maryland belegt, die zur Erkenntnis gelangt ist, dass zwei der wichtigsten Prognosefaktoren für Brustkrebs die Tumorgöße und das Ausmaß der Beteiligung der axillären Lymphknoten sind. (3, 26)

In den letzten Jahren wurden zunehmend neue tumorbiologische Faktoren aufgefunden, von denen das HER2 / neu Onkoprotein auf der Konsensus – Konferenz in St. Gallen 2005 als sehr aussagekräftig eingestuft wurde. (37)

### 1.6.1 TNM – Klassifikation

Das TNM – System ist eine international bekannte Klassifikation für maligne Erkrankungen. Es wird nicht nur zur Beschreibung maligner Veränderungen der weiblichen Brust verwendet, sondern auch für maligne Erkrankungen anderer Organe eingesetzt. Heute wird die TNM – Klassifikation durch die Union Internationale Contre le Cancer auf dem neuesten Stand gehalten. In der Abkürzung TNM steht der Buchstabe T für die Größe des Primärtumors, der Buchstabe N für das Fehlen bzw. Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und M für die Beurteilung von Fernmetastasen. (4)

**Tabelle 2: Übersicht der TNM-Klassifikation (modifiziert nach 25)**

<b>pT</b>	<b>Primärtumor</b>
pT0	Kein Anhalt für Malignität
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumor < 2cm
pT2	Tumor > 2cm und < 5cm
pT3	Tumor > 5cm
pT4a pT4b pT4c pT4d	Infiltration der Haut oder der Brustwand Ödeme, Ulzerationen der Haut Kombination aus pT4a und pT4b Inflammatorischer Tumor
<b>pN</b>	<b>Lymphknotenmetastasen</b>
pN0	Keine Lymphknotenmetastasen
pN1	Vier oder weniger betroffene Lymphknoten
pN2	Mehr als 5 betroffene Lymphknoten
<b>pM</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen

Viele Studien, wie z.B. die Studie von Carter et al., untersuchten den Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und dem Lymphknotenstatus. In dieser Studie zeigte sich, dass, je größer der Primärtumor einer Patientin, bei der ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, ist, desto eher ist mit einem Lymphknotenbefall zu rechnen. Bei einer Tumorgöße < 3 cm findet man bei nodalpositiven Patientinnen durchschnittlich 1 – 3 befallene Lymphknoten, während man bei einer Tumorgöße > 3 cm wesentlich häufiger Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Knoten findet.

Weiters zeigte sich, dass sich die Größe des Primärtumors und die Anzahl der befallenen Lymphknoten unabhängig voneinander, aber in gleicher Tendenz auf die Überlebensrate auswirken. Je größer der Primärtumor bzw. je höher die Anzahl der befallenen Knoten ist, desto geringer ist die 5 – Jahres – Überlebensrate. Liegt bei Diagnosestellung des Mammakarzinoms bereits eine primäre Metastasierung vor, verschlechtert sich die Prognose für die Patientin dramatisch. (26)

### **1.6.2 Rezeptorstatus**

Bei der Betrachtung des Hormonrezeptorstatus werden in der Klinik zwei Rezeptoren in den Tumorzellen biochemisch bestimmt, nämlich die Östrogen – und Progesteronrezeptoren. Man verwendet zu ihrer Beurteilung den immunreaktiven Score (IRS) nach Remmele und Stegner. Handelt es sich um einen hormonrezeptorpositiven Tumor wird im Anschluss an die Operation der Patientin eine adjuvante endokrine Therapie durchgeführt. Handelt es sich hingegen um einen hormonrezeptornegativen Tumor, so deutet dies auf eine schlechte Prognose hin und eine endokrine Therapie sollte nicht durchgeführt werden. (1, 3)

Clark und McGuire untersuchten in ihrer Studie, wie weit sich der Hormonrezeptorstatus auf das Outcome der Patientinnen auswirkt. Es zeigte sich, dass ein Mangel an Östrogenrezeptoren der wichtigste Faktor für die Vorhersage früher auftretender Rezidive und einer geringeren Lebenserwartung zu sein scheint. (27)

### **1.6.3 Grading**

Das Grading ist ein sehr wichtiger Prognosefaktor – auch beim nodalnegativen Mammakarzinom – und wird vom Pathologen durchgeführt. Dabei wird das maligne Gewebe auf Tubulusbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate untersucht. Entsprechend der erhaltenen Ergebnisse wird der Tumor in die Stufen G1, G2 oder G3 eingeteilt. Die 10 – Jahres – Überlebensrate hängt vom Ergebnis des Gradings ab und nimmt von G1 zu G3 ab. (25)

## **1.7 Postoperative Behandlung**

Nach erfolgter Operation, bei der der Tumor im Gesunden entfernt wurde, stehen der modernen Medizin drei wichtige Behandlungsformen zur Verfügung, nämlich die

adjuvante Chemotherapie, die Bestrahlung des Operationsgebietes und eine auf den Rezeptorstatus abgestimmte Hormontherapie. Eine Vielzahl von Studienprotokollen beschäftigt sich damit, die für die Patientin bestmögliche Kombination der drei Nachbehandlungsformen zu finden. In der vorliegenden Arbeit werden diese drei Therapieformen kurz beschrieben, ohne auf die genauen Dosen, die Bestrahlungsintensität, die Dauer der Behandlung und die Medikamentengabe näher einzugehen.

### **1.7.1 Adjuvante Chemotherapie**

Heute nimmt die adjuvante Chemotherapie eine wichtige Stellung in der Nachsorge einer an einem Mammakarzinom operierten Patientin ein. Mit der Chemotherapie wird etwa einen Monat nach erfolgter Operation begonnen. Ziel der Chemotherapie ist es, hämatogene Mikrometastasen zu eradizieren, da diese nicht operativ entfernt werden können. In modernen Mamma – Kompetenzzentren ist es Aufgabe des Onkologen, das für die Patientin richtige Chemotherapieschema auszuwählen. In seine Entscheidung fließen verschiedene Parameter wie z.B. der Lymphknotenstatus ein. Ein Schema ist das CMF – Schema, wobei C für Cyclophosphamid, M für Methotrexat und F für 5 – Fluoruracil steht. (1)

### **1.7.2 Adjuvante Strahlentherapie**

Die zweite Säule in der postoperativen Behandlung stellt die Bestrahlung des Operationsgebietes dar, wobei die Bestrahlung nicht nur den operierten Bereich selbst umfasst, sondern auch die Brustwand, die zervikalen, supra- und infraklavikulären und die axillären Lymphknoten. Somit versteht sich die postoperative Strahlentherapie als ein lokaler Therapieansatz mit dem Ziel, die Rezidivrate deutlich zu senken. (3)

### **1.7.3 Adjuvante Hormontherapie**

Wie es im Kapitel 1.6.2 beschrieben ist, gehört es heute zum Standard, den Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus zu bestimmen. Dieser gibt nicht nur Auskunft über die Prognose, sondern beeinflusst auch die Therapie in entscheidendem Maß. Bei positivem Rezeptorstatus gehört heute die adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen<sup>®</sup> oder mit Arimidex<sup>®</sup>, einem Antiöstrogen, zur medizinischen Standardtherapie. (12)

## **1.8 Lokalrezidive und Fernmetastasen**

Nach erfolgter Operation und dem Einsatz adjuvanter Therapieformen spielt die Nachsorge eine sehr wichtige Rolle, wobei mehrere Ziele damit verfolgt werden. Neben der psychologischen Betreuung der Patientin sollen durch Untersuchungen in regelmäßigen Abständen Lokalrezidive und Fernmetastasen sowie das Auftreten eines möglichen Zweitkarzinoms rechtzeitig diagnostiziert werden.

### **1.8.1 Lokale und lokoregionäre Rezidive**

Bei einem Lokalrezidiv nach erfolgter Brustkrebsoperation handelt es sich laut Definition um ein Karzinom, das im selben Quadranten oder in unmittelbarer Nähe zum Erstkarzinom ( → echtes Lokalrezidiv) auftritt und vom selben histologischen Typus ist. (1)

Eine große Anzahl von Studien beschäftigt sich mit der Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven. Die gefundenen Resultate sind in großem Maße vom gewählten Patientinnengut abhängig. Laut Touboul et al. liegt die Rate der aufgetretenen Lokalrezidive nach 5 Jahren bei 7% und nach 10 Jahren bei 14%. (28)

### **1.8.2 Metastasen**

Es ist hinlänglich bekannt, dass das Mammakarzinom lymphogen und/oder hämatogen metastasiert. Bei lymphogener Metastasierung können die axillären, die supraclaviculären und die retrosternalen Lymphknoten betroffen sein. Die häufigsten hämatogenen Metastasen werden im Skelettsystem (70%), in der Lunge (60%) und in der Leber (50%) gefunden. Ebenso lassen sich Metastasen im ZNS, in endokrinen Drüsen und sogar intraokulär nachweisen. (25)

Nach fünf Jahren muss bei 8,5% und nach 10 Jahren bei 14% der Patientinnen mit dem Auftreten von Fernmetastasen gerechnet werden. (28)

## **1.9 Zielsetzung**

In den letzten Jahrzehnten kam es kontinuierlich zu einer Verbesserung der Bildgebung in der Medizin. Diese machte auch vor der Mammographie nicht halt. Aus diesem Grund stieg in den letzten Jahren die Anzahl von Patientinnen, bei denen ein bzw. mehrere nicht palpable – subklinische – Tumore mittels Mammographie entdeckt wurden, an.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit nicht tastbaren Mammaneoplasien, die erst mit Hilfe der Mammographie entdeckt wurden. An einem Kollektiv von etwa 300 Patientinnen, welche im Zeitraum von 1981 und 1998 an nicht tastbarem Brustkrebs erkrankten und an der Klinischen Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Graz operiert wurden, soll herausgefunden werden, welche Charakteristika das Kollektiv aufweist. Es soll statistisch untersucht werden, ob gewisse Konstellationen mit einem erhöhten Risiko für die Patientinnen einhergehen. Hierbei wird besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen gelegt. Sollten gewisse Konstellationen von Risikofaktoren nach über zehn Jahren Nachbehandlung mit einer Gefahr für gewisse Spätmanifestationen einhergehen, kann durch die Ergebnisse dieser Arbeit eine gezieltere, effizientere und möglicherweise auch kostengünstigere Nachsorge der Patientinnen bewirkt werden.

Durch die statistische Auswertung der Daten sollen neue Charakteristika zwischen den verschiedenen Tumorentitäten identifiziert werden.

Das erwartete Ergebnis der retrospektiv durchgeführten Studie soll verdeutlichen, dass nicht tastbare (subklinische) Tumore nicht als harmlos erachtet werden können.

Es ist weiters anzunehmen, dass gewisse Konstellationen von Risikofaktoren sowohl mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Lokalrezidiven und Metastasen einhergehen, als auch in manchen Fällen mit einer Abnahme des Gesamtüberlebens gerechnet werden muss.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Material

Für diese Arbeit wurden Daten von 309 Patientinnen erhoben und einer retrospektiven Auswertung unterzogen. Die relevanten Daten wurden den Karteikarten der Mammaambulanz der Allgemeinchirurgie der Medizinischen Universität Graz entnommen. Bei der Erhebung der Daten wurde darauf geachtet, dass es sich bei den betroffenen Patientinnen ausschließlich um Patientinnen mit nicht palpablen – subklinischen – Tumoren handelt, welche vor mindestens zehn Jahren an der Allgemeinchirurgie der Medizinischen Universität operiert wurden und sich in den darauf folgenden Jahren den empfohlenen Nachsorgeuntersuchungen am Klinikum unterzogen haben. So zeigte es sich, dass im Zeitraum zwischen September 1981 und Dezember 1998 309 subklinische Mammaläsionen operativ versorgt wurden. Der Altersdurchschnitt betrug 57 Jahre, wobei das Alter der jüngsten Patientin des Kollektivs 28 Jahre, das der ältesten Patientin 86 Jahre betrug.

In 31 Fällen stellte es sich heraus, dass im Vorfeld bereits ein anderes Karzinom aufgetreten war. Hingegen wurde bei 35 Fällen im Verlauf der Nachsorge zu einem späteren Zeitpunkt ein anderes Karzinom entdeckt. 17 Patientinnen wiesen bei der Primäroperation ein synchrones, kontralaterales Mammakarzinom auf.

**Tabelle 3: Gesamtübersicht der primären Neoplasien**

Früheres Karzinom	nein	ja	nein	nein	ja	ja	nein	ja	
Simultanes Karzinom	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	ja	
Späteres Zweitkarzinom	nein	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja	
	231	28	15	30	0	3	2	0	309

Für die vorliegende Studie wurde eine Vielzahl von Charakteristika erhoben, um möglichst viele Konstellationen miteinander statistisch vergleichen zu können. Auf folgende Charakteristika wurden ein Augenmerk gelegt: Alter, Läsionstyp, Markierungsart, Körperseite, Quadrant, Operationsart, Histologie, Tumorstadium, Multizentrität, invasive Tumorgröße, Lymphknotenstatus, M-Stadium, Grading, Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor sowie auf die nachfolgenden adjuvanten Therapieformen Strahlentherapie, Hormontherapie und Chemotherapie.

## **2.2 Einschlusskriterien**

Für die Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

1. nonpalpable Mammaneoplasien einschließlich Carcinoma in situ
2. bei Operation M0-Stadium
3. weibliches Geschlecht
4. Vorliegen einer vollständigen Krankengeschichte mit Befunden der Nachuntersuchungen

## **2.3 Ausschlusskriterien**

Folgende Ausschlusskriterien gelten:

1. palpable Mammaneoplasien
2. nicht volljährig
3. männliches Geschlecht
4. Fälle von neoadjuvanter Chemotherapie
5. unvollständige Krankengeschichte oder das Fehlen von Befunden der Nachuntersuchungen
6. Vorliegen einer exulzerierten Mammaneoplasie bzw. einer inflammatorischen Mammaneoplasie

## **2.4. Methoden**

Die erfassten Daten wurden primär in eine Excel-Tabelle übertragen und im Anschluss daran statistisch ausgewertet. Dabei wurde das Statistikprogramm SPSS<sup>®</sup> in der Version 15.0 verwendet. Im Zuge der Auswertung wurden zuerst Charakteristika aller Fälle und dann die Charakteristika der Fälle, die zum Zeitpunkt der Operation genau ein Mammakarzinom hatten (Ausschluss der Fälle mit synchronem Mammakarzinom sowie Ausschluss der Fälle mit vorangegangenem Karzinom jeglicher Art → n = 261), zur Betrachtung herangezogen.

Im weiteren Verlauf wurde das Auftreten von Lokalrezidiven, das Gesamtüberleben und das Auftreten von Fernmetastasen mit den erhobenen Charakteristika korreliert.

In allen Auswertungen wurde eine Signifikanzgrenze von  $\alpha = 0,05$  verwendet. Bei einem  $p$  – Wert  $\leq 0,05$  wird von einem signifikanten Ergebnis, bei einem  $p$  – Wert  $\leq 0,10$  von einem positiven Trend ausgegangen.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika aller Fälle

Im folgenden Kapitel soll nun auf die erhobenen Charakteristika der in der Studie vorkommenden Patientinnen eingegangen werden. Die nachfolgenden Berechnungen wurden mit dem Gesamtkollektiv von 309 Patientinnen (n = 309) durchgeführt.

#### 3.1.1 Alter der Patientinnen

Die statistische Auswertung ergab, dass das Durchschnittsalter der betroffenen Patientinnen bei Primäroperation 57,2 Jahre betrug, wobei das Alter der jüngsten Patientin 28,2 Jahre, das der ältesten Patientin 86,3 Jahre war.

**Tabelle 4: Altersverteilung des Patientinnen**

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	309	28,2	86,3	57,2	11,3852

#### 3.1.2 Läsionstyp

Aufgrund der Besonderheit von nonpalpablen Mammaneoplasien spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle in der Diagnose und in der Planung der chirurgischen Interventionen.

Bei der Mammographie handelt es sich um die wichtigste radiologische Bildgebung in der Früherkennung von nonpalpablen Mammaneoplasien. In 112 Fällen zeigte die mammographische Untersuchung – als ersten Hinweis auf eine nonpalpable Mammaneoplasie – eine Veränderung der Dichte des Brustdrüsengewebes. Suspekte Mikroverkalkungen wiesen in 113 Fällen auf eine solche Neoplasie hin. In 80 Fällen konnte in der Mammographie ein umschriebener Tumor entdeckt werden.

Drei Patientinnen wurden mit einer plötzlich aufgetretenen Sekretion vorstellig, wodurch die Diagnose gestellt wurde, da in der Mammographie kein Herd zu identifizieren war.

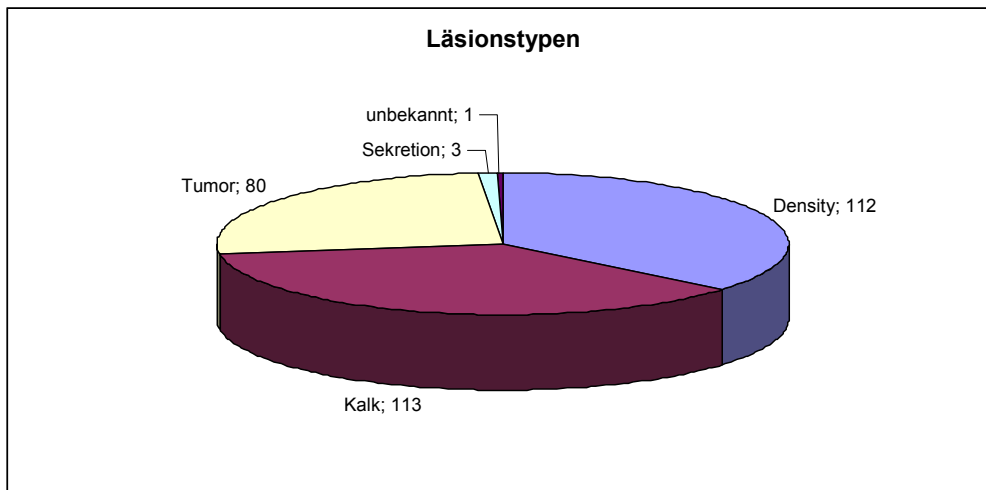


Abbildung 1: Verteilung der Läsionstypen

### 3.1.3 Markierungsart

Um eine chirurgische Resektion des nicht tastbaren Tumorherdes zu gewährleisten, muss im Vorfeld eine Markierung erfolgen. Es muss gesagt werden, dass seit einigen Jahren hauptsächlich die Hook-Wire Drahtmarkierung zur Anwendung kommt, hingegen bis vor etwa 15 Jahren noch häufig eine Markierung mit Methylenblau durchgeführt wurde. Im vorliegenden Patientinnenkollektiv wurde in 182 Fällen eine Drahtmarkierung und in 123 Fällen eine Farbmarkierung durchgeführt, wobei die letzte Markierung mit Methylenblau am 3.7.1996 erfolgte. Dreimal kam eine Galaktographie vor der Operation zur Anwendung, bei einer Patientin wurde von einer Markierung Abstand genommen.

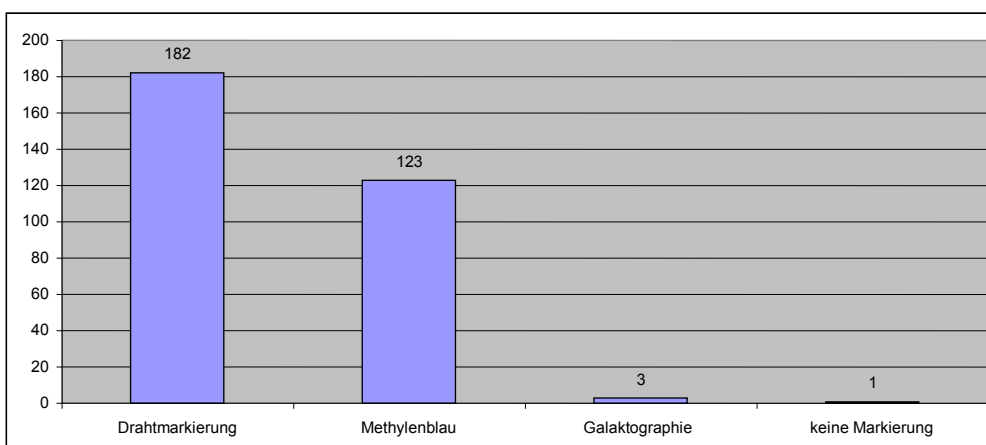


Abbildung 2: Verteilung der Markierungsarten

### 3.1.4 Körperseite

Die statistische Auswertung der betroffenen Körperseite zeigte eine ausgeglichene Verteilung der betroffenen Körperseiten. In 50,8% der Fälle wurde das Karzinom in der linken Brust der Patientin, in 49,2% in der rechten Brust entdeckt.

### 3.1.5 Quadrant

Zur Beschreibung der Lokalisation wurde die klassische Quadranteneinteilung verwendet. Es zeigte sich, dass – wie auch in vielen anderen Studien erhoben – Mammakarzinome am häufigsten im oberen äußeren Quadranten auftreten. In der durchgeführten Studie findet sich in 52,1% der Fälle das Mammakarzinom im oberen äußeren Quadranten der weiblichen Brust. Bei der zweithäufigsten Lokalisation handelt es sich um den unteren äußeren Quadranten, gefolgt vom oberen inneren Quadranten, von einer zentralen Position und vom unteren inneren Quadranten.

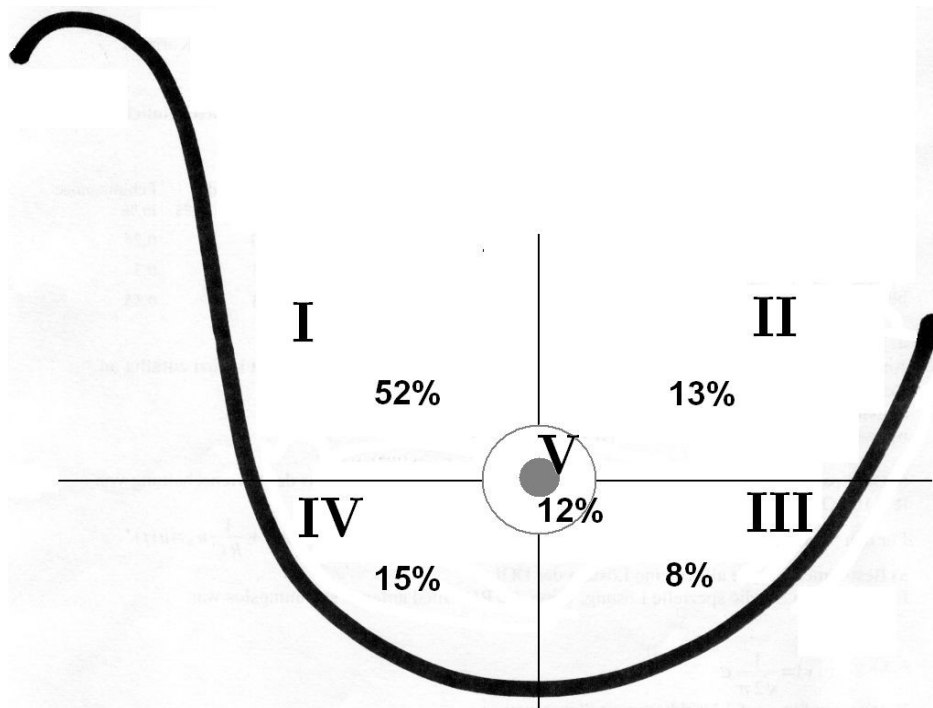


Abbildung 3: Graphische Darstellung des betroffenen Quadranten

### 3.1.6 Operationsart

Der onkologischen Chirurgie stehen bei der operativen Behandlung von Mammakarzinomen im Wesentlichen drei Operationsarten zur Verfügung, nämlich die Tumorexstirpation, die Quadrantektomie und die Ablatio. Es zeigte sich, dass bei über 55% der Patientinnen mit einer Tumorexstirpation das Auslangen gefunden werden konnte. Eine Ablatio wurde bei 19% der Patientinnen durchgeführt.

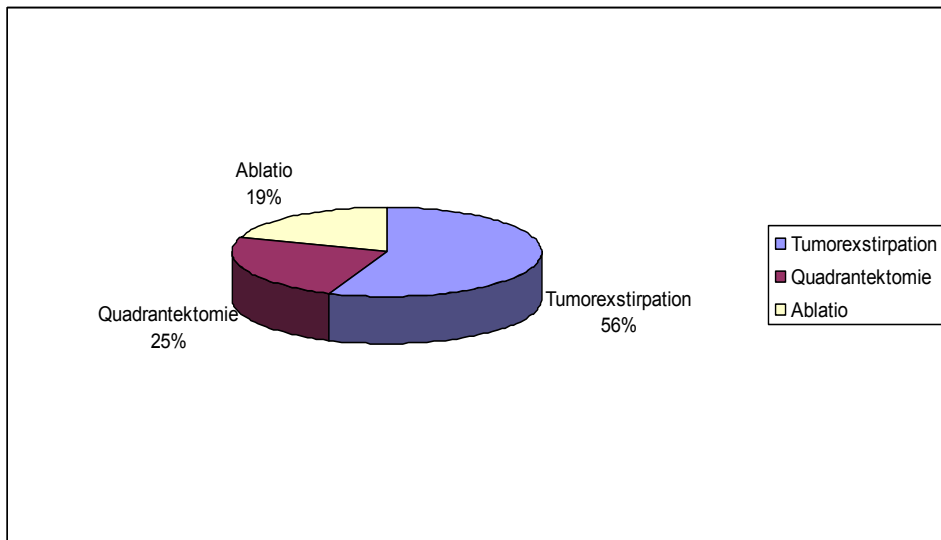


Abbildung 4: Verteilung der durchgeführten Operationsart

### 3.1.7 Histologie

Die vorliegenden Daten stammen aus den endgültigen pathologischen Berichten, welche nach der Aufarbeitung des Operationspräparates entstanden sind. Es wurden hingegen keine Schnellschnittbefunde für diese Auswertung herangezogen.

Das invasiv duktales Karzinom wurde bei 207 der 309 Patientinnen nachgewiesen, was einem Anteil von 67,0% entspricht, und somit mit Abstand der am häufigsten erhobene histologische Befund war. Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, ist die Vorstufe des invasiven duktales Karzinoms, das sog. ductale carcinoma in situ, mit 48 Fällen die zweithäufigste histologische Art. Die Häufigkeit der restlichen histologischen Differenzierungen ist in Tabelle 5 genau dargestellt.

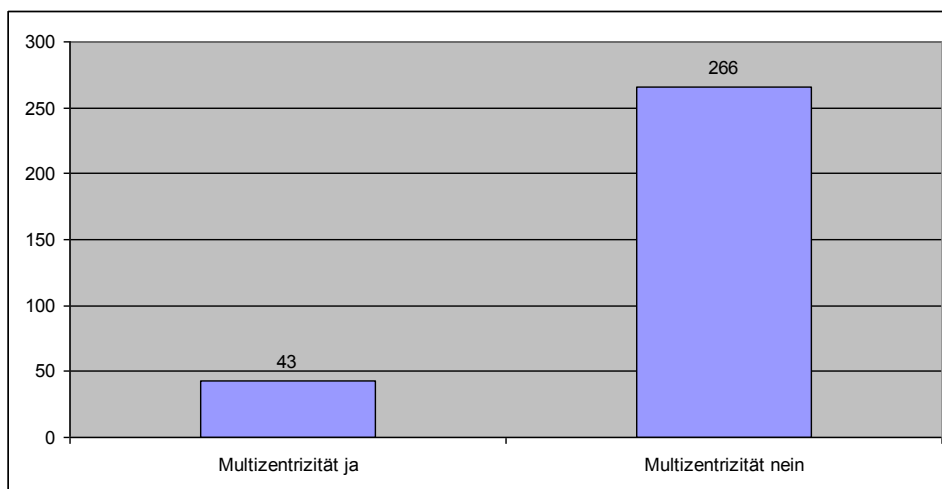
Für die nachfolgenden Berechnungen wurden die sechs muzinösen Karzinome und die drei medullären Karzinome zu einer Gruppe zusammengefasst, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

**Tabelle 5: Gesamtübersicht der Histologie**

	Häufigkeit	Prozente
invasiv duktales Karzinom	207	67
ductales carcinoma in situ	48	15,5
invasiv lobuläres Karzinom	29	9,4
lobuläres carcinoma in situ	9	2,9
invasives duktolobuläres Karzinom	7	2,3
muzinöses Karzinom	6	1,9
medulläres Karzinom	3	1
Gesamt	309	100

### 3.1.8 Multizentrität

Ein wichtiger Punkt der Studie war es, festzustellen, ob es bei nonpalpablen Tumoren häufig ein multizentrisches Vorkommen gibt. Es zeigte sich, dass bei 43 Patientinnen, das sind 13,9% des Patientinnenkollektivs, mindestens ein weiterer Herd vorlag, bei 266 Patientinnen konnte keine Multizentrität nachgewiesen werden.



**Abbildung 5: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Multizentrität**

### 3.1.9 Invasive Tumorgroße

Die invasive Tumorgroße wurde in der durchgeführten Studie mit den Daten aller 309 Patientinnen berechnet, wobei zu sagen ist, dass auch die invasive Größe der ductalen und der lobulären carcinomata in situ in die Auswertung eingeflossen ist. Da laut Definition die invasive Tumorgroße der carcinomata in situ Null ist, kommt es zu einer

großen Streuung der Ergebnisse. Die invasive Tumorgröße reicht von 0 mm bis 40 mm mit einem Mittelwert von 8,9 mm.

### 3.1.10 TNM

Die von der Union Internationale Contre le Cancer betreute Klassifikation wird zur Charakterisierung von malignen Tumoren verwendet. Es wird der Primärtumor, der Befall von Lymphknoten und das Vorhandensein von Fernmetastasen beschrieben.

#### 3.1.10.1 Tumorstadien

Es zeigte sich, dass die zwei häufigsten Stadien das Tumorstadium 1c mit 88 Fällen und das Tumorstadium 1b mit 85 Fällen waren. In fünf Fällen lag bei Erstoperation ein Stadium 4 laut TNM – Klassifikation vor.

**Tabelle 6: Verteilung der Tumorstadien**

	Häufigkeit	Prozent
1a	53	17,2
1b	85	27,5
1c	88	28,5
1mic	7	2,3
2	22	7,1
4b	2	0,6
4d	3	1
is	49	15,9
pT gesamt	309	100

#### 3.1.10.2 Lymphknotenstatus

Auffallend ist, dass im erhobenen Studienkollektiv von 309 nonpalpablen Mammaneoplasien in 220 Fällen, was einem Anteil von 71,2% entspricht, ein negativer Lymphknotenbefund erhoben werden konnte. In 30 Fällen wurde aus verschiedenen Gründen keine Lymphadektomie durchgeführt. Bei positivem Lymphknotenbefall zeigte sich, dass das pN1bi – Stadium mit einem Anteil von 6,8% den häufigsten pathologischen Lymphknotenbefund darstellte.

**Tabelle 7: Überblick des Lymphknotenstatus**

	Häufigkeit	Prozente
pN0	220	71,2
pN1	6	1,9
pN1a	7	2,3
pN1bi	21	6,8
pN1bii	5	1,6
pN1biii	16	5,2
pN1biv	2	0,6
pN2	2	0,6
keine Lymphadektomie	30	9,7
pN gesamt	309	100

### **3.1.10.3 M – Stadium**

Bei fünf Patientinnen wurde in den an die Operation angeschlossenen Untersuchungen ein positives M – Stadium erhoben. Bei den restlichen 304 Patientinnen wurden hingegen keine Anzeichen für das Vorliegen von Fernmetastasen entdeckt.

### **3.1.11 Hormonrezeptorstatus**

Zur Beschreibung des Hormonrezeptorstatus wurde der Remmele – Score herangezogen. Er wird aus dem Produkt der Punkte der Farbintensität des histologischen Schnittbildes mit der Anzahl der Tumorzellkerne bestimmt. Daraus resultiert ein Score von 0 bis 12 Punkten, welcher für Östrogenrezeptoren wie auch für Progesteronrezeptoren bestimmt wird. In der vorliegenden Studie wurden in der Auswertung Remelle 1 – 4 zur Gruppe 1, Remelle 5 – 8 zur Gruppe 2 und Remelle 9 – 12 zur Gruppe 3 zusammengefasst, um die Berechnungen zu erleichtern. In Gruppe 4 befinden sich jene Patientinnen, bei denen ein negativer Lymphknotenstatus erhoben wurde.

#### **3.1.11.1 Östrogenrezeptoren**

Bei der Auswertung der Östrogenrezeptoren zeigte sich, dass es sich bei einem Drittel der Patientinnen um einen Östrogenrezeptor – negativen Tumor handelte. In 192 Fällen lag ein Östrogenrezeptor – positiver Tumor vor, wobei die Gruppe 1 mit 82 Fällen die häufigste Gruppe darstellte.

**Tabelle 8: Intensität der Östrogenrezeptoren**

	Häufigkeit	Prozente
Rezeptor negativ	103	33,3
Remmele 1-4 (niedrig)	82	26,5
Remmele 5-8 (mittelgradig)	64	20,7
Remmele 9-12 (hochgradig)	46	14,9
unbekannt	14	4,5

### 3.1.11.2 Progesteronrezeptoren

Analog zur statistischen Auswertung der Östrogenrezeptoren zeigte sich auch bei der Untersuchung der Progesteronrezeptoren, dass bei etwa einem Drittel der Patientinnen kein positiver Progesteronrezeptorstatus erhoben werden konnte. Mit 79 Patientinnen war die Gruppe 1 erneut die am häufigsten vorkommende Gruppe.

**Tabelle 9: Intensität der Progesteronrezeptoren**

	Häufigkeit	Prozente
Rezeptor negativ	108	35
Remmele 1-4 (niedrig)	79	25,6
Remmele 5-8 (mittelgradig)	62	20,1
Remmele 9-12 (hochgradig)	46	14,9
unbekannt	14	4,5

### 3.1.12 Postoperative adjuvante Therapien

Um ein möglichst genaues Follow-up zu erheben, flossen in die Auswertung der Studie auch die postoperativ durchgeführten adjuvanten Therapien, nämlich die Strahlentherapie, die Hormontherapie sowie die adjuvante Chemotherapie, ein.

#### 3.1.12.1 Postoperative Strahlentherapie

Im Anschluss an die Operation wurde bei 217 Patientinnen (70,2%) eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt. 85 Patientinnen (27,5%) hingegen wurden keiner Strahlentherapie unterzogen.

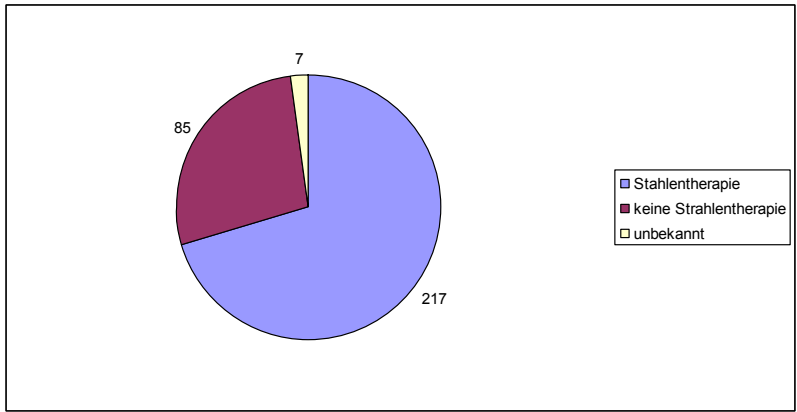


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Häufigkeit der postoperativen Strahlentherapie

**3.1.11.2 Postoperative Hormontherapie**

Abhängig vom Hormonrezeptorstatus wurde bei 182 Patientinnen (58,9%) eine adjuvante Hormontherapie durchgeführt. In 117 Fällen wurde hingegen von einer adjuvanten Hormontherapie Abstand genommen.

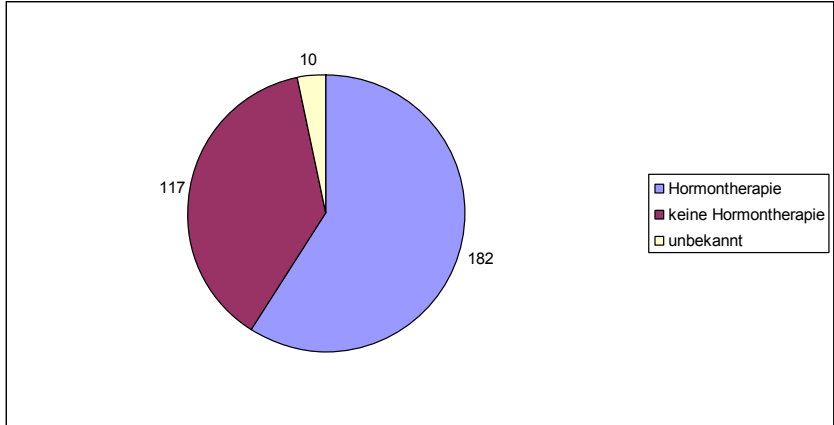


Abbildung 7: Graphische Darstellung der Häufigkeit der postoperativen Hormontherapie

**3.1.12.3 Postoperative Chemotherapie**

Es zeigte sich, dass 69 Patientinnen (22,3%) postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten. Bei 218 Patientinnen (70,6%) wurde postoperativ keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

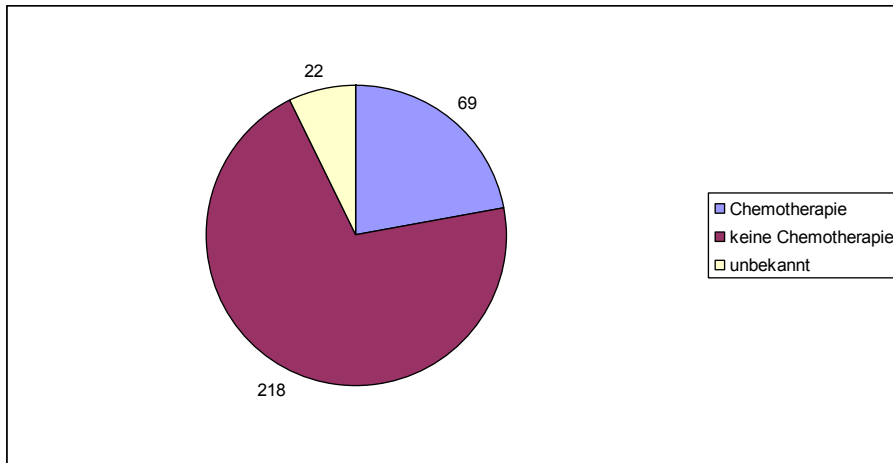


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit der postoperativen Chemotherapie

### 3.2 Langzeit-follow-up

Im folgenden Kapitel soll anhand der statistischen Auswertung das Langzeit-follow-up der im vorigen Kapitel beschriebenen Patientinnengruppe dargestellt werden. Es sollte eine Antwort auf die Frage, ob gewisse Konstellationen mit einer Verminderung des Langzeitüberlebens beziehungsweise mit einer Erhöhung des Risikos für das Auftreten von Fernmetastasen oder Lokalrezidiven einhergehen, gefunden werden.

Ziel ist es, genau jene Einflussfaktoren zu identifizieren, bei denen eine statistische Signifikanz vorliegt.

Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen, wurde das Patientinnenkollektiv erneut selektioniert, wobei nur jene Patientinnen in die Auswertung aufgenommen wurden, welche zum Zeitpunkt der Primäroperation genau ein Mammakarzinom hatten. Es kam somit zum Ausschluss jener Patientinnen, bei denen zum Zeitpunkt der Primäroperation ein synchrones Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Ebenso wurden jene Patientinnen ausgeschlossen, bei denen vor der Primäroperation ein anderes Karzinom aufgetreten war. Somit ergibt sich eine Fallzahl von 261 Patientinnen ( $\rightarrow n = 261$ ).

### 3.2.1 Lokalrezidive

#### 3.2.1.1 Lokalrezidive insgesamt

Im gesamten Beobachtungszeitraum traten unter den 261 Patientinnen des selektionierten Kollektivs 18 Fälle eines Lokalrezidivs, das sind 6,9%, auf.

Ohne Berücksichtigung spezieller Einschlussfaktoren lässt sich die in Abbildung 9 gezeigte Überlebenskurve darstellen.

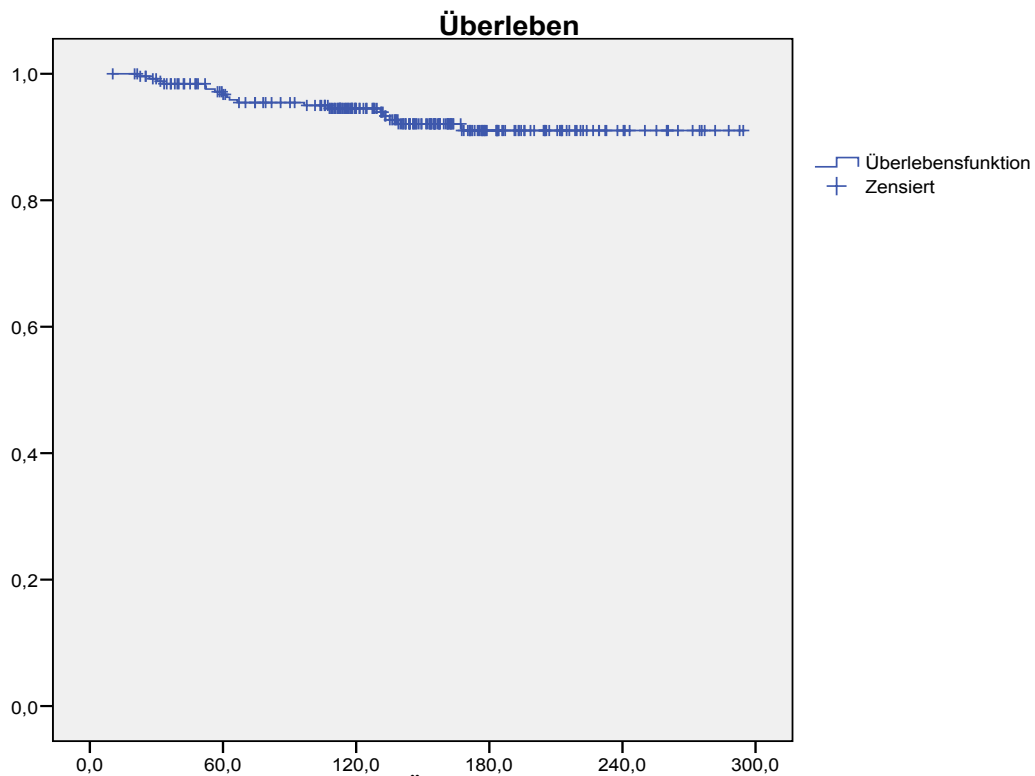


Abbildung 9: Kurve für das rezidivfreie Überleben

#### 3.2.1.2 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Alter der Patientin

Die statistische Auswertung ergab für das Alter den Wert  $p = 0,147$ , wodurch gezeigt wird, dass kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Alter der Patientin besteht.

In einem zweiten Auswertungsschritt wurde die Patientinnengruppe nochmals in zwei, vom Alter abhängige Gruppen aufgeteilt (Tabelle 10), um zu sehen, ob nun eine Signifikanz vorliegt.

**Tabelle 10: Aufgliederung des Patientinnenkollektivs in zwei vom Alter abhängige Gruppen**

	Häufigkeit	Prozente
prämenopausal	76	29,1
postmenopausal	185	70,9
Gesamt	261	100

Es zeigte sich erneut, dass aufgrund von  $p = 0,664$  keine Signifikanz besteht.

### **3.2.1.3 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Läsionstyp**

Um zu errechnen, ob zwischen dem Läsionstyp und dem Auftreten eines Lokalrezidivs ein statistischer Zusammenhang besteht, wurde die Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem radiologischen Erscheinungsbild in der Mammographie (Density, Kalk, Tumor) erhoben. Jene drei Fälle, bei denen die Patientinnen mit einer Galaktorrhoe vorstellig wurden, wurden ausgeschlossen.

Für die statistische Auswertung wurde der Referenzwert Density gewählt.

**Tabelle 11: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Läsionstyp**

	p
Läsionstyp	0,015
Density	Referenzwert
Kalk	0,019
Tumor	0,789

Abbildung 10 zeigt das lokalrezidivfreie Überleben für die drei untersuchten Läsionstypen. Aus dieser Grafik wird ersichtlich, dass sowohl Density als auch das radiologische Bild eines Tumors eine sehr ähnliche lokalrezidivfreie Überlebenszeit zeigen.

Aus diesem Grund wurden nun Density und Tumor zu einer Gruppe zusammengefasst und mit jenen Fällen, bei denen durch die Mammographie pathologische Mikroverkalkungen entdeckt wurden, verglichen. Als Referenzwert wurde nun die „Density/Tumorgruppe“ gewählt. Die statistische Berechnung ergab jetzt eine Signifikanz mit  $p = 0,004$ .

Abbildung 11 zeigt deutlich die ermittelte Überlebensfunktion.

Es kann daraus geschlossen werden, dass jene Patientinnen, bei welchen die nonpalpable Mammaneoplasie anhand von suspekten pathologischen Mikroverkalkungen entdeckt wird, statistisch gesehen ein höheres Risiko haben, im Verlauf ihres Lebens an einem Lokalrezidiv zu erkranken, als Patientinnen, die keine pathologischen Mikroverkalkungen aufweisen.

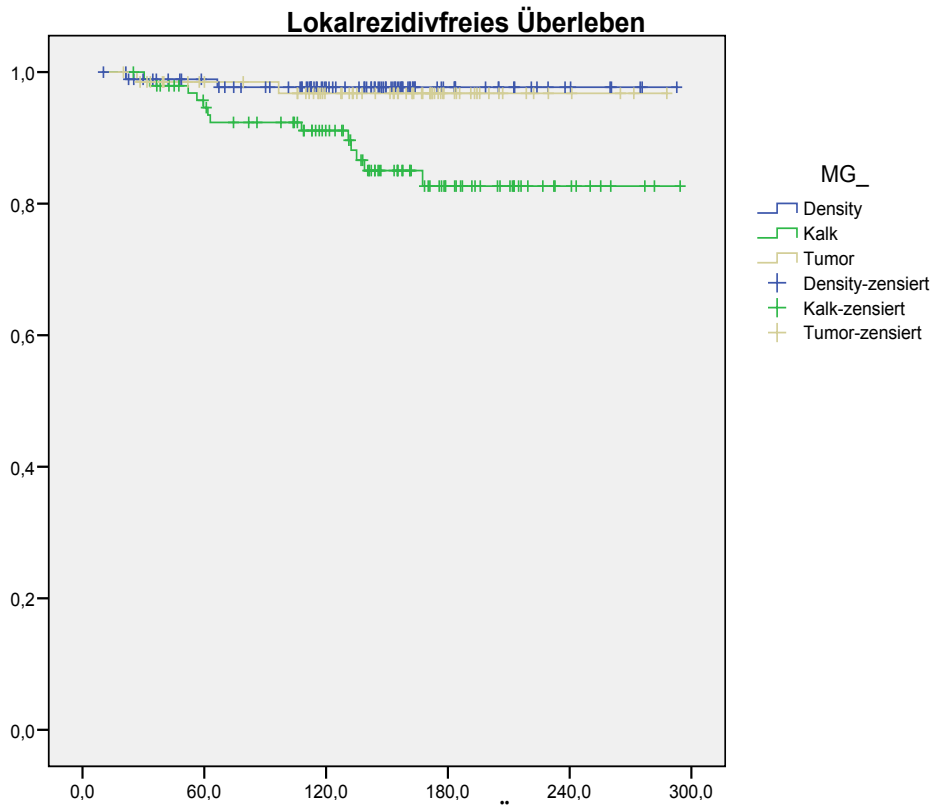


Abbildung 10: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zu den Läsionstypen

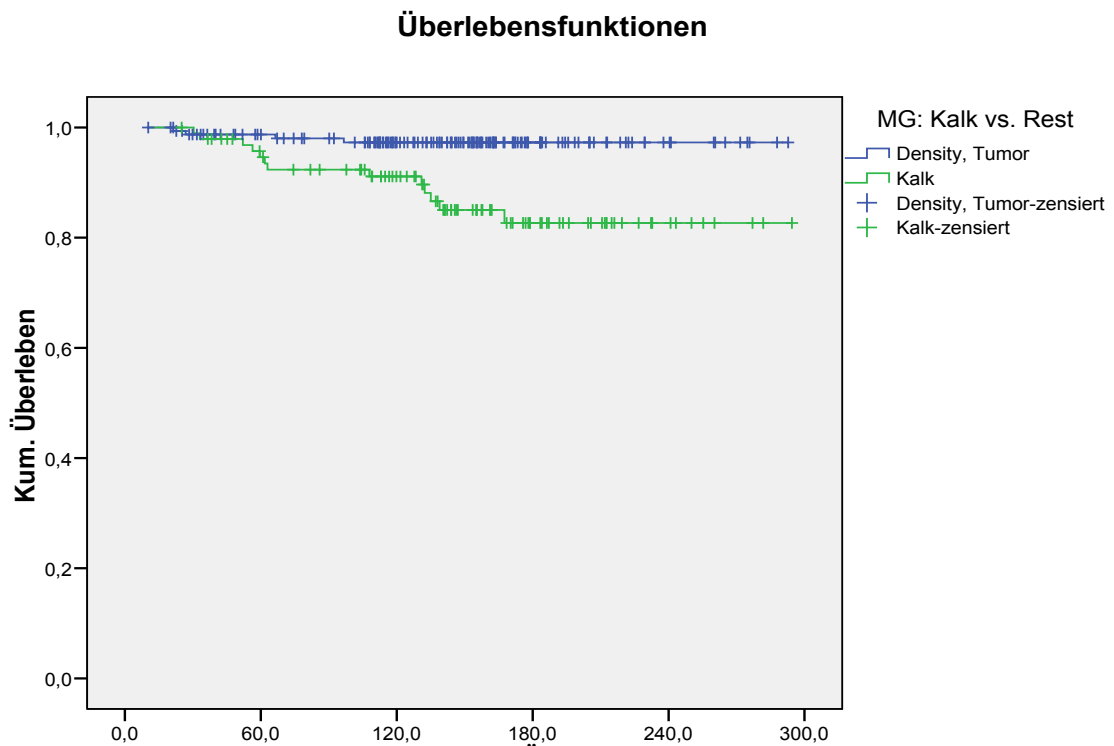


Abbildung 11: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Relation zu den Läsionstypen nach erfolgter Zusammenfassung von Density und Tumor

### 3.2.1.4 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der präoperativen Markierungsart

Im folgenden Abschnitt soll die Frage beantwortet werden, ob die präoperative Markierungsart einen Einfluss auf das Auftreten eines Lokalrezidivs hat oder nicht. Es wurden dafür die Patientinnen mit Drahtmarkierung mit jenen verglichen, bei denen die Markierung mit Hilfe des methylenblauen Farbstoffes durchgeführt wurde. Jene Patientinnen bei denen eine Galaktographie durchgeführt wurde, wurden exkludiert. Als Referenzwert wurde die Drahtmarkierung gewählt. Es zeigte sich aufgrund von  $p = 0,564$  keine Signifikanz.

### 3.2.1.5 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der betroffenen Körperseite

Bei 131 Patientinnen betraf der Primärtumor die linke, bei 130 Patientinnen die rechte Brust. Die Berechnung dafür ergab  $p = 0,986$ , wodurch eine Abhängigkeit ausgeschlossen werden kann.

### 3.2.1.6 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem betroffenen Quadranten

Wie in Kapitel 3.1.5 beschrieben, verwendet man in der Chirurgie die so genannte Quadranteneinteilung um die Lokalisation der Neoplasie zu beschreiben. Mit Hilfe der statistischen Auswertung soll geklärt werden, ob die Häufigkeit des Auftretens eines Lokalrezidivs mit der Lage in einen bestimmten Quadranten signifikant häufiger auftritt. Die statistische Auswertung ergab jedoch keine Signifikanz. In Tabelle 12 sind die errechneten  $p$  – Werte abzulesen. Als Referenzwert wurde der obere innere Quadrant herangezogen.

**Tabelle 12: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem betroffenen Quadranten**

	p
Quadrant	0,679
oben innen	Referenzwert
oben außen	0,893
unten außen	0,472
unten innen	0,860
zentral	0,591

### 3.2.1.7 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Operationsart

Eine entscheidende Frage, der in dieser Arbeit nachgegangen werden soll, ist, ob das Ausmaß der Operation einen Einfluss auf das Risiko für das Auftreten eines Lokalrezidivs hat. Statistisch wurde erhoben, ob eine Tumorexstirpation oder eine Quadrantektomie ein höheres Risiko für ein Lokalrezidiv aufweist als eine Ablatio. Der im Raum stehende Verdacht konnte statistisch nicht bestätigt werden. Es wurde keine statistische Signifikanz zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Operationsart nachgewiesen. Als Referenzwert wurde die Tumorexstirpation herangezogen (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Operationsart**

	p
Operationsart	0,206
Tumorexstirpation	Referenzwert
Quadrantektomie	0,104
Ablatio	0,354

### 3.2.1.8 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Histologie

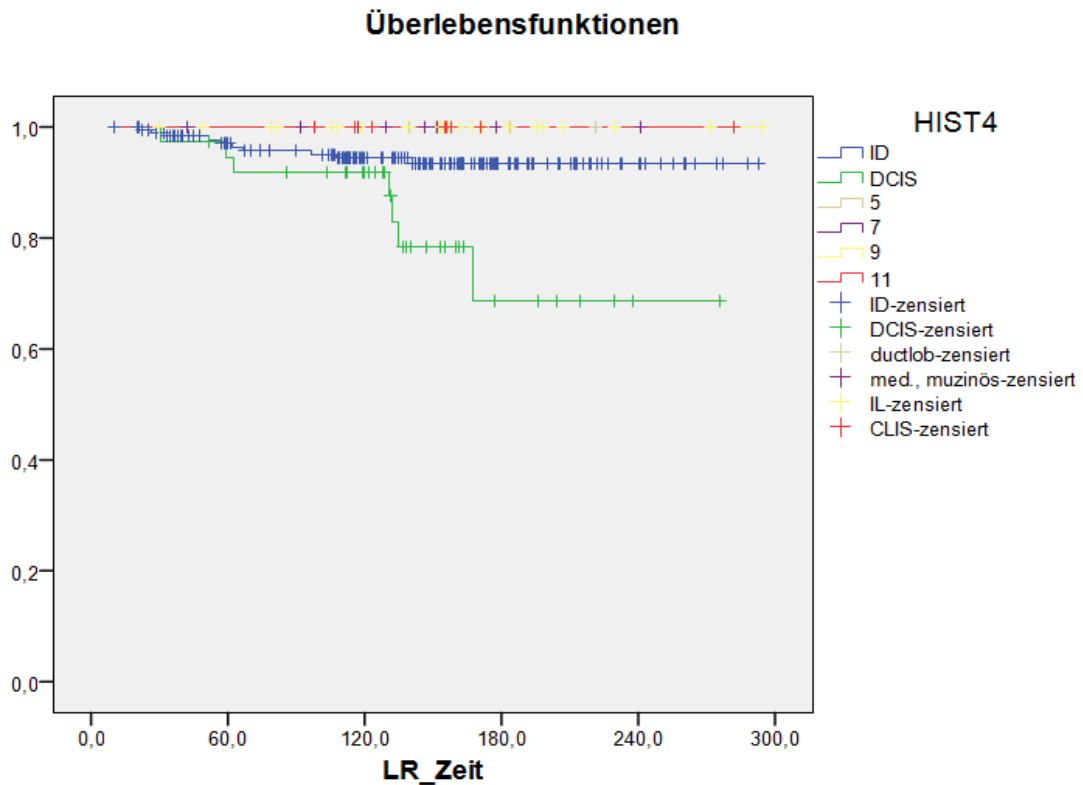
Viele Studien belegen, dass gewisse histologische Typen von Mammaneoplasien mit einer signifikant schlechteren Prognose für die Patientin einhergehen. In diesem Abschnitt soll nun gezeigt werden, welche histologischen Typen statistisch mit einer Erhöhung des Lokalrezidivrisikos verbunden sind.

In einem ersten Auswertungsschritt wurde überprüft, ob ein gewisser histologischer Typ eine Signifikanz für das Auftreten eines Lokalrezidivs aufweist. Dabei wurde keine Signifikanz festgestellt. Als Referenzwert wurde das invasiv ductale Karzinom gewählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 14 abzulesen.

**Tabelle 14: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Histologie**

	p
Histologie	0,342
Invasiv ductales Karzinom	Referenzwert
Ductales Carcinom in situ	0,017
Ductolobuläres Karzinom	0,993
Meduläres / müzinöses Karzinom	0,991
Invasiv lobuläres Karzinom	0,984
Lobuläres Carcinom in situ	0,990

Im Anschluss wurde mit diesen Werten eine Überlebensfunktionskurve gezeichnet, die in Abbildung 12 dargestellt ist. Wie in dieser Abbildung zu erkennen ist, zeigen Patientinnen, bei denen histologisch ein DCIS diagnostiziert wurde, im Vergleich zu Patientinnen mit einem anderen histologischen Subtyp, eine geringere lokalrezidivfreie Überlebenszeit.



**Abbildung 12: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zu den histologischen Typen**

In einem zweiten Auswertungsschritt wurde jene Patientinnengruppe, welche an einem DCIS erkrankt war, mit den restlichen Patientinnen verglichen. In dieser Berechnung wurde wieder eine Signifikanz ( $p = 0,005$ ) nachgewiesen. Im Anschluss wurde erneut eine Überlebensfunktionskurve gezeichnet, welche in Abbildung 13 dargestellt ist.

## Überlebensfunktionen

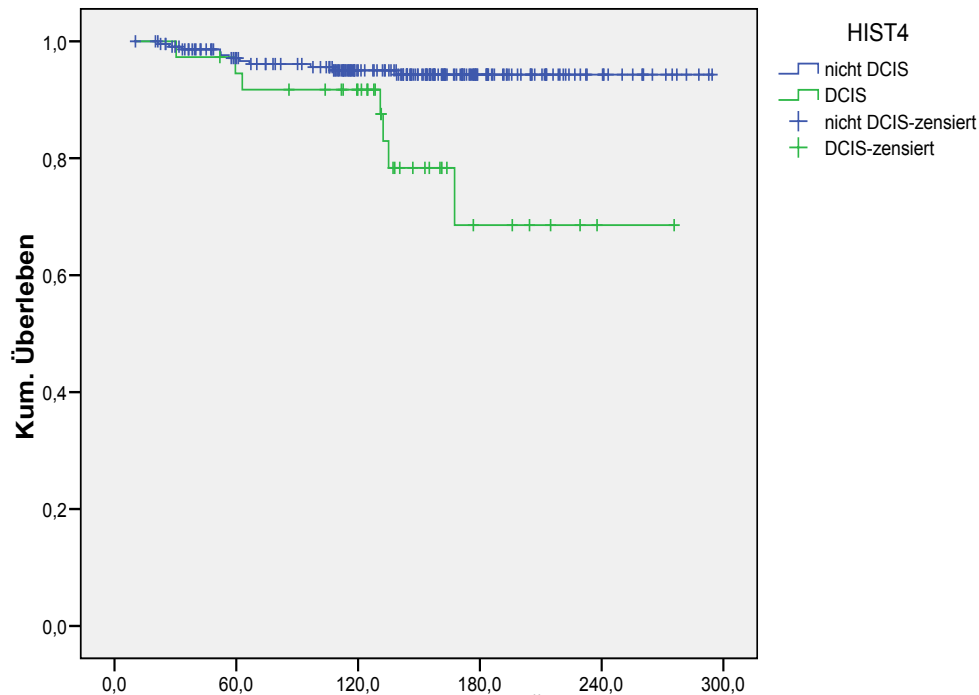


Abbildung 13: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Relation zu den histologischen Typen nach erfolgter Zusammenfassung

### 3.2.1.9 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem T – Stadium

Bei der statistischen Untersuchung konnte für kein einziges T – Stadium eine Signifikanz nachgewiesen werden. In Tabelle 15 ist für jedes T – Stadium der zugehörige p – Wert ausgewiesen. Bei der Berechnung diente als Referenzwert das pT1a Stadium.

Tabelle 15: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem T – Stadium

T - Stadium	p
pT1a	Referenzwert
pT1b	0,101
pT1c	0,559
pTis	0,469
pT2	0,985
pT4	0,996
pT1mic	0,994

### 3.2.1.10 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der Multizentrität

In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer – bei der Primäroperation nachgewiesenen – Multizentrität besteht. Die statistische Auswertung ergab den Wert  $p = 0,056$ . Wie bereits im ersten Teil dieser Arbeit beschrieben, kann man bei diesem  $p$  – Wert gerade nicht von Signifikanz sprechen. Laut gewählter Definition liegt hier ein positiver Trend vor. Abbildung 14 zeigt die rezidivfreie Überlebenskurve.

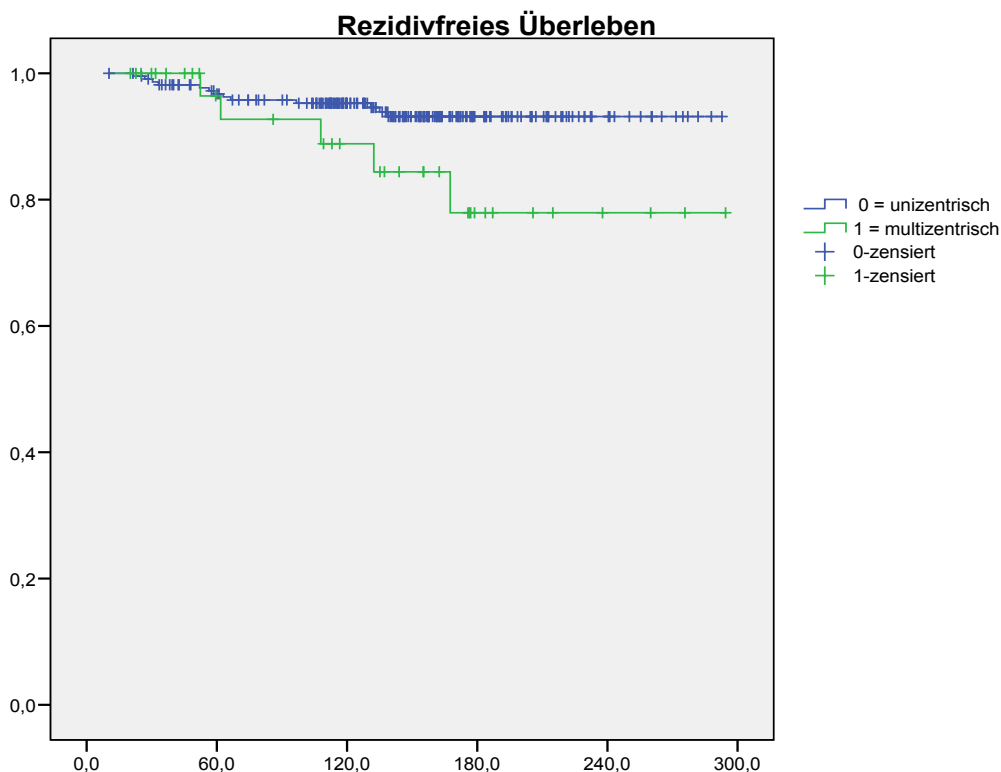


Abbildung 14: Kurven für das lokalfreie Überleben in Korrelation zur Multizentrität

### 3.2.1.11 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der invasiven Tumorgröße

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der invasiven Tumorgröße und dem Auftreten eines Lokalrezidivs nachgewiesen werden ( $p = 0,122$ ).

### 3.2.1.12 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Lymphknotenstatus

Um die Auswertung zu erleichtern, wurden alle Fälle anhand des pathologischen Befundes in vier Gruppen eingeteilt. pN1a, pN1bi und pN1bii wurden zur Gruppe 1, pN1biii, pN1biv

und pN2 zur Gruppe 2 zusammengefasst. Außerdem besteht eine Patientinnengruppe, bei der kein Befall des axillären Lymphknotensystems festgestellt werden konnte, sowie eine Gruppe bei der keine Axilladissektion durchgeführt wurde. Als Referenzwert wurde das pN0 Stadium gewählt. Die statistische Auswertung, wie sie in Tabelle 16 abzulesen ist, zeigt, dass keine Signifikanz besteht.

**Tabelle 16: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Lymphknotenstatus**

	p
Lymphknotenstadium	0,766
pN0	Referenzwert
pN1a,pN1bi,pN1bii	0,975
pN1biii, pN1biv, pN2, pN3	0,980
Keine Axilladissektion	0,293

### 3.2.1.13 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Grading

In der statistischen Auswertung konnte keine Signifikanz zwischen der Häufigkeit eines Lokalrezidivs und dem Grading festgestellt werden. Als Referenzwert diente das G1 – Stadium.

**Tabelle 17: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Grading**

	p
Grading	0,394
G1	Referenzwert
G2	0,261
G3	0,219

### 3.2.1.14 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Hormonrezeptorstatus

Mit der Einführung der adjuvanten Hormontherapie gewann die Bestimmung der Östrogenrezeptoren sowie der Progesteronrezeptoren an Bedeutung. In diesem Abschnitt soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen einem positiven Rezeptorstatus und dem Auftreten eines Lokalrezidivs besteht. Zur Berechnung wurden die Werte des Remmele Scores herangezogen, die dazu in vier Gruppen eingeteilt wurden (siehe dazu 3.1.11 Hormonrezeptorstatus).

In der statistischen Auswertung konnte weder für die Östrogenrezeptoren noch für die Progesteronrezeptoren eine Signifikanz nachgewiesen werden. Tabelle 18 und 19 zeigen

die errechneten p – Werte. Als Referenzwert wurde jeweils der negative Rezeptorwert herangezogen.

**Tabelle 18: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Progesteronrezeptorstatus**

	p
Progesteronrezeptorstatus	0,407
Negativ	Referenzwert
Remmele 1 - 4	0,478
Remmele 5 - 8	0,087
Remmele 9 - 12	0,224
unbekannt	0,978

**Tabelle 19: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und dem Östrogenrezeptorstatus**

	p
Östrogenrezeptorstatus	0,739
Negativ	Referenzwert
Remmele 1 – 4	0,434
Remmele 5 - 8	0,219
Remmele 9 - 12	0,997
unbekannt	0,978

### 3.2.1.15 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Strahlentherapie

Häufig stellt die Strahlentherapie einen wichtigen Pfeiler der adjuvanten Therapie nach einer operativen Entfernung des Mammakarzinoms dar. Mit Hilfe der statistischen Auswertung wurde gezeigt, dass das Auftreten eines Lokalrezidivs nicht in Zusammenhang mit der adjuvanten Strahlentherapie gesetzt werden kann.

Es konnte keine Signifikanz für die Reduktion von Lokalrezidiven durch die Anwendung einer Strahlentherapie nachgewiesen werden. Als Referenzwert diente das Faktum, dass keine Strahlentherapie durchgeführt wurde.

**Tabelle 20: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der adjuvanten Strahlentherapie**

	p
Strahlentherapie	0,834
Keine adjuvante Strahlentherapie	Referenzwert
Adjuvante Strahlentherapie	0,547
Keine Daten erhebbbar	0,986

### 3.2.1.16 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Hormontherapie

Im Patientinnenkollektiv erhielten 154 Patientinnen postoperativ eine Hormontherapie, bei 98 Patientinnen wurde auf eine solche adjuvante Therapie verzichtet. Bei neun Patientinnen konnte anhand der Krankengeschichte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob sie postoperativ eine adjuvante Hormontherapie erhalten hatten.

Abbildung 15 zeigt das lokalrezidivfreie Überleben. Es ist ersichtlich, dass jene Patientinnen, welche eine postoperative Hormontherapie erhielten, statistisch ein längeres lokalrezidivfreies Überleben aufweisen. Hingegen weisen jene Patientinnen, die keine adjuvante Hormontherapie erhielten, ein kürzeres lokalrezidivfreies Überleben auf.

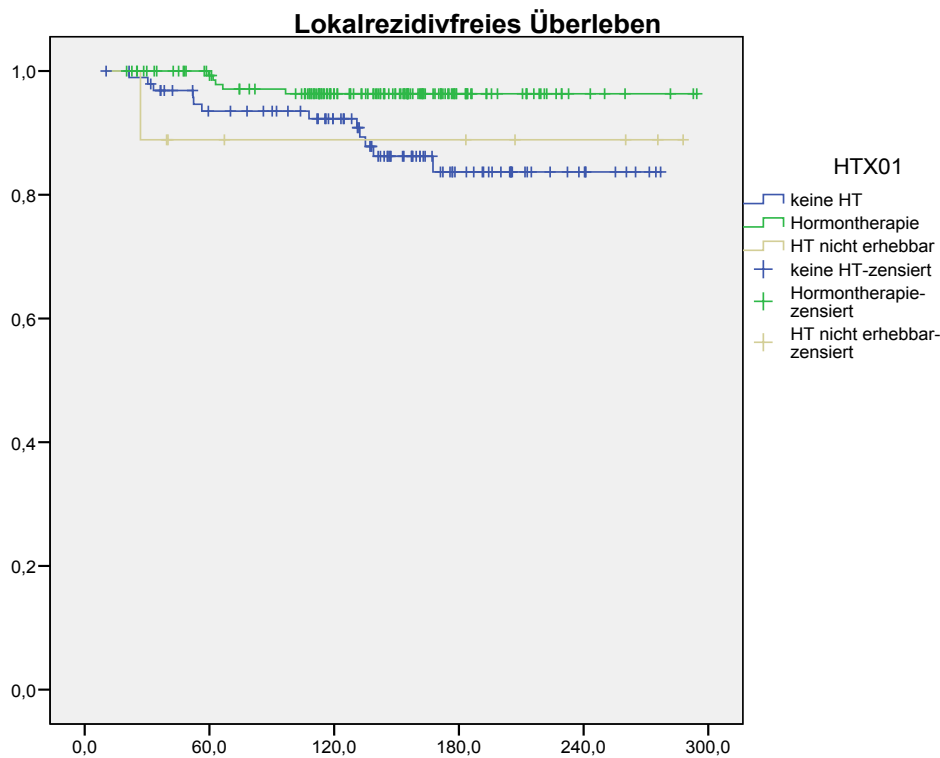


Abbildung 15: Kurven für das lokalrezidivfreie Überleben in Korrelation zur Hormontherapie

Tabelle 21 zeigt die dazugehörigen p – Werte. Als Referenzwert wurde jene Patientinnengruppe, bei der keine Hormontherapie durchgeführt wurde, gewählt.

Tabelle 21: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und der adjuvanten Hormontherapie

	p
Hormontherapie	0,040
Keine Hormontherapie	Referenzwert
Adjuvante Hormontherapie	0,012
Keine Daten erhebbar	0,985

### 3.2.1.17 Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Chemotherapie

In den letzten Jahren kam es stetig zu einer Verbesserung der adjuvanten Chemotherapie. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit ist es, zu hinterfragen, ob es durch diese Verbesserung zu einer Erhöhung der lokalrezidivfreien Überlebenszeit kommt. Im vorliegenden Patientinnengut erhielten 58 Patientinnen einer adjuvante Chemotherapie, während 182 Patientinnen keine Chemotherapie erhielten. In 21 Fällen erlaubten die vorhandenen Daten keinen sicheren Rückschluss, ob diese Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten.

Trotz der verbesserten Chemotherapien konnte keine Signifikanz in dieser Richtung nachgewiesen werden. Die berechneten p – Werte sind in Tabelle 22 abzulesen.

**Tabelle 22: Korrelation zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidivs und einer adjuvanten Chemotherapie**

	p
Chemotherapie	0,548
Keine Chemotherapie	Referenzwert
Adjuvante Chemotherapie	0,297
Keine Daten erhebbar	0,862

### 3.2.1.18 Korrelation zwischen der lokalrezidivfreien Überlebenszeit und dem historischen Zeitraum

Eine weitere Überlegung in der Auswertung betrifft die Frage, ob es durch die Verbesserung in der Medizin betreffend Bildgebung, operativer Versorgung und adjuvanter Therapien zu einer statistisch nachweisbaren Verlängerung der lokalrezidivfreien Überlebenszeit gekommen ist. Um diesbezüglich die Berechnungen durchführen zu können, wurde das Patientinnenkollektiv in 2 etwa gleich große Gruppen geteilt, wobei der 13.10.1993 als Trenndatum festgelegt wurde. 128 Patientinnen wurden vor dem 13.10.1993, 133 Patientinnen nach dem 13.10.1993 operiert. Der statistische Vergleich dieser beiden Gruppen wies keine Signifikanz ( $p = 0,347$ ) auf.

### 3.2.1.19 Multivariate Analyse

Um das Thema „Lokalrezidive“ abzuschließen, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Dabei eingeschlossen wurden nun alle Faktoren, welche in der univariaten Analyse einen p – Wert  $\leq 0,10$  aufwiesen. Bei dieser Betrachtung waren der Läsionstyp, die Histologie in 2 Gruppen, die Multizentrität und die Hormontherapie vertreten.

In der multivariaten Analyse blieb der Läsionstyp mit einer Signifikanz von  $p = 0,022$  der stärkste Faktor. Der p – Wert für die Hormontherapie änderte sich auf 0,296. Gleichzeitig zeigte die Multizentrität keinen Effekt mehr.

**Tabelle 23: Ergebnisse der multivariaten Analyse betreffend dem Thema „Lokalrezidive“**

	p
Histologie	0,119
Läsionstyp	<b>0,022</b>
Keine Hormontherapie	0,296
Multizentrität	0,732

### 3.2.2 Fernmetastasen

#### 3.2.2.1 Fernmetastasen insgesamt

Unter den 261 Patientinnen des selektionierten Kollektivs traten im gesamten Beobachtungszeitraum 40 Fälle auf, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, welche in direktem Zusammenhang mit dem malignen Primum standen. Dies entspricht einem Anteil von 15,3%. Ohne Berücksichtigung spezieller Einschlussfaktoren lässt sich die in Abbildung 16 gezeigte metastasenfreie Überlebenskurve darstellen.

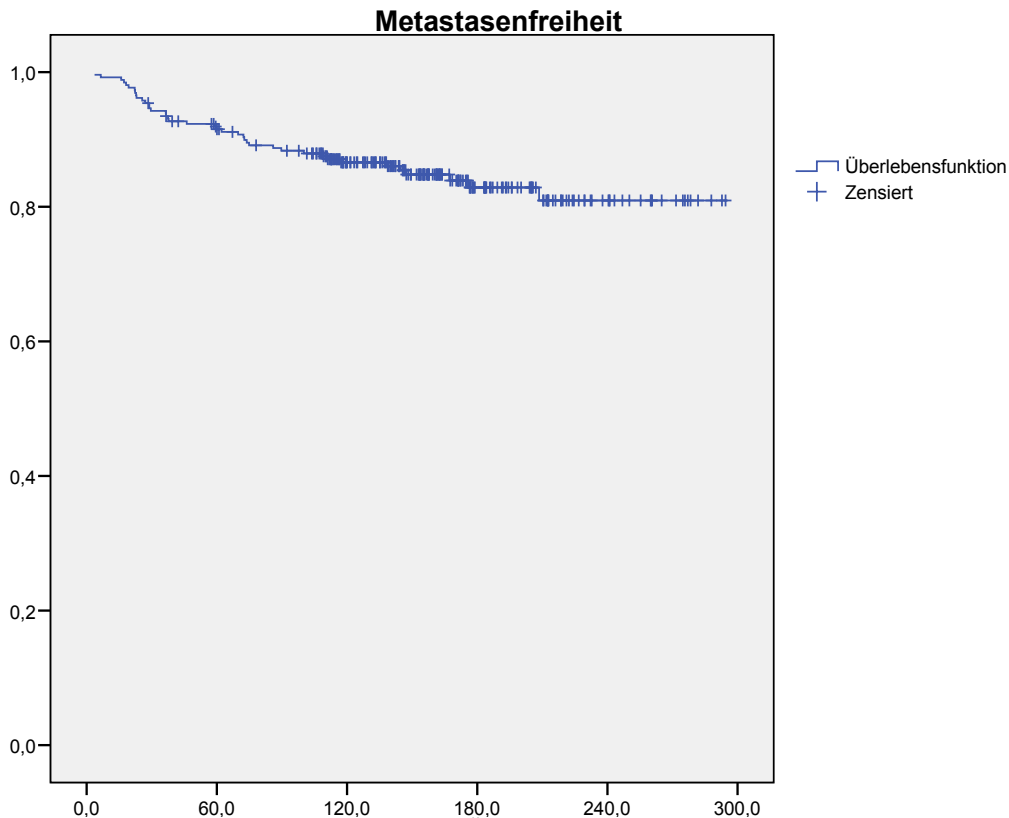


Abbildung 16: Kurve für das metastasenfreie Überleben

### 3.2.2.2 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Alter der Patientin

In diesem Abschnitt wurde untersucht, ob eine Signifikanz zwischen dem Alter der Patientin und dem Auftreten von Fernmetastasen besteht.

In einem ersten Auswertungsschritt wurde die Berechnung ohne die Aufteilung in zwei Altersgruppen durchgeführt und keine Signifikanz festgestellt ( $p = 0,178$ ).

In einem zweiten Auswertungsschritt wurde das Patientinnenkollektiv in zwei, vom Alter abhängige Gruppen geteilt, wie es in Tabelle 10 abzulesen ist.

Auch diese Berechnung ergab mit  $p = 0,397$  keine Signifikanz.

### 3.2.2.3 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem radiologisch festgestellten Läsionstyp

Es konnte für keinen der drei großen Läsionstypen (Density, Kalk, Tumor) ein Zusammenhang zum Auftreten von Fernmetastasen festgestellt werden. Bei dieser Berechnung wurden die zwei Fälle mit pathologischer Sekretion ausgeschlossen. Für die statistische Auswertung wurde der Referenzwert Density gewählt.

**Tabelle 24: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem radiologisch festgestellten Läsionstyp**

	p
Läsionstyp	0,775
Denisty	Referenzwert
Kalk	0,824
Tumor	0,488

### **3.2.2.4 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der präoperativen Markierungsart**

Zur Berechnung wurden die zwei klassischen, präoperativen Markierungsarten, nämlich die Drahtmarkierung und die Färbung mit Methylenblau, herangezogen. Jene zwei Fälle, bei denen eine Galaktographie durchgeführt wurde, wurden ausgeschlossen. Es konnte kein Zusammenhang zum Auftreten von Fernmetastasen festgestellt werden

### **3.2.2.5 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der betroffenen Körperseite**

Im Patientinnenkollektiv war bei 131 Patientinnen die linke Brust, bei 130 Patientinnen die rechte Brust betroffen. Die statistische Auswertung ergab ebenfalls keine Signifikanz zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der betroffenen Körperseite der jeweiligen Patientin.

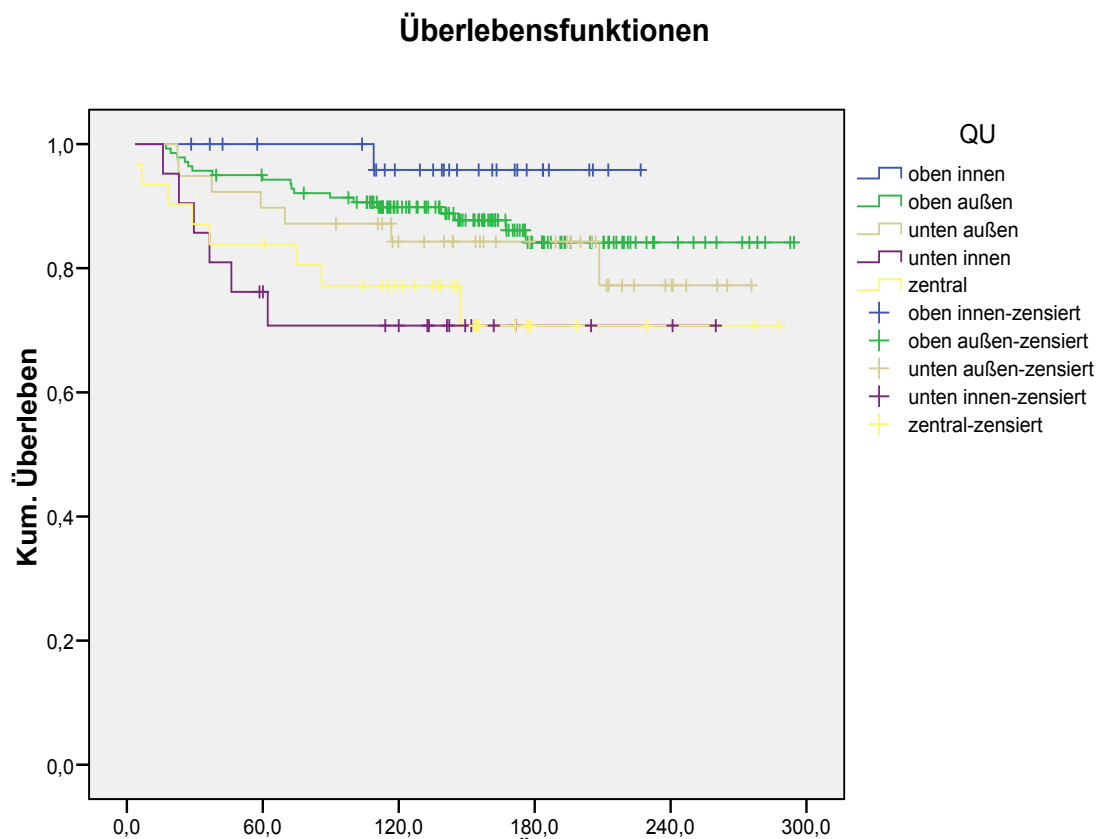
### **3.2.2.6 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem betroffenen Quadranten**

Für die Berechnung wurde in diesem Fall ein Kollektiv von 260 Patientinnen herangezogen, da bei einer Patientin die genaue Lage des Tumors aus den Krankenakten nicht ersichtlich war. Als Referenzwert wurde erneut der obere innere Quadrant gewählt. Bei der Berechnung ergab sich nun für den betroffenen Quadranten eine Signifikanz aufgrund des p – Wertes 0,050. Außerdem zeigte sich, dass sich das Auftreten eines Tumors im unteren inneren Quadranten und in zentraler Lage signifikant zum Referenzwert auswirkt.

In Tabelle 25 sind die genauen Ergebnisse abzulesen. Abbildung 17 veranschaulicht diese.

**Tabelle 25: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem betroffenen Quadranten**

	p
Quadrant	0,050
oben innen	Referenzwert
oben außen	0,220
unten außen	0,143
unten innen	0,034
zentral	0,048



**Abbildung 17: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zum betroffenen Quadranten**

### 3.2.2.7 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der angewendeten Operationsart

Im nächsten Auswertungsschritt wurden die operativen Möglichkeiten der Tumorchirurgie (Ablatio, Tumorexstirpation und Quadrantektomie) auf eine Korrelation mit dem Auftreten von Fernmetastasen statistisch untersucht. Als Referenzwert wurde die Tumorexstirpation herangezogen (Tabelle 26). Es konnte keine Korrelation nachgewiesen werden.

**Tabelle 26: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der angewendeten Operationsart**

	p
Operationsart	0,824
Tumorexstirpation	Referenzwert
Quadrantektomie	0,551
Ablatio	0,980

### 3.2.2.8 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Histologie

Zuerst wurde die Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und den verschiedenen histologischen Typen berechnet. Es konnte hier aber für den histologischen Typ keine Signifikanz errechnet werden ( $p = 0,493$ ). Bei der Berechnung wurde das invasiv duktales Karzinom als Referenzwert herangezogen.

Hingegen zeigte sich, dass das invasiv lobuläre Karzinom einen positiven Trend aufweist.

**Tabelle 27: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Histologie**

	p
Histologie	0,493
Invasiv duktales Karzinom	Referenzwert
Ductales carcinoma in situ	0,438
Duktolobuläres Karzinom	0,742
Medulläres / muzinöses Karzinom	0,984
Invasiv lobuläres Karzinom	0,074
Lobuläres carcinoma in situ	0,983

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in einem zweiten Rechenschritt das invasiv lobuläre Karzinom mit allen anderen histologischen Subtypen verglichen. Im vorliegenden Patientinnenkollektiv traten 22 Fälle eines invasiv lobulären Karzinoms auf. Für p ergab sich der Wert 0,035.

### 3.2.2.9 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem T – Stadium

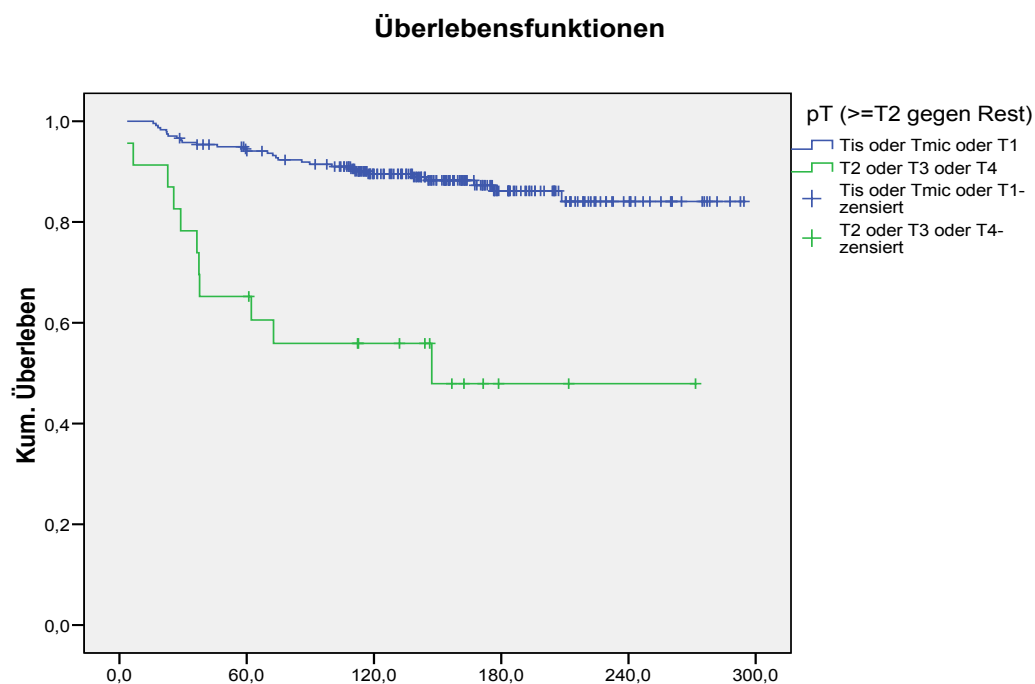
Für die Berechnung wurde das pT1a – Stadium als Referenzwert herangezogen. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 28 ersichtlich.

**Tabelle 28: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem T – Stadium**

	p
T - Stadium	< 0,001
pT1a	Referenzwert
pT1b	0,982
pT1c	0,371
pTis	0,652
pT2	0,005
pT4b	< 0,001
pT4d	0,978
pT1mic	0,292

Um eine aussagekräftigere Berechnung zu erhalten, wurden die verschiedenen T – Stadien in zwei Gruppen zusammengefasst und die Signifikanz erneut berechnet.

Das Ergebnis ( $p < 0,001$ ) ist in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18: Kurven für das metastasenfrem Überleben in Korrelation zur Histologie in 2 Gruppen**

### 3.2.2.10 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der Multizentrität

Bei 37 Patientinnen des Kollektivs wurde ein multizentrischer Tumor diagnostiziert. Die statistische Auswertung ergab eine Signifikanz ( $p = 0,002$ ) für das Auftreten von Fernmetastasen bei Multizentrität. Diese ist in Abbildung 19 zu sehen.

### Überlebensfunktionen

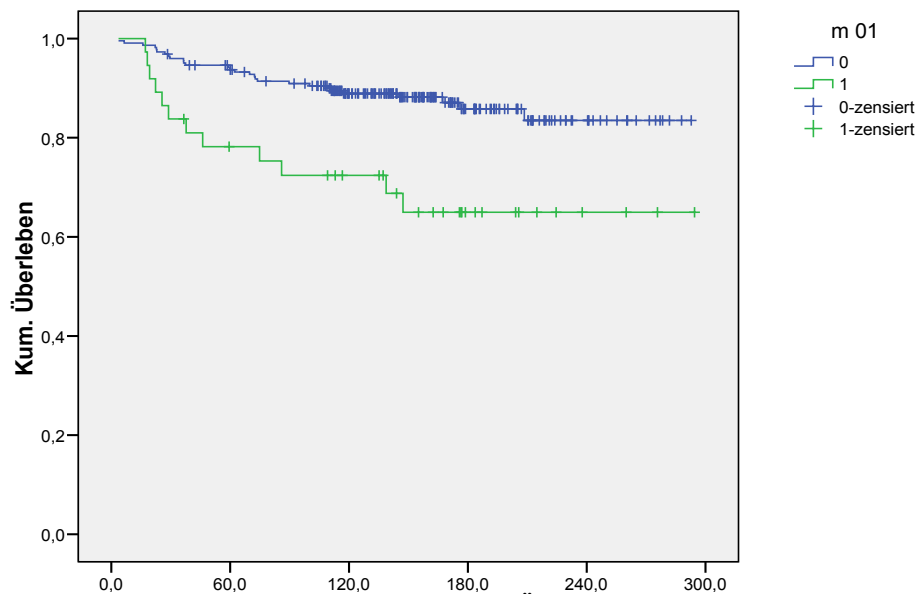


Abbildung 19: Kurven für das metastasenfrem Überleben in Korrelation zur Multizentrität

#### 3.2.2.11 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und der invasiven Tumorgröße

Bei der entsprechenden Berechnung konnte eine Signifikanz von  $p < 0,001$  nachgewiesen werden.

#### 3.2.2.12 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Lymphknotenstatus

Für den Lymphknotenstatus wurde ein  $p$  – Wert  $< 0,001$  errechnet. Als Referenzwert diene das pN0 – Stadium. In Tabelle 29 sind die entsprechenden  $p$  – Werte ersichtlich.

Tabelle 29: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Lymphknotenstatus

	p
Lymphknotenstadium	$< 0,001$
pN0	Referenzwert
pN1a,pN1bi,pN1bii	$< 0,001$
pN1biii, pN1biv, pN2, pN3	$< 0,001$
Keine Axilladisektion	0,451

In Abbildung 20 sind nun die verschiedenen Überlebensfunktionen graphisch dargestellt.

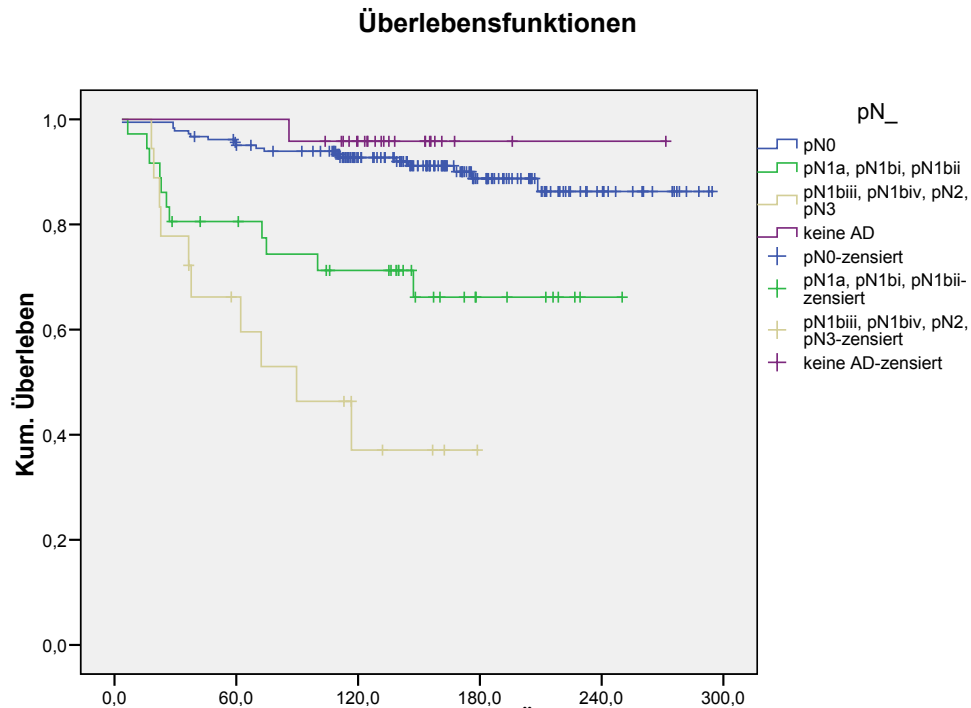


Abbildung 20: Kurven für das metastasenfrem Überleben in Korrelation mit dem Lymphknotenstatus

### 3.2.2.13 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Grading

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv wurde bei 151 Patientinnen der Tumor als G2 beschrieben, in 41 Fällen als G1 und in 69 Fällen als G3. Es wurde statistisch untersucht, ob ein gewisses Grading mit einer signifikanten Erhöhung von Fernmetastasen einhergeht. Diese Auswertung ergab den Wert  $p = 0,003$  und damit eine Signifikanz für das Grading. Als Referenzwert diente das G1 – Stadium (Tabelle 30).

Tabelle 30: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Grading

	p
Grading	0,003
G1	Referenzwert
G2	0,406
G3	0,015

Abbildung 21 veranschaulicht das Ergebnis der Untersuchung.

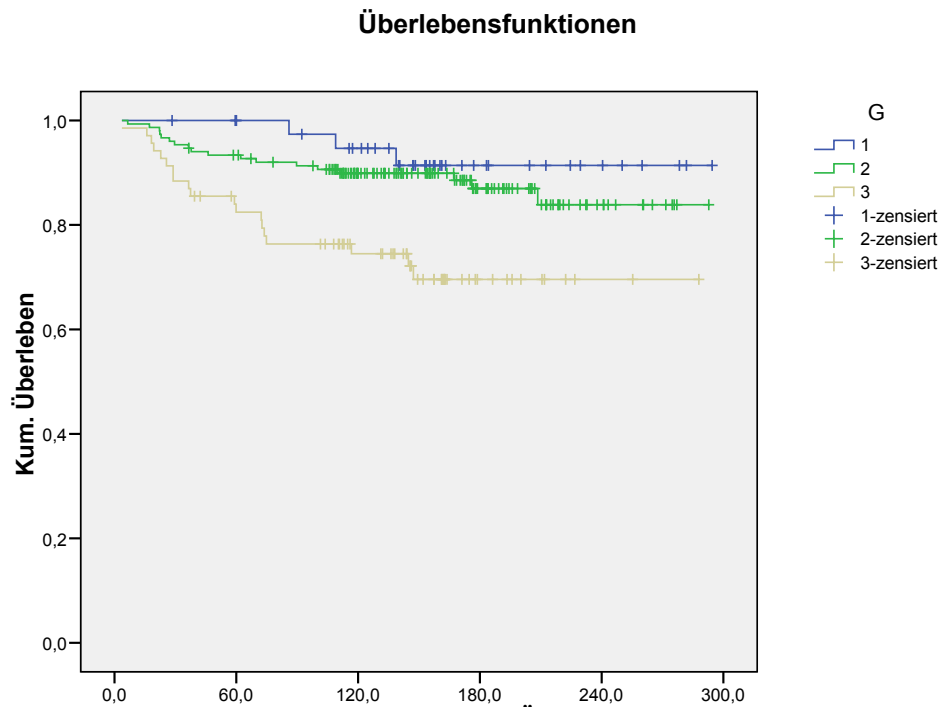


Abbildung 21: Kurven für das metastasenfrem Überleben in Korrelation zum Grading

### 3.2.2.14 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Östrogenrezeptorstatus

Es wurden zur Berechnung wieder die Werte des Remmele Scores herangezogen, die in vier Gruppen eingeteilt wurden (siehe dazu 3.1.11 Hormonrezeptorstatus).

Es konnte für den Östrogenrezeptorstatus keine Signifikanz berechnet werden. Als Referenzwert diente das Vorhandensein eines negativen Rezeptorstatus.

Tabelle 31: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Östrogenrezeptorstatus

	p
Östrogenrezeptorstatus	0,453
Negativ	Referenzwert
Remmele 1 – 4	0,655
Remmele 5 - 8	0,201
Remmele 9 - 12	0,444
unbekannt	0,426

### 3.2.2.15 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Progesteronrezeptorstatus

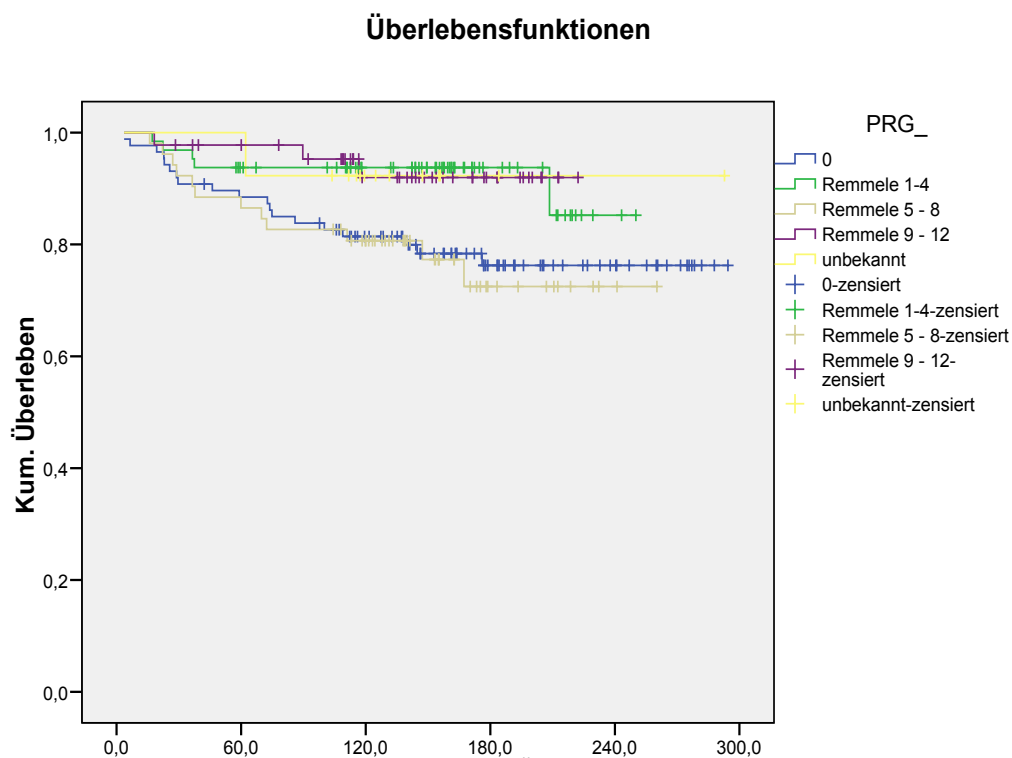
Erneut wurden zur Berechnung die Werte des Remmele Scores herangezogen, die in vier Gruppen eingeteilt wurden (siehe dazu 3.1.11 Hormonrezeptorstatus).

Es konnte für den Progesteronrezeptorstatus keine Signifikanz, jedoch ein positiver Trend ermittelt werden. Als Referenzwert diente das Vorhandensein eines negativen Rezeptorstatus.

**Tabelle 32: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem Progesteronrezeptorstatus**

	p
Progesteronrezeptorstatus	0,072
Negativ	Referenzwert
Remmele 1 - 4	0,043
Remmele 5 - 8	0,770
Remmele 9 - 12	0,064
unbekannt	0,325

Abbildung 22 zeigt die metastasenfrenen Überlebensfunktionen für die vier Hormonrezeptor – Gruppen.



**Abbildung 22: Kurven für das metastasenfrenen Überleben in Korrelation zum Progesteronrezeptorstatus**

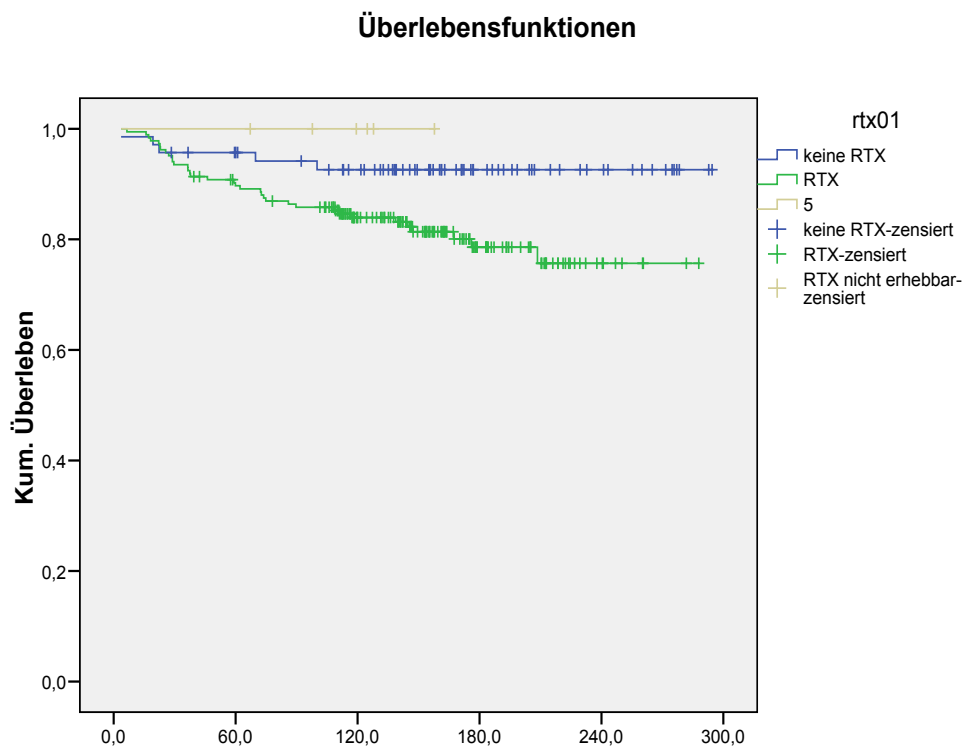
### 3.2.2.16 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Strahlentherapie

Als Referenzwert für die statistische Berechnung diente die Tatsache, dass keine Strahlentherapie durchgeführt wurde. Für eine stattgefunden Bestrahlung lässt sich eine eindeutige Signifikanz ( $p = 0,031$ ) erkennen. Die ermittelten  $p$  – Werte können aus Tabelle 33 abgelesen werden.

**Tabelle 33: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Strahlentherapie**

	p
Strahlentherapie	0,097
Keine adjuvante Strahlentherapie	Referenzwert
Adjuvante Strahlentherapie	0,031
Keine Daten erhebbar	0,981

Die dazugehörigen Kurven sind in der Abbildung 23 dargestellt.



**Abbildung 23: Kurven für das metastasenfreie Überleben in Korrelation zur adjuvanten Strahlentherapie**

### 3.2.2.17 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Hormontherapie

Als Referenzwert für die statistische Berechnung diente der Umstand, dass keine Hormontherapie verordnet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 34 ablesbar.

**Tabelle 34: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Hormontherapie**

	p
Hormontherapie	0,669
Keine Hormontherapie	Referenzwert
Adjuvante Hormontherapie	0,415
Keine Daten erhebbar	0,849

### 3.2.2.18 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Chemotherapie

Als Referenzwert für die statistische Berechnung diente der Umstand, dass keine Chemotherapie verordnet wurde. Die statistische Auswertung ergab für die adjuvante Chemotherapie  $p < 0,001$ , was einer ausgeprägten Signifikanz entspricht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 zusammengefasst. Abbildung 24 veranschaulicht die Ergebnisse.

**Tabelle 35: Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und einer adjuvanten Chemotherapie**

	p
Chemotherapie	$< 0,001$
Keine Chemotherapie	Referenzwert
Adjuvante Chemotherapie	$< 0,001$
Keine Daten erhebbar	0,416

## Überlebensfunktionen

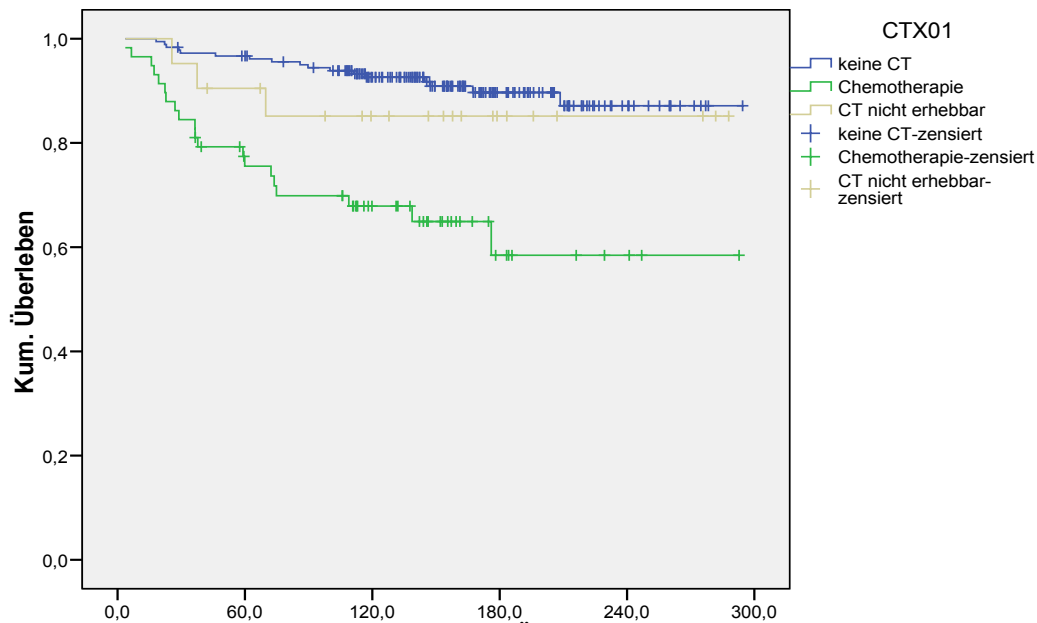


Abbildung 24: Kurven für das metastasenfrem Überleben in Korrelation zur adjuvanten Chemotherapie

### 3.2.2.19 Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und dem historischen Zeitraum

Wie in Kapitel 3.2.1.18 beschrieben, wurde das Patientinnenkollektiv erneut in zwei Gruppen aufgeteilt und im Anschluss einer statistischen Auswertung unterzogen. Der statistische Vergleich dieser beiden Gruppen wies keine Signifikanz ( $p = 0,453$ ) auf.

### 3.2.2.20 Multivariate Analyse

Um das Thema „Fernmetastasen“ abzuschließen, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Wieder wurden alle Faktoren, welche in der univariaten Analyse einen  $p$  – Wert  $\leq 0,10$  aufwiesen, in die Berechnung eingeschlossen. Es handelt sich dabei um den betroffenen Quadranten, die Histologie in zwei Gruppen, das T – Stadium in zwei Gruppen, die Multizentrität, das N – Stadium, das Grading, den Progesteronrezeptorstatus, die adjuvante Strahlentherapie und die adjuvante Chemotherapie.

Wie man aus Tabelle 36 ablesen kann, blieben in der multivariaten Analyse vier signifikante Faktoren bestehen, nämlich der Quadrant, das N – Stadium, der

Progesteronrezeptorstatus und die adjuvante Chemotherapie. Ein positiver Trend zeigte sich für die Histologie.

**Tabelle 36: Multivariate Analyse für das Auftreten von Fernmetastasen**

	p
<b>Quadrant</b>	<b>0,002</b>
<b>Histologie</b>	<b>0,076</b>
T - Stadium	0,932
Multizentrität	0,365
Invasive Größe	0,671
<b>N - Stadium</b>	<b>0,014</b>
Grading	0,847
<b>Progesteronrezeptorstatus</b>	<b>0,017</b>
Adjuvante Strahlentherapie	0,200
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>	<b>&lt; 0,001</b>

### 3.2.3 Gesamtüberleben

#### 3.2.3.1 Gesamtüberleben insgesamt

Das Gesamtüberleben wurde erneut für die selektionierte Patientinnengruppe ermittelt. Es wurde das Gesamtüberleben ohne Rücksicht auf die Todesursache berechnet. Im Beobachtungszeitraum traten 65 Ereignisse auf, deren Auflistung ist in Tabelle 37 erfolgt.

**Tabelle 37: Überblick des Gesamtüberlebens**

	Häufigkeit	Prozente
no evidence of disease	191	73,2
evidence of disease	5	1,9
death of disease	37	14,2
death of other disease	28	10,7
Gesamt	261	100

#### 3.2.3.2 Gesamtüberleben und Alter

Es konnte bei der statistischen Berechnung keine Signifikanz nachgewiesen werden (p = 0,151).

### 3.2.3.3 Gesamtüberleben und Läsionstyp

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten beschrieben, wurden die radiologischen Befunde Density und Tumor zu einer Gruppe zusammengefasst. Es wurde diese Gruppe als Referenzwert gewählt und mit der Mikrokalk – Gruppe verglichen. Dabei konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,050$ ).

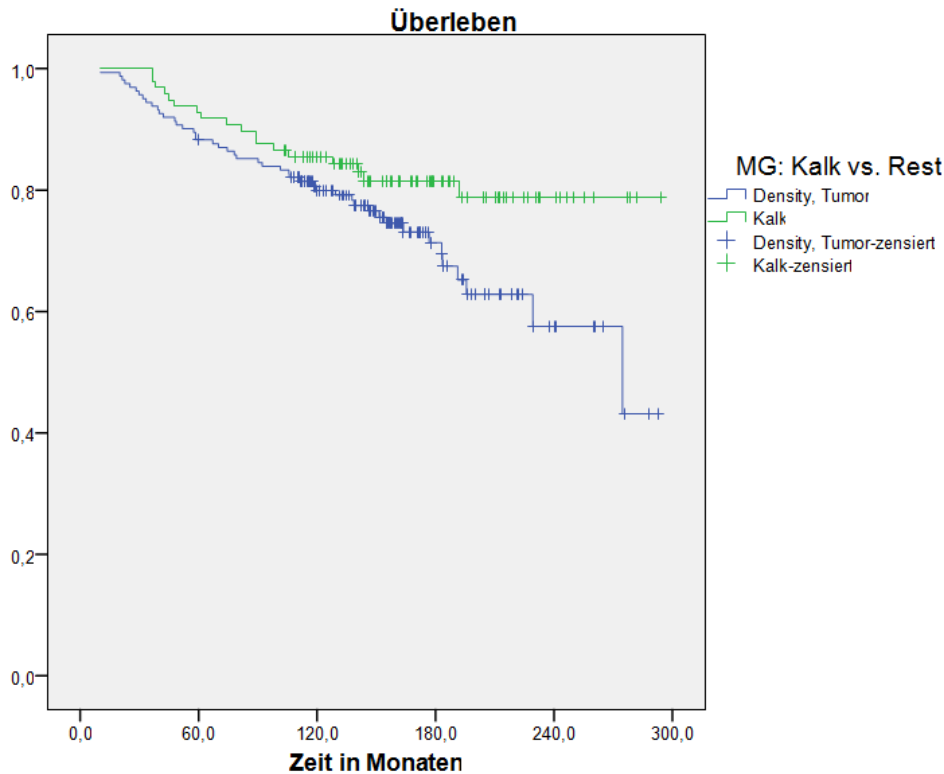


Abbildung 25: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zu den Läsionstypen nach erfolgreicher Zusammenfassung von Density und Kalk

### 3.2.3.4 Gesamtüberleben und Markierungsart

Es konnte bei der statistischen Berechnung keine Signifikanz nachgewiesen werden ( $p = 0,878$ ).

### 3.2.3.5 Gesamtüberleben und Körperseite

Es wurde in diesem Kapitel statistisch untersucht, ob die betroffene Körperseite einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Es konnte keine Signifikanz, wohl aber ein positiver Trend errechnet werden ( $p = 0,064$ ).

Das Ergebnis ist in Abbildung 26 veranschaulicht. Es ist zu erkennen, dass Patientinnen, bei denen der Tumor auf der linken Brust aufgetreten war, eine stärkere Abnahme des

Gesamtüberlebens zeigten als Patientinnen, bei denen der Tumor auf der rechten Brust diagnostiziert worden war.

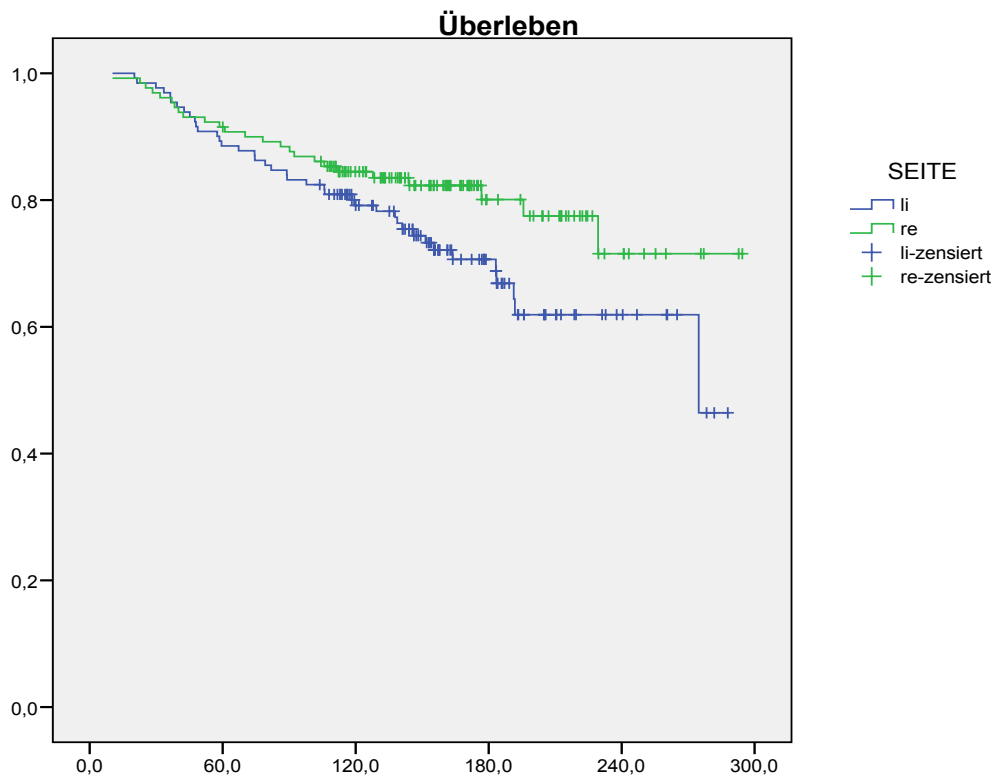


Abbildung 26: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zur betroffenen Körperseite

### 3.2.3.6 Gesamtüberleben und betroffener Quadrant

Es konnte, wie es in Tabelle 38 ersichtlich ist, keine Signifikanz errechnet werden.

Tabelle 38: Gesamtüberleben und betroffener Quadrant

	p
Quadrant	0,244
oben innen	Referenzwert
oben außen	0,792
unten außen	0,242
unten innen	0,620
zentral	0,368

### 3.2.3.7 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Operationsart

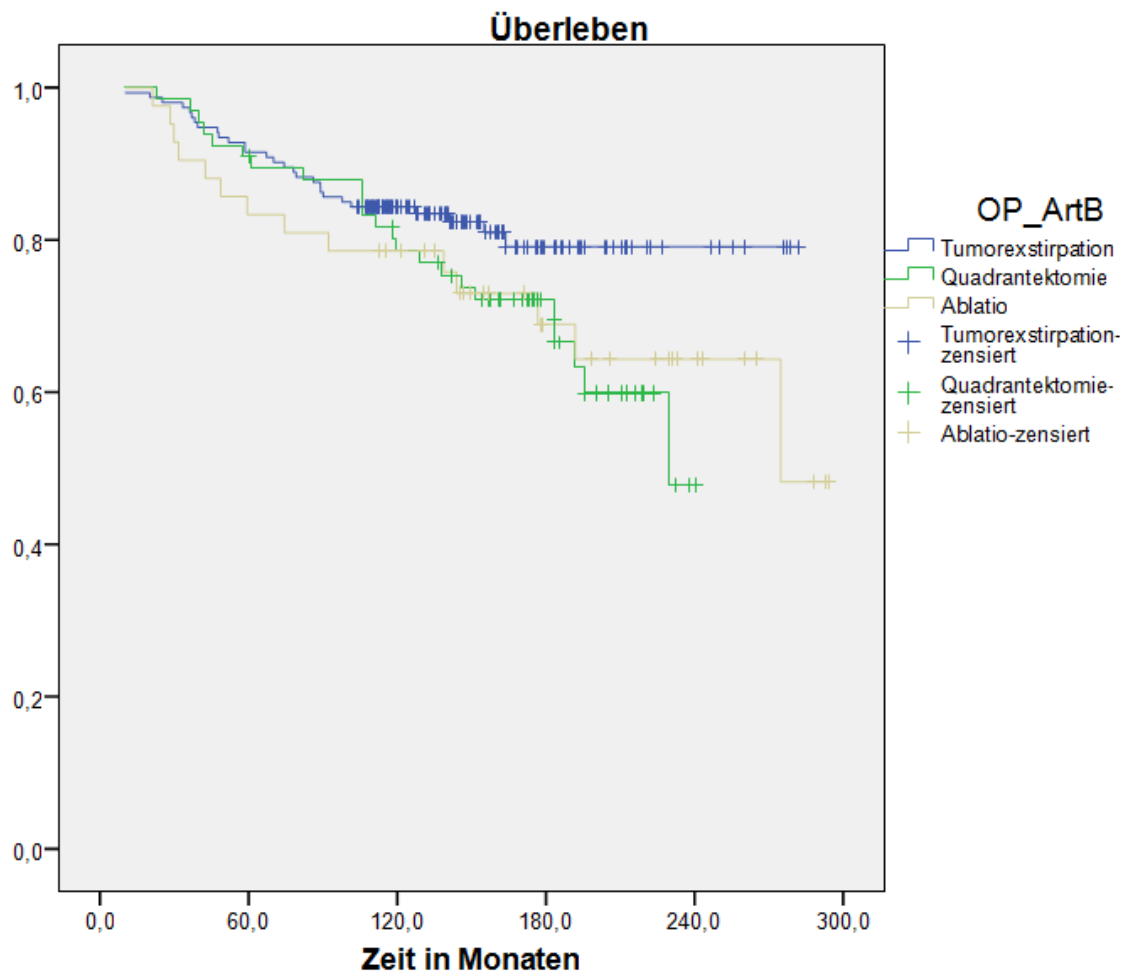
In diesem Abschnitt wurde statistisch überprüft, ob eine Signifikanz zwischen dem Gesamtüberleben und der Operationsart besteht. Für die Operationsart wurde  $p = 0,127$

errechnet, als Referenzwert diente dabei die Tumorexstirpation. Für die Quadrantektomie ist gemäß Tabelle 39 ein positiver Trend zu erkennen.

**Tabelle 39: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Operationsart**

	p
Operationsart	0,127
Tumorexstirpation	Referenzwert
Quadrantektomie	0,059
Ablatio	0,156

In Abbildung 27 ist das Ergebnis wieder in Form von Überlebenskurven dargestellt.



**Abbildung 27: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zur Operationsart**

### 3.2.3.8 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Histologie

Es wurde untersucht, ob die postoperative Histologie einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat. Als Referenzwert wurde das invasiv duktales Karzinom gewählt. Tabelle 40 gibt einen Überblick über die errechneten p – Werte.

**Tabelle 40: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Histologie**

	p
Histologie	0,664
Invasiv duktales Karzinom	Referenzwert
Ductales carcinoma in situ	0,219
Duktolobuläres Karzinom	0,849
Medulläres / muzinöses Karzinom	0,446
Invasiv lobuläres Karzinom	0,638
Lobuläres carcinoma in situ	0,421

### 3.2.3.9 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem T – Stadium

In diesem Abschnitt wurde untersucht, ob sich das T – Stadium statistisch auf das Gesamtüberleben auswirkt. Als Referenzwert wurde das pT1a – Stadium gewählt. Für das T – Stadium konnte  $p < 0,001$  errechnet werden. Für das T2 – Stadium und das T4 – Stadium ergaben die Berechnungen ausgeprägte Signifikanzen. Das Ergebnis ist in Tabelle 41 zusammengefasst und in Abbildung 28 veranschaulicht.

**Tabelle 41: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem T – Stadium**

	p
T - Stadium	$< 0,001$
pT1a	Referenzwert
pT1b	0,748
pT1c	0,280
pTis	0,730
pT2	0,006
pT4	$< 0,001$
pT1mic	0,510

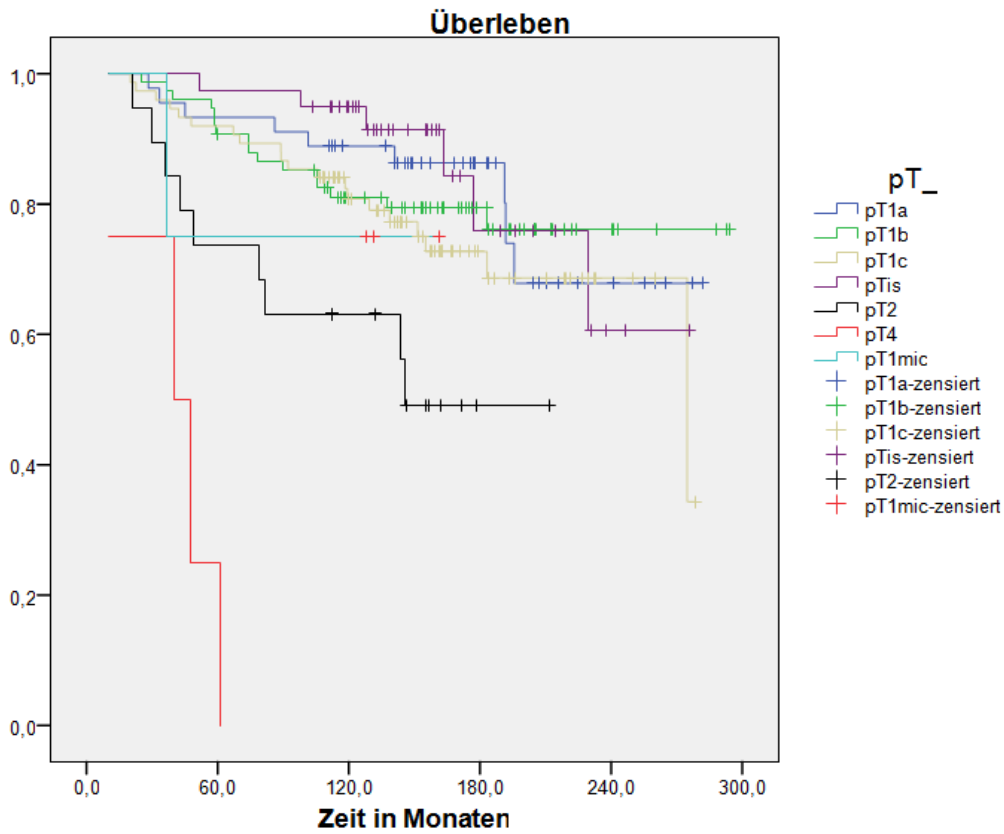


Abbildung 28: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum T-Stadium

### 3.2.3.10 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der Multizentrität

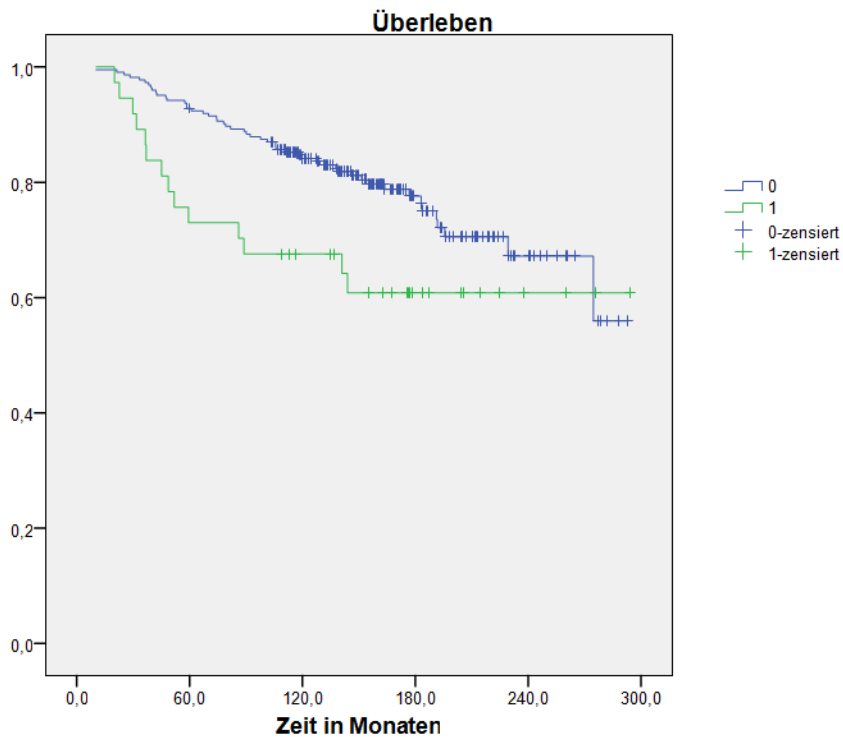


Abbildung 29: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zur Multizentrität

Bei der Untersuchung, ob die Multizentrität statistisch einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, ergab sich der p – Wert 0,040. Dieses Ergebnis wird auch in Abbildung 29 ersichtlich.

### 3.2.3.11 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und der invasiven Tumorgröße

Mit  $p < 0,001$  zeigte sich ein eindeutiges Ergebnis. Es muss jedoch gesagt werden, dass bei der Interpretation dieses Ergebnisses Vorsicht angebracht ist, da in die Auswertung auch die nicht invasiven Tumorstufen einbezogen wurden.

### 3.2.3.12 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Lymphknotenstatus

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1.12 beschrieben, wurden die verschiedenen Lymphknotenstadien zur Untersuchung in drei Gruppen geteilt. Als Referenzwert diente das pN0 Stadium. Es zeigten sich die zu erwartenden Ergebnisse, wie sie in Tabelle 42 zusammengefasst und in Abbildung 30 zu sehen sind.

**Tabelle 42: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Lymphknotenstatus**

	p
Lymphknotenstadium	< 0,001
pN0	Referenzwert
pN1a,pN1bi,pN1bii	< 0,001
pN1biii, pN1biv, pN2, pN3	< 0,001
Keine Axilladisektion	0,387

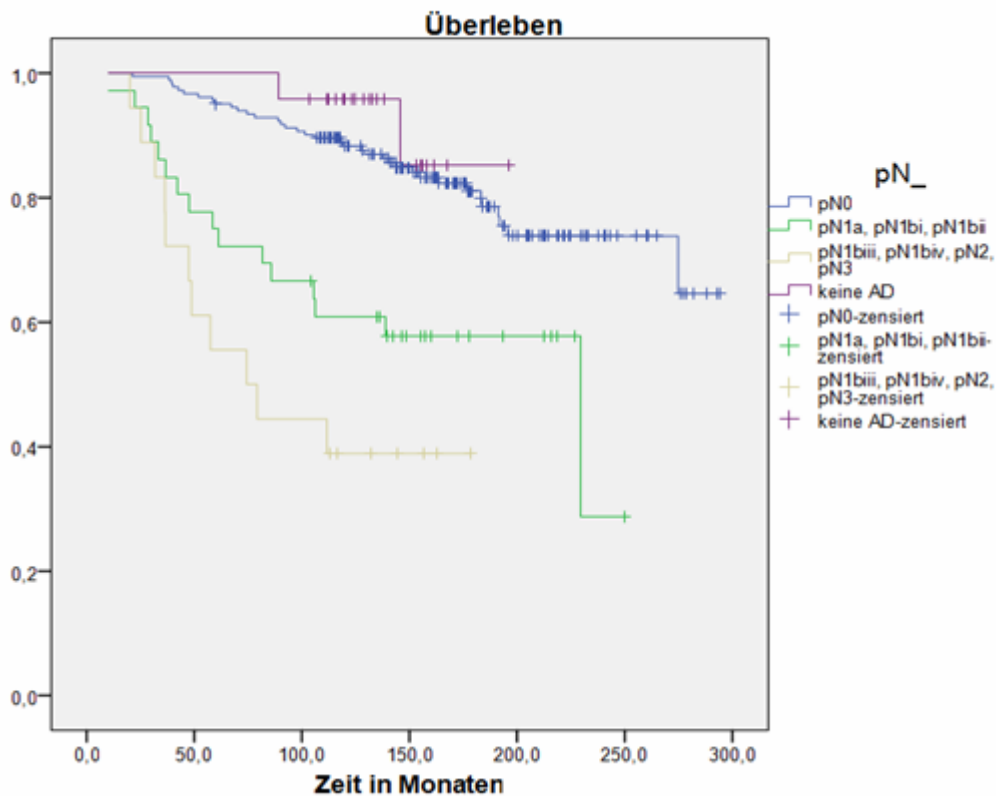


Abbildung 30: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum Lymphknotenstatus

### 3.2.3.13 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Grading

Für die statistische Auswertung wurde das G1 – Stadium als Referenzwert gewählt. Für das Grading konnte ein positiver Trend in Bezug auf das Gesamtüberleben errechnet werden. Tabelle 43 zeigt die errechneten Werte, die in Abbildung 31 graphisch aufbereitet sind.

Tabelle 43: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Grading

	p
Grading	0,083
G1	Referenzwert
G2	0,178
G3	0,034

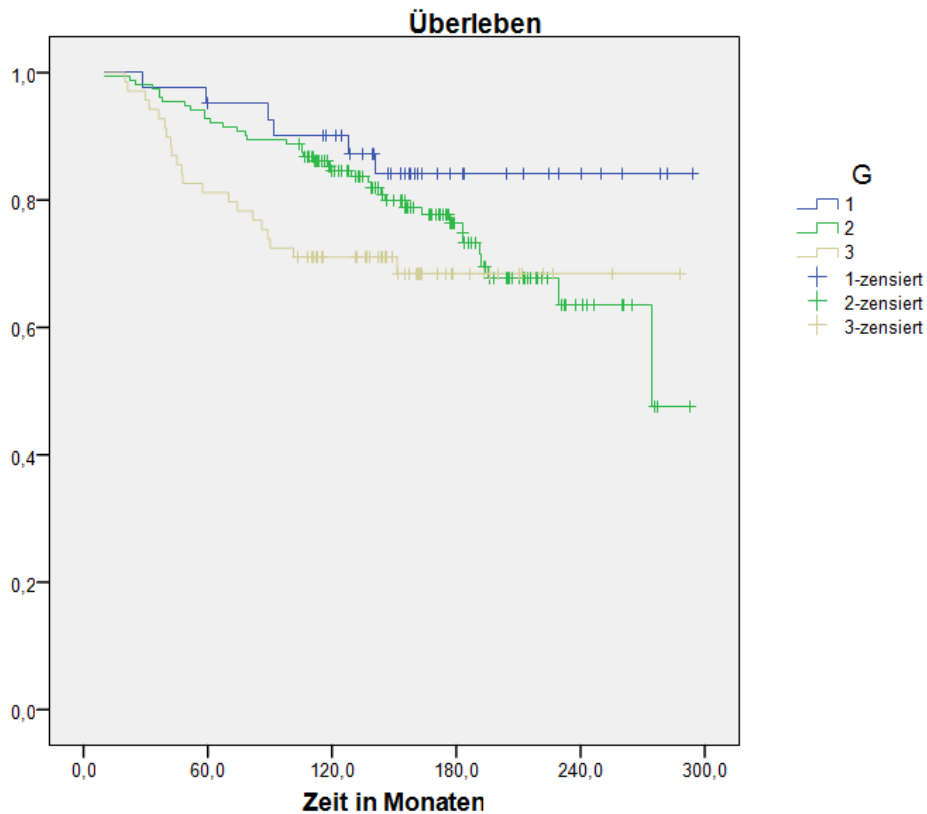


Abbildung 31: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum Grading

### 3.2.3.14 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem Hormonrezeptorstatus

In Bezug auf das Gesamtüberleben ergab die statistische Auswertung sowohl für die Östrogenrezeptoren als auch für die Progesteronrezeptoren keine Signifikanz.

### 3.2.3.15 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Strahlentherapie

Anhand des vorliegenden Patientinnenkollektivs lässt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der Durchführung einer adjuvanten Strahlentherapie und dem Gesamtüberleben nachweisen. Als Referenzwert diente jene Patientinnengruppe, bei der keine Strahlentherapie durchgeführt worden war.

Tabelle 44: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Strahlentherapie

Strahlentherapie	0,529
Keine adjuvante Strahlentherapie	Referenzwert
Adjuvante Strahlentherapie	0,422
Keine Daten erhebbbar	0,319

### 3.2.3.16 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Hormontherapie

Die Berechnungen ließen keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer adjuvanten Hormontherapie und dem Gesamtüberleben erkennen. Als Referenzwert diente jene Patientinnengruppe, bei der keine Hormontherapie durchgeführt worden war.

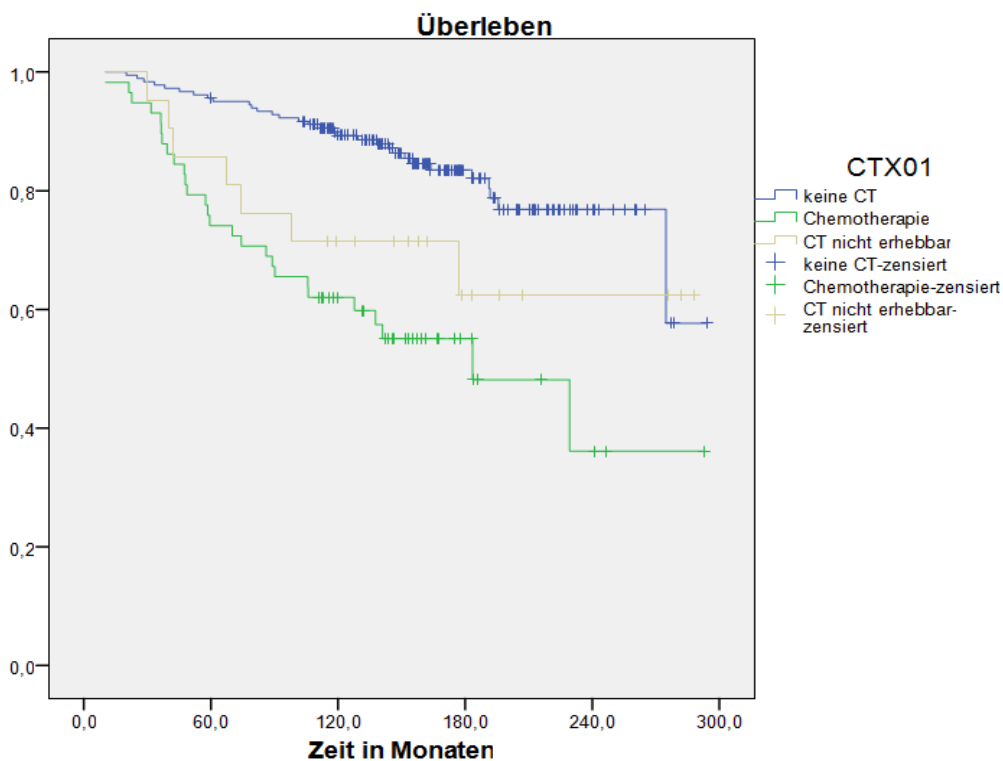
**Tabelle 45: Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Hormontherapie**

	p
Hormontherapie	0,956
Keine Hormontherapie	Referenzwert
Adjuvante Hormontherapie	0,807
Keine Daten erhebbar	0,909

### 3.2.3.17 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und einer adjuvanten Chemotherapie

Als Referenzwert diente jene Patientinnengruppe, bei der keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt worden war. Für die adjuvante Chemotherapie wurde  $p < 0,001$  errechnet.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 32 veranschaulicht.



**Abbildung 32: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation mit einer adjuvanten Chemotherapie**

### 3.2.3.18 Korrelation zwischen dem Gesamtüberleben und dem historischen Zeitraum

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten wurde das Patientinnenkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt, und zwar in jene Gruppen von Patientinnen, welche vor dem 13.10.1993 und jene, welche nach dem 13.10.1993 operiert worden waren. Das Ergebnis ist in Abbildung 33 veranschaulicht. Es zeigen sich graphisch kleine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, welche aber statistisch nicht signifikant sind ( $p = 0,386$ ).

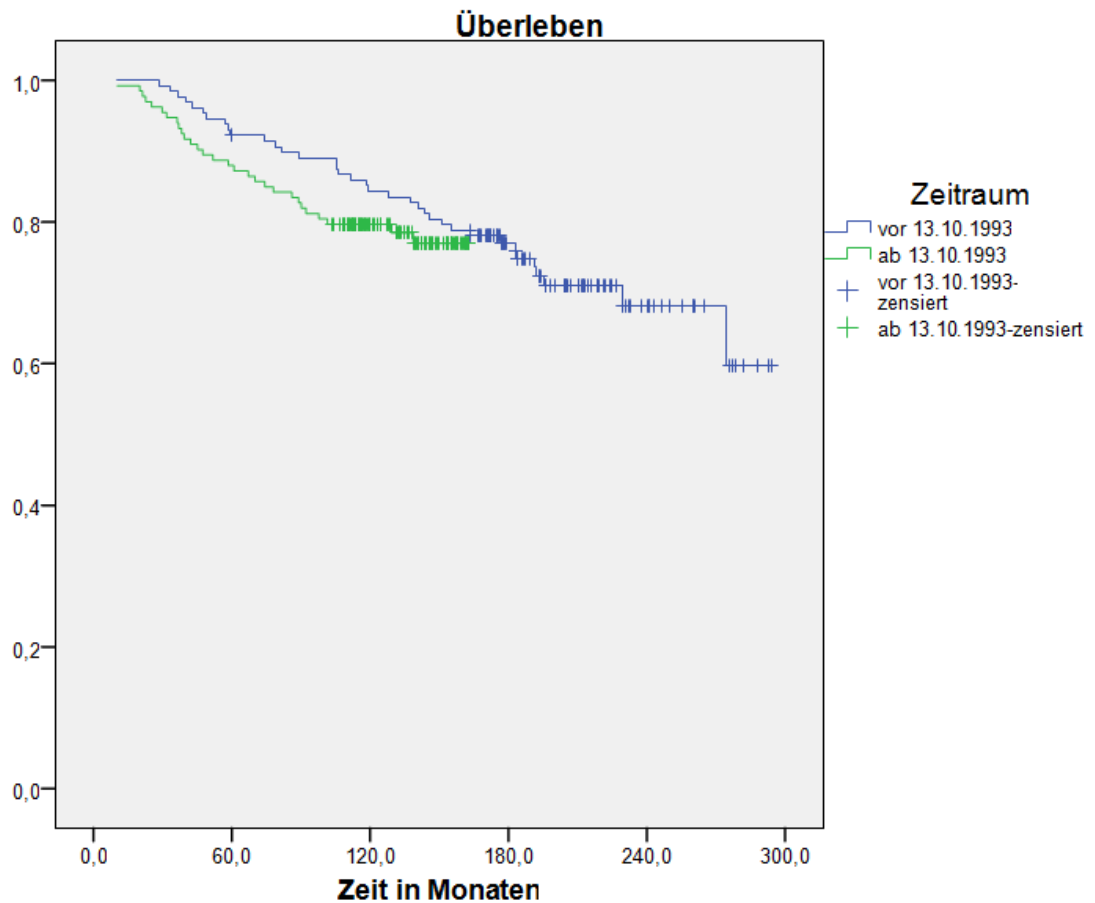


Abbildung 33: Kurven für das Gesamtüberleben in Korrelation zum historischen Zeitraum

### 3.2.3.19 Multivariate Analyse

Um das Thema „Gesamtüberleben“ abzuschließen, wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Eingeschlossen wurden wieder alle Faktoren, welche in der univariaten Analyse einen p – Wert  $\leq 0,10$  aufwiesen. Es handelt sich dabei um die betroffene Körperseite, die Multizentrität, die adjuvante Chemotherapie, die invasive Größe, das Grading, das radiologische Erscheinungsbild und das T – Stadium.

Weiterhin signifikant zeigten sich in der multivariaten Analyse die adjuvante Chemotherapie, die betroffene Körperseite, die Multizentrität, das radiologische Erscheinungsbild sowie das T – Stadium. Die Ergebnisse sind in Tabelle 46 abzulesen.

**Tabelle 46: Multivariate Analyse des Themas „Gesamtüberleben“**

	p
<b>Adjuvante Chemotherapie</b>	<b><i>&lt; 0,001</i></b>
<b>Betroffene Seite</b>	<b><i>0,027</i></b>
<b>T - Stadium</b>	<b><i>&lt; 0,001</i></b>
<b>Multizentrität</b>	<b><i>0,002</i></b>
Invasive Größe	0,620
<b>Radiologisches Erscheinungsbild</b>	<b><i>0,005</i></b>
Grading	0,777

## 4. DISKUSSION

Viele Studien beschäftigen sich mit dem Thema „Mammaneoplasien“, wobei jedoch kaum zwischen palpablen und nonpalpablen Neoplasien unterschieden wird.

Skinner et al. (31) kamen in ihrer Studie zur Erkenntnis, dass palpabler und nonpalpabler Brustkrebs grundsätzlich voneinander verschieden sind. Daher war es Ziel unserer Studie, ein Langzeit-follow-up von ausschließlich nonpalpablen Mammaneoplasien zu erheben, ihre wichtigsten Charakteristika zu ermitteln und mit vorliegenden Studien über Mammaneoplasien zu vergleichen. Außerdem wird in diesem Zusammenhang besonderes Augenmerk auf die Häufigkeit des Auftretens von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bei nonpalpablen Mammaneoplasien sowie auf das Gesamtüberleben generell gelegt. Mithilfe der gewonnenen Daten sollen in diesem Kapitel auch Hinweise auf eine effizientere Nachsorge gegeben werden.

Im ersten Teil der Diskussion soll geklärt werden, ob sich die Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Studien über Mammaneoplasien decken. Wie in Abb.3 zu sehen, trat die Neoplasie in 54% der Fälle im oberen äußeren Quadranten auf, was somit die häufigste Lokalisation darstellt. Dieses Ergebnis deckt sich weitgehend mit dem Prozentsatz, den Sohn et al. (32) in ihrer Studie über die Lokalisation von Primärtumoren erhoben haben. Sie fanden heraus, dass bei 58% der 13 984 betroffenen Patientinnen der Tumor im oberen äußeren Quadranten auftrat.

In der Literatur wird das mittlere Erkrankungsalter zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (4, 25) angegeben. Dies deckt sich mit unserem Ergebnis von 57,2 Jahren als Durchschnittsalter der Patientinnen bei der Primäroperation (Tab.4).

Wie unsere Studie (Abb.1) belegt auch eine Arbeit von Wehbe et al. (33), dass Mikroverkalkungen der häufigste Hinweis auf das Vorliegen einer Mammaneoplasie sind. Bei unseren Patientinnen waren in 36,7% pathologische Mikroverkalkungen in der Mammographie der erste Anhaltspunkt für den Verdacht auf eine Mammaneoplasie.

Eine interessante Studie von Schwartz et al. (34) beschäftigt sich mit der Histologie von nonpalpablen Mammaneoplasien, welche mithilfe der Mammographie entdeckt wurden. Bei einem Kollektiv von 1130 Patientinnen betrug der Anteil der invasiven Karzinome 66,6%, der duktales Karzinome in situ 28,5% und der der lobulären Karzinome in situ 4,8%. In Tab.5 sind die Ergebnisse der Histologie unserer Patientinnen abzulesen. Auffallend ist einerseits, dass das duktales Karzinom in situ nur 15,5% aller Fälle ausmacht und der Anteil der invasiven Karzinome 78,7% beträgt. Es zeigte sich auch, dass das lobuläre Karzinom in situ eine eher seltene Histologie darstellt und in unserer Erhebung sogar nur in 2,9% der Fälle diagnostiziert wurde.

Um die Frage zu beantworten, ob nonpalpable Mammaneoplasien ebenso wie palpable einer ebenso konsequenten Nachsorge bedürfen, wurde beim Erheben unserer Studie großes Augenmerk auf das Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen gelegt. Im Verlauf der Nachsorge wurden bei 40 Patientinnen Fernmetastasen entdeckt, in 18 Fällen musste die Diagnose eines Lokalrezidivs gestellt werden. Zwei von diesem Thema handelnde Studien, nämlich jene von Touboul et al. sowie jene von Kurtz et al. (28, 35), geben für einen Zeitraum von 10 Jahren ein Lokalrezidivrisiko von 14% an. Dabei ist anzumerken, dass Kurtz et al. (35) bei ihrer Studie nicht zwischen palpablen und nonpalpablen Neoplasien unterscheiden und beide Studien von brusterhaltend operierten Patientinnen sprechen. Die Ergebnisse der beiden Studien decken sich jedoch nicht mit unseren erhobenen Daten. Der Prozentsatz von 5,84% in unserer Studie liegt deutlich unter den Ergebnissen der oben genannten Studien, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass in unserem Patientinnenkollektiv auch jene Patientinnen, bei denen eine Mastektomie durchgeführt wurde, inkludiert sind.

Im gesamten Beobachtungszeitraum erkrankten 13% der Patientinnen unseres betrachteten Kollektivs an Fernmetastasen. Dieses Ergebnis deckt sich sehr gut mit der Studie von Touboul et al. (28), der bei seinem Patientinnenkollektiv, auch in einem Beobachtungszeitraum von zehn Jahren, auf einen Prozentsatz von 14% kommt.

Ein Einschlusskriterium unserer Studie war die Forderung, dass die Primäroperation vor mindestens zehn Jahren durchgeführt worden sein musste, zu einem Zeitpunkt, an dem die Untersuchung des Sentinel – Lymphknotens noch nicht als Standardverfahren angewendet wurde. Tab.7 gibt einen Überblick über den erhobenen Lymphknotenstatus. Es zeigt sich,

dass bei 21,15% der Patientinnen, bei denen die axillären Lymphknoten entfernt wurden, ein Befall nachgewiesen werden konnte. In einem Zeitraum von 2001 – 2006 untersuchte Ruano et al. (36) Patientinnen mit nonpalpablen Mammaneoplasien mithilfe des Sentinel – Lymphknotens und stellte dabei fest, dass in 15% der Fälle ein Befall dieses Knotens vorlag. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob die Untersuchung des Sentinel – Lymphknotens bei nonpalpablen Mammaneoplasien eine geringere Aussagekraft aufweist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass im Verlauf der Erkrankung sowohl Fernmetastasen als auch Lokalrezidive auftreten und es zu einer Abnahme des Gesamtüberlebens kommt.

Im zweiten Teil der Diskussion soll mithilfe der multivariaten Analyse die Frage beantwortet werden, ob auf dem Gebiet der Tumornachsorge spezielle Komponenten eine besondere Berücksichtigung erfahren sollen.

Besonderes Augenmerk wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Einflussfaktoren, welche für das Auftreten von Lokalrezidiven verantwortlich gemacht werden können, gelegt. Sie sind in Kapitel 3.2.1.19 Tab.23 dargestellt. Die multivariate Analyse ergab, dass ausschließlich für den Läsionstyp eine Signifikanz ( $p = 0,022$ ) nachgewiesen werden kann. Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass Patientinnen, bei denen pathologische Mikroverkalkungen den ersten Hinweis für eine nonpalpable Mammaneoplasie liefern, ein verkürztes rezidivfreies Überleben aufweisen. Abb.10 und Abb.11 veranschaulichen dieses Ergebnis und erläutern graphisch die vorliegende Signifikanz. Daher soll jenen Patientinnen, bei denen pathologische Mikroverkalkungen präoperativ vorlagen, eine genaue radiologische Nachsorge empfohlen werden.

Hingegen zeigte sich, dass in der multivariaten Analyse sowohl die Histologie als auch die Multizentrität ebenso wie die Hormontherapie keinen signifikanten Einfluss aufweisen.

Im Kapitel 3.2.2 wurde die Korrelation zwischen dem Auftreten von Fernmetastasen und den verschiedenen möglichen Einflussfaktoren erhoben. Dabei ergab sich für zehn Einflussfaktoren entweder eine ausgeprägte Signifikanz oder zumindest ein positiver Trend. Diese Faktoren wurden – wie in Tab.36 zu sehen – einer multivariaten Analyse

unterzogen. Dabei zeigte sich, dass der Zustand einer durchgeführten, adjuvanten Chemotherapie mit  $p < 0,001$  als aussagekräftigster Einflussfaktor in Erscheinung tritt. Auffallend ist auch  $p = 0,002$  für den betroffenen Quadranten. Abb.17 veranschaulicht dieses Ergebnis mithilfe der Kurven für das metastasenfreie Überleben.

Weiters wies die multivariate Analyse für das N – Stadium und den Progesteronrezeptorstatus eine Signifikanz sowie für die Histologie einen positiven Trend auf. Hingegen konnte für das T – Stadium, die Multizentrität, die invasive Tumorgroße, das Grading und die adjuvante Strahlentherapie neuerlich keine Signifikanz nachgewiesen werden. Aus diesem Grund sollen nur jene Faktoren, bei denen auch in der multivariaten Analyse eine Signifikanz festgestellt wurde, postoperativ sowie im Rahmen der Nachsorge verstärkt auf das Auftreten von Fernmetastasen untersucht werden, um gegebenenfalls adäquate Therapien einleiten zu können.

Im Rahmen dieser Diskussion soll nun noch ein weiterer interessanter Punkt angesprochen werden, welcher im Rahmen der Auswertung aufgefallen ist. Per definitionem (25) weisen carcinomata in situ keine invasiven Anteile auf. Auffallend ist, dass in unserem Patientinnenkollektiv in fünf Fällen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, obwohl die erhobene Histologie von einem nicht invasiven carcinoma in situ ausgegangen war. In diesen Fällen muss eine bereits stattgefundene Invasion der Basalmembran der histologischen Aufarbeitung entgangen sein.

Die Einflussfaktoren, welche für die multivariate Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen wurden, sind in Kapitel 3.2.3.19 ersichtlich. Die erhobenen  $p$  – Werte sind in Tab.46 abzulesen. Dabei zeigen sich einige aussagekräftige Werte, welche einen Einfluss auf das Gesamtüberleben erkennen lassen. Frauen, bei denen die Neoplasie links aufgetreten war, wiesen ein kürzeres Gesamtüberleben auf. Ebenso unterlagen auch Frauen, bei denen eine multizentrische Neoplasie vorlag, einem deutlich erhöhten Risiko. Hingegen konnte aber bei Frauen, bei denen pathologische Mikroverkalkungen den ersten Hinweis auf eine Malignität lieferten, keine Verkürzung des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Ein zu erwartendes Ergebnis in Bezug auf die Chemotherapie lieferte die multivariate Analyse mit der Erkenntnis, dass jene Patientinnen, die sich postoperativ einer Chemotherapie unterzogen, ein geringeres Gesamtüberleben aufwiesen.

Wie in Tab.46 ersichtlich, ergab die multivariate Analyse für das T – Stadium  $p < 0,001$ , also einen Wert, der auf einen hochsignifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben schließen lässt. Dieser Zusammenhang wird jedoch praktisch ausschließlich durch das T4 – Stadium begründet. Kein anderes T – Stadium hat nämlich einen signifikanten Unterschied zur Referenzgruppe (Tab.47).

**Tabelle 47: Ergebnis der multivariaten Analyse für das T - Stadium**

	p
<b>T – Stadium (multivariat)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
pT1a	Referenzwert
pT1b	0,772
pT1c	0,402
pTis	0,635
pT2	0,096
<b>pT4</b>	<b>&lt; 0,001</b>
pT1mic	0,784

Bezogen auf das Gesamtüberleben bedeuten diese Ergebnisse, dass speziell Patientinnen mit einem mittels Mammographie nachgewiesenen Tumor in der linken Brust und einer pathologisch nachgewiesenen Multizentrität einer genaueren Nachsorge bedürfen.

## **Conclusio**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nicht tastbare Mammatumore in nicht unbedeutendem Ausmaß zum Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen führen, was in einer Abnahme des Gesamtüberlebens resultiert. Diese Aussage deckt sich mit den Erkenntnissen von Schwartz et al. (34), die in ihrer Studie zum Schluss kommen, dass „nonpalpabel“ keineswegs ein Synonym für „eine gute Prognose“ ist.

Anhand der erhobenen Daten und der vorliegenden Ergebnisse konnten wichtige Erkenntnisse für eine zielorientierte und zugleich kostengünstige Nachsorge gewonnen werden. Patientinnen mit pathologischen Mikroverkalkungen ist eine häufigere Nachsorge zu empfehlen, damit Lokalrezidive in einem früheren Stadium entdeckt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D (2006): Management des Mammakarzinoms. 3. Auflage, Springer, Heidelberg.
2. [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/krebserkrankungen/index.html) (Stand: 2.8.2008)
3. Regierer AC, Possinger K (2005): Mammakarzinom: Manual Diagnostik und Therapie. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
4. Baum M, Schipper H (2005): Breast Cancer. 3. Auflage, Health Press, Oxford.
5. Gerdes AM, Cruger DG, Thomassen M, Kruse TA: Evaluation of two different models to predict BRCA1 und BRCA2 mutations in a cohort of Danish hereditary breast and/or ovarian cancer families. Clin Genet. 2006 Feb; 69(2): 171-8.
6. Frank T, Deffenbaugh A, Reid J, Hulick M, Ward B et al.: Clinical Characteristics of Individuals With Germline Mutations in BRCA1 und BRCA2: Analysis of 10,000 Individuals. J Clin Oncol. 2002 March 15; 20: 1480-1490.
7. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P: Use of HRT and the subsequent risk of cancer. J Epidemiol Biostat. 1999; 4(3): 191-210.
8. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.
9. Mueck AO, Seeger H: The World Health Organization defines hormone replacement therapy as carcinogenic: is this plausible?. Gynecol Endocrinol. 2008 Mar; 24(3): 129-32.
10. Bowlin S, Leske C, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L: Breast Cancer Risk and Alcohol Consumption: Results from a Large Case-Control Study. International Journal of Epidemiology 1997; 26: 915-23.
11. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE: Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer. 2002 Nov; 87(11): 1195-6.
12. Zielinski C, Raimund J (Hrsg.) (1999): Mammacarcinom. Springer, Wien.
13. Mangiapane S, Blettner M, Schlattmann P: Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression of observational studies from 2001 to 2005. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008 Feb; 17(2): 115-24.
14. Michael Dixon (Hrsg.) (2006): ABC of Breast Diseases. Third edition, Blackwell Publishing, Oxford.

15. Untch M, Sittek H (Hrsg.) (2008): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. 5. Auflage, Zuckschwerdt Verlag, München.
16. Reiser M, Kuhn FP, Deebus J (2006): Radiologie, Duale Reihe. 2. korrigierte Auflage, Thieme, Stuttgart.
17. Kerlikowske K, Barclay J: Outcomes of modern screening mammography. Natl Cancer Inst Monogr. 1997; 22: 105-11.
18. Tabar L, Vitak B, Yen MF, Chen HH, Smith RA, Duffy SW: Number needed to screen: lives saved over 20 years of follow-up in mammographic screening. J Med Screen. 2004; 11(3): 126-9.
19. Skaane P: Ultrasonography as adjunct to mammography in the evaluation of breast tumors. Acta Radiol Suppl. 1999; 420: 1-47.
20. Hunt KK, Robb GL, Strom EA, Ueno NT (2008): Breast Cancer. Second edition, Springer, New York.
21. Dean KI, Komu M: Breast tumor imaging with ultra low field MRI. Magn Reson Imaging. 1994; 12(3): 395-401.
22. Daguet E, Malhaire C, Hardit C, Athanasiou A, El Khoury C et al.: MR breast screening in patients with genetic mutation. J Radiol. 2008 Jun; 89(6): 783-90.
23. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17; 347(16): 1227-32.
24. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS: The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. N Engl J Med. 1998 Oct 1; 339(14): 941-6.
25. Böcker W, Denk H, Heitz PhU (2004): Pathologie. 3. Auflage, Urban&Fischer, München.
26. Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989 Jan 1; 63(1): 181-7.
27. Clark GM, McGuire WL: Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin Oncol. 1988 Apr; 15(2 Suppl 1): 20-5.
28. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J et al.: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. Cancer. 1989 May 15; 63(10): 1912-7.
29. [http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?datei=patienten-info/mammographie-screening/muehlhauser\\_a-t10-99.htm](http://www.brustkrebs-info.de/patienten-info/index.php?datei=patienten-info/mammographie-screening/muehlhauser_a-t10-99.htm) (Stand 01.08.2009)
30. <http://de.wikipedia.org/wiki/Strahlenbelastung> (Stand 01.08.2009)

31. Skinner KA, Silbermann H, Sposto R, Silverstein MJ: Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8(9): 705-710.
32. Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA: Primary tumor location impacts breast cancer survival. *Am J Surg*. 2008 May; 195(5): 641-4.
33. Wehbe G, Sepanda M, Nos C, Falcou MC, Meunier M et al.: Long follow-up of breast cancer revealed by clustered microcalcifications without palpable mass. *J Med Liban*. 2004 Jan-Mar; 52(1): 2-7.
34. Schwartz GF, Carter DL, Conant EF, Gannon FH, Finkel GC, Feig SA: Mammographically detected breast cancer. Nonpalpable is not a synonym for inconsequential. *Cancer*. 1994 Mar 15; 73(6): 1660-5.
35. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J et al.: Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer*. 1989 May 15; 63(10): 1912-7.
36. Ruano R, Ramos M, Garcia-Talavera JR, Serrano E, De Arriba A et al.: Staging the axilla with selective sentinel node biopsy in patients with previous excision of non-palpable and palpable breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul; 35(7): 1299-304.
37. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B et al.: Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology*. 2005; 16: 1569-1583.
38. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 Nov 15; 350(9089): 1484.

## **Lebenslauf - Curriculum vitae**

### Persönliche Daten:

Name: Stefan Alexander Sorko  
Geburtsdatum: 28.04.1985  
Geburtsort: Klagenfurt  
Staatbürgerschaft: Österreich  
Wohnhaft: Klagenfurt  
Mail – Adresse: [stsorko@gmail.com](mailto:stsorko@gmail.com)

### Schulische/Akademische Ausbildung:

1991 - 1995 Volksschule VS6 Klagenfurt  
1995 - 2003 BG/BRG „Ingeborg Bachmann“ Klagenfurt  
Matura bestanden am 18.06.2003 mit ausgezeichnetem Erfolg  
Seit Oktober 2004 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

### Wehrdienst:

Von Oktober 2003 bis Mai 2004 bei der Stabskompanie Kärnten

### Berufserfahrung: 20 Wochen Famulatur (zwischen September 2005 und September 2009)

- LKH Klagenfurt – Institut für Pathologie
- LKH Klagenfurt – Unfallchirurgie
- LKH Klagenfurt – 1. Medizinische Abteilung
- LKH Klagenfurt – Abteilung für Geriatrie
- LKH Klagenfurt – Abteilung für Neurologie
- Elisabethinen Klagenfurt – Abteilung für Innere Medizin
- Barmherzige Brüder St. Veit – Abteilung für Innere Medizin

Präsentation der Ergebnisse der Diplomarbeit bei der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Senologie in Velden am Wörthersee im Oktober 2009

### Qualifikationen:

Fremdsprachen: Englisch und Französisch

EDV – Kenntnisse: MS Office