

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. F. Taran

Bildgebende Verfahren bei der Primärdiagnose Mammakarzinom - Vergleich zwischen konventionellem Staging und der Computertomographie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Sarah Bors
aus Geldern

promoviert am 18. Juni 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachterin: Professorin Dr. med. V. Kirn
2. Gutachter: Professor Dr. med. S. Haneder

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten stammen aus dem Brustzentrum im St. Elisabeth Krankenhaus in Hohenlind unter der Leitung von Frau Dr. med. C Schuhmacher. Der daraus entstandene Datensatz wurde durch mich aus den Patient*innendaten erhoben. Die Daten wurden anschließend mit Excel und mit SPSS 27.0 von mir selbst ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Geldern, den 09.03.2025

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 BRUSTKREBS IN DEUTSCHLAND	10
2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie	10
2.1.2 Früherkennung und Diagnostik eines Mammakarzinoms	11
2.1.3 Pathologie und histologische Klassifikation	12
2.1.4 Stadieneinteilung in die TNM Klassifikation	14
2.1.5 Stagingverfahren beim Mammakarzinom	16
2.1.6 Therapie	16
2.1.6.1 Die operative Therapie	17
2.1.6.2 Die Strahlentherapie	18
2.1.6.3 Systemische adjuvante Therapie	19
2.1.6.4 Endokrine Therapie	19
2.1.6.5 Chemotherapie	20
2.1.6.6 Antikörpertherapie	21
2.1.6.7 Immuntherapie	21
2.1.6.8 adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten (bone targeted treatment)	21
2.1.7 Nachsorge	22
2.1.8 Prognose	23
2.2 VERGLEICH DER ALTEN UND NEUEN LEITLINIE	23
2.3 UNTERSUCHUNGSMETHODEN IM VERGLEICH	24
2.4 PSYCHOONKOLOGISCHE BELASTUNG BEI DER DIAGNOSE MAMMAKARZINOM	24
2.5 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	25
3 MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 MATERIAL	27
3.1.1 Die Rohdaten	27
3.1.2 Die Exceltabelle	29
3.2 METHODEN	33

4	ERGEBNISSE	34
4.1	EINTEILUNG DER MAMMAKARZINOME DER PATIENT*INNEN	34
4.1.1	T (Tumor) und N (Nodus) Status der Patient*innen	34
4.1.2	UICC Stadium und Grading	36
4.1.3	Tumorbiologie	37
4.1.4	Einteilung in Luminal A/ Luminal B Triple negative 2012 vs 2014	38
4.2	DARSTELLUNG DER DATEN MIT DEM KONVENTIONELLEN STAGING	39
4.2.1	Röntgen-Thorax, Sonografie Abdomen und Skelettszintigrafie 2012	39
4.2.2	Röntgen-Thorax, Sonografie-Abdomen und Skelettszintigrafie 2014	40
4.2.3	Folgeuntersuchungen, nach Röntgen-Thorax und Sonografie 2012 im Vergleich zu 2014	41
4.3	ERGEBNISSE, WENN MITTELS EINER CT UNTERSUCHUNG GESTAGED WURDE	41
4.3.1	CT-Untersuchungen in 2012 im Vergleich zu 2014	42
4.3.2	Bildgebende Folgeuntersuchung nach CT-Thorax und CT-Abdomen	42
4.3.3	Staginguntersuchungen 2012 und 2014 im Gesamtvergleich	43
4.4	THERAPIEN, DIE DIE PATIENT*INNEN NACH IHRER DIAGNOSE ERHIELTEN	44
4.5	LOKALREZIDIV UND METASTASIERUNGSRATE 2012 UND 2014	44
4.6	STERBERATE 2012 ZU 2014 IM VERGLEICH	46
4.7	KAPLAN MEYER KURVEN	46
5	DISKUSSION	49
5.1	EMPFOHLENES STAGING IN DEN LEITLINIEN	49
5.2	SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN IM VERGLEICH	50
5.3	STRAHLENBELASTUNG DER BILDGEBENDEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN	51
5.4	ÖKONOMISCHE BEDEUTUNG DER STAGINGMETHODEN	52
5.5	PSYCHISCHE KONSEQUENZ DER STAGINGUNTERSUCHUNGEN	53
5.6	LIMITATIONEN DER ARBEIT	55
5.7	FAZIT	55
6	LITERATURVERZEICHNIS	57

7	ANHANG	69
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
7.2	TABELLENVERZEICHNIS	70
8	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	71

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
AI	Aromatase inhibitor
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALND	Axilläre Lymphonodektomie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BET	Brusterhaltende Therapie
BRCA	Breast Cancer Gene
CEUS	Contrast enhanced ultrasound
CHEK 2	Checkpoint kinase 2
CISH	Chromogene In- situ- Hybridisierung
CT	Computertomographie
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ER	Östrogenrezeptor
ER/PR –	Östrogen-/Progesteronrezeptor negativ
ER/PR +	Östrogen-/Progesteronrezeptor positiv
ESMO	European Society for Medical Oncology
FISH	Fluoreszenz- in-situ-Hybridisierung
GnRH	Godadotropin- Releasing- Hormon
GnRH-A	Godadotropin- Releasing- Hormon Analogon
HER2/neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HPF	Hight power field
KI 67	Proliferationsmarker
KM MRT	Kontrastmittel Magnetresonanztomographie
LCIS	Lobuläres Karzinom in situ

LK	Lymphknoten
ME	Mastektomie
MRM	Modifizierte radikale Mastektomie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NST	Nicht spezifischer Typ
PMRT	Postmastektomie Radiotherapie
PR	Progesteronrezeptor
PET	Positronen- Emmisions- Tomografie
PET- CT	Positronen- Emmisions- Computer- Tomografie
SERM	Selektiver estrogen receptor modulator
SLNB	Sentinel lymph-node biopsy
STK11	Serine/threonine kinase 11
TNBC	Triple-negative breast cancer
TNM Klassifikation	Tumor/Nodus/Metastase
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organisation

1 Zusammenfassung

Die Diagnose Mammakarzinom ist mit 71.375 Neuerkrankungen im Jahr die häufigste Krebserkrankung der Frau. Bei dieser Inzidenzrate wird bei jeder achten Frau die Diagnose Mammakarzinom im Laufe ihres Lebens gestellt.

Um die Diagnose des primären Mammakarzinoms zu stellen, gibt es evidenzbasierte Leitlinien, die eine bestmögliche Diagnosestellung, Therapie und anschließende Betreuung der einzelnen Patient*innen sicher stellen sollen.

Die Empfehlungen zu Staginguntersuchungen beim Mammakarzinom sind bei der Diagnostik in den Leitlinien klar vorgegeben. So soll erst in fortgeschrittenen Tumorstadien, bei einer bestimmten Tumorbilogie und vor einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Staginguntersuchung in Form eines CT-Abdomens, CT-Thorax und einer Knochenszintigrafie erfolgen. Die Änderung der Leitlinie zu der sensitiveren CT-Untersuchung erfolgte 2014. In diesem Jahr wurde das konventionelle Röntgen-Thorax und die Sonographie des Abdomens zur Metastasensuche durch die CT-Untersuchungen ersetzt.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob durch die geänderten Stagingmodalitäten in den Leitlinienempfehlungen das Outcome der Patient*innen verbessert werden konnte.

Um das Outcome der Patient*innen zu bewerten, wurde Datensatz erstellt, in der Patient*innen aus dem Jahr 2012 und 2014, also vor und nach Änderung der Leitlinie, mit primär nicht metastasiertem Mammakarzinom aufgenommen wurden. Es wurden das Tumorstadium, die Tumorbilogie, die durchgeführten Staginguntersuchungen und anschließenden Therapien der Patient*innen abgefragt und eingetragen. Zuletzt wurde der Status von Metastasen im Verlauf der Erkrankung und der möglicherweise eingetretenen Tod der Patient*innen erhoben. Insgesamt wurden 1122 Patient*innen gefunden, die die Kriterien des primären Mammakarzinoms ohne eine primäre Metastasierung erfüllen. 566 Patient*innen erfüllten davon im Jahr 2012 die vorgegebenen Kriterien und 556 erhielten die Diagnose des primären Mammakarzinoms im Jahr 2014. 2012 bekamen noch 90% ein Ganzkörperstaging im Gegensatz zu 57% im Jahr 2014. Bei 94% der Patient*innen wurde 2012 noch eine Bildgebung mit konventionellem Staging angewendet und nur 6% wurden mittels einer CT-Untersuchung gestaged. 2014 erhielten nur noch 43% der Patient*innen ein konventionelles Staging und 57% bekamen die Bildgebung nach der neu geänderten Leitlinie mittels einer CT-Untersuchung. Es wurden bei den Patient*innen im Untersuchungszeitraum 104 Lokalrezidive oder Metastasierungen im Laufe der Zeit festgestellt (51 Patient*innen im Jahr 2012 und 53 Patient*innen in 2014). Insgesamt starben 54 Patient*innen im untersuchten Zeitraum. Sowohl 2012 als auch 2014 wurde bei 27 Patient*innen der Tod verzeichnet.

Zusammenfassend konnte man festhalten, dass sich die beiden Jahrgänge weder bei dem metastasenfreien Überlebenszeitraum noch bei der Überlebenswahrscheinlichkeit stark

voneinander unterschieden und dass die Änderung der Leitlinie hin zu den neuen bildgebenden Untersuchungsmethoden mittels CT die Prognose hinsichtlich der Erkrankung der Patient*innen nicht verbesserte.

2 Einleitung

2.1 Brustkrebs in Deutschland

Die Diagnose Mammakarzinom wird jährlich 71.375-mal gestellt und ist somit mit Abstand die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Männer sind mit ca. 1% ebenfalls betroffen.

Bei dieser Inzidenzrate erkrankt somit eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.¹ Die Inzidenz von Brustkrebs steigt seit 1998 an, ist aber seit 2010 wieder leicht rückläufig. Dennoch ist Brustkrebs mit 18.570 Sterbefällen jährlich auch die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland.²

Die 5- Jahres- Überlebensrate bei Brustkrebs liegt bei Frauen bei 87%, nimmt im Vergleich zu anderen Krebsarten den siebten Platz der 5-10 Jahres-Überlebensrate ein und befindet sich damit im oberen Drittel der Überlebensraten.³

Im Gegensatz dazu machen die Krankheitskosten und verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre den größten Anteil der Krankheitskosten unter den Krebserkrankungen von Frauen insgesamt aus.

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Risiko an einem Mammakarzinom zu erkranken, wird durch verschiedene Faktoren erhöht. Ein entscheidender Risikofaktor sind hereditäre Vorbelastungen, die etwa 5 % der Neuerkrankungen ausmachen.⁴ Ein besonders hohes Risiko besteht durch eine Mutation der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2, die essentiell für die Reparatur der Doppelstrang-DNA sind. Durch Mutationen in diesen Genen kommt es zu Fehlern in der Reparaturfunktion der DNA.⁵ Das Lebenszeitrisko für Mutationsträgerinnen an Brustkrebs zu erkranken beträgt etwa 75%. Das Risiko für ein Ovarialkarzinom ist ebenfalls stark erhöht.⁶ Bei Männern mit der Mutation der BRCA Gene besteht ein erhöhtes Risiko für Brust- als auch Prostatakrebs.⁷

Ein mittleres und geringeres Risiko tragen Keimbahnmutationen wie in CHEK-2 und STK11 Genen bei. Eine allgemein anamnestische familiäre Belastung wird ebenfalls berücksichtigt.⁴

Eine endokrine Ursache für die Entstehung eines Mammakarzinoms ist ebenso zu berücksichtigen.⁸ Dazu zählen der mütterliche Östrogenspiegel sowie eine frühe Menarche, wodurch die Lebenszeit-Östrogen- Exposition verlängert wird. Ebenso spielen eine späte oder keine Schwangerschaft, kein Stillen, ein später Eintritt in die Menopause und Adipositas eine Rolle. Eine postmenopausale Hormonsubstitution kann die endokrine Ursache bei der Entstehung des Mammakarzinoms unterstützen.^{4,9} Auch die Einnahme hormoneller Kontrazeption erhöht das Brustkrebsrisiko geringfügig. Das Risiko nimmt dabei mit der Dauer der Anwendung zu und normalisiert sich nach Beendigung der Einnahme innerhalb von fünf Jahren.¹⁰

Zuletzt sind auch toxische Ursachen als Risikofaktoren für das Mammakarzinom mit verantwortlich. Dazu gehören die Bestrahlung der Brust im Kinder-, Jugend-, und jungen Erwachsenenalter^{11,12} sowie der Konsum von Alkohol oder Nikotin.¹

2.1.2 Früherkennung und Diagnostik eines Mammakarzinoms

Als Basis der Früherkennung bei Mammakarzinom sollten die Patient*innen eine ausführliche Anamnese und ein Aufklärungsgespräch erhalten und über mögliche Risikofaktoren aufgeklärt werden.¹³ Die Selbstuntersuchung bei Frauen ist eine weitere wichtige Methode, um Brustkrebs frühzeitig zu entdecken. Sie senkt zwar nicht die Sterblichkeitsrate von Brustkrebs, aber durch die Selbstuntersuchung werden mehr Mammographien- und Ultraschalluntersuchungen mit anschließenden Biopsien durchgeführt, durch die Brustkrebs frühzeitig entdeckt werden kann.¹⁴ Die klinische Untersuchung der Brust sollte ab dem 30. Lebensjahr jährlich erfolgen. Dazu gehört die Inspektion, Palpation und die Beurteilung des Lymphabflusses.^{13,15} Frauen zwischen 50-75 Jahren sollten aufgrund der Empfehlung der europäischen Leitlinien am Mammographie- Screening Programm teilnehmen, welches eine Mammographie-Untersuchung alle zwei Jahre empfiehlt.^{16,17} Die Mammographie ist dabei die einzige Methode, die zu einer Reduktion der Brustkrebsmortalität beiträgt.¹³ Eine ergänzende Sonographie zusätzlich zur Mammographie kann die Sensitivität erhöhen und die Erkennung von frühen Brustkrebsformen fördern.¹⁸ Gleichzeitig ist sie allerdings auch mit einer deutlich höheren Biopsierate verbunden.¹⁹

Bei auffälligen Befunden und einem gesichertem Mammakarzinom als prätherapeutische Diagnostik sollte ebenfalls eine ausführliche Anamnese mit klinischer Brustuntersuchung erfolgen. Eine Mammographie und Sonografie zählen ebenfalls zu den durchzuführenden Basisuntersuchungen. Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung der Brust sollte die Diagnostik mit bildgebenden Verfahren und gegebenenfalls histologischen Untersuchungen ergänzt werden. Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sollte dabei mit beobachtet werden, da die Beurteilbarkeit der Befunde dadurch erschwert sein kann.¹³

Eines dieser oben genannten zusätzlichen bildgebenden Verfahren ist das Kontrastmittel MRT (KM- MRT). Dieses sollte aber nicht routinemäßig durchgeführt werden, sondern erst dann, wenn Mammographie, Sonografie und perkutane Biopsie nicht zu einem eindeutigen Ergebnis geführt haben. Patient*innen sollten über eine mögliche Überdiagnostik und deren Folgen vorher informiert werden.^{13,20} Die endgültige diagnostische Sicherung erfolgt mittels einer histologischen Sicherung. Die benötigten Präparate werden mit einer Vakuumbiopsie, Stanzbiopsie oder selten auch einer offenen Exzisionsbiopsie gewonnen.²¹

2.1.3 Pathologie und histologische Klassifikation

Die World Health Organisation (WHO) gibt bei der Klassifikation von Mammakarzinomen 37 verschiedene Typen von invasiven Karzinomen an.²² Die häufigste Tumorart des Mammakarzinoms ist das „invasive Karzinom, kein spezieller Typ“ (no special typ, NST), welches ca. 50-80% der Mammakarzinome ausmacht und somit den häufigsten pathologischen Tumor bei den Mammakarzinomen darstellt. Diese Tumorgruppe bildet keine ausreichenden Charakteristika, um einer bestimmten Gruppe an Tumoren zugeordnet werden zu können und muss histologisch über 50% ein nichtspezialisierbares Muster zeigen. Die andere Gruppe bildet das „invasive Karzinome mit speziellem Typ“, welches ca. 25% der Fälle der Mammakarzinome ausmacht.^{22,23} Hier finden sich noch weitere Untergruppen. So macht das invasive lobuläre Karzinom 5-15%, das tubuläre 1-2%, das muszinöse 1-2% und das mikropapilläre Karzinom 0,9-2% der invasiven Karzinome mit speziellem Typ aus. Je nach Tumorart unterscheiden sich auch die anstehende Therapie und Prognose.^{24,25}

Eine weitere histologische Klassifikation von Mammakarzinomen ist das Grading. Die Graduierung der Karzinome ist aufgrund der prognostischen Aussage sogar wichtiger als die Typisierung. Die Differenzierungseinstufung der Karzinome erfolgt nach Elston und Ellis in der modifizierten Graduierung von Bloom und Richardson.²⁴ Bei diesem Grading werden die tubulären Strukturen, die Kernpolymorphie und die Mitoserate bewertet und mit Punkten versehen. Jede Kategorie hat dabei drei Punkte zu vergeben. Die Summe der Scores ergibt dann den Grading-Grad. Ein Summenscore von 3-5 Punkten bedeutet Grad 1 und entspricht damit einem differenzierten, gering malignem Karzinom. Dabei gibt es einen Punkt für >75%, zwei Punkte für 10-75% und drei Punkte für <10% Tubulusausbildung. Ein Summenscore von 6-7 Punkten bedeutet Grad 2 und geht mit einem mäßig differenzierten und mäßig malignem Karzinom einher. Bei dieser zweiten Kategorie wird die Kernpolymorphie bewertet, bei der ein Punkt für eine geringe, zwei für eine mittelgradige und drei Punkte für eine starke Polymorphie gewertet werden. Ein Summenscore von 8-9 Punkten steht für Grad 3 und bedeutet ein schlecht differenziertes und hoch malignes Karzinom.^{26,27} Diese Kategorie steht für die Mitoserate. Einen Punkt bekommt eine Mitoserate von 0-5/10 HPF, zwei Punkte für 6-11/10 HPF und $\geq 12/10$ HPF wird mit 3 Punkten bewertet.²⁴

Bei der Betrachtung von Mammakarzinomen nimmt auch das Auftreten der Tumore in Form von Multifokalität und Multizentrität eine entscheidende Rolle ein.²⁷ Mammakarzinome finden sich in 55% der Fälle im oberen äußeren Quadranten. Mit 10-15% treten weitere Lokalisation vor allem in inneren oberen und äußeren unteren Quadranten sowie retromamillär auf.²⁸ Multizentrität beschreibt das Auftreten von Karzinomen in unterschiedlichen Quadranten der Brust mit einem Mindestabstand von 4 cm zwischen den Herden nach Faverly.^{13,27}

Multifokalität ist das Auftreten von mehreren Karzinomherden innerhalb eines Quadranten, bei denen der Abstand nach Faverly kleiner als 4 cm ist.^{13,29}

Eine ebenso relevante Einteilung bei Mammakarzinomen ist die Lymphgefäßinvasion (L1), die prognostisch wichtig für das Risiko eines lokalen Rezidivs des Tumors ist.^{30,31}

Die Bestimmung der Hormonrezeptoren durch einen immunhistochemischen Nachweis ist einer der am längsten feststehenden prädiktiven Marker für das Mammakarzinom in der Pathologie. Dabei wird der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus erhoben und dient als entscheidender Anhaltspunkt zur Indikationsstellung einer Hormontherapie.^{13,32}

Damit ein Karzinom als Östrogen- oder Progesteronrezeptor positiv gewertet werden kann, ist mindestens 1% positive Tumorzellkernen erforderlich.³³ Daraus ergibt sich, dass Karzinome mit <1% oder 0% als Östrogen- oder Progesteronrezeptor negativ gewertet werden.³⁴ Tabelle 1 bietet einen Überblick über die Anzahl von Tumorzellen bei negativen und positiven Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus.

Die Ergebnisse sollten wie folgt ausgewertet werden:

ER/ PgR- positiv	≥10% positive Tumorzellen
ER/PgR- gering positiv	1%-9% positive Tumorzellen
ER/PgR- negativ	< 1% positive Tumorzellen

Tabelle 1: Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus bei Anzahl von Tumorzellen^{13,34,35}

Zusätzlich ist auch die immunhistochemische Bestimmung des HER2/neu Rezeptors (Human epidermal growth factor receptor) unverzichtbar und für die weitere Therapieentscheidung essentiell.³² Dieser Rezeptor hat neben einer extrazellulären Bindungsdomäne für Wachstumsfaktoren auch einen transmembranen und intrazellulären Bereich mit Tyrosinkinaseaktivität und ist oft in vielen Tumoren überexprimiert.³⁶ Diese Rezeptoren dienen als Angriffspunkt für zielgerichtete Therapien mit einem humanisierten Antikörper bei HER2/neu positiven Mammakarzinomen.³⁷ Dabei wird auch der HER2/neu Status mit Punkten von 0-3+ bewertet und wird zur Therapieindikation herangezogen. Tabelle 2 zeigt einen Überblick des HER2/neu Status und den dazu empfohlenen Therapieempfehlungen.

0–1+ negativ	Eine Antikörpertherapie ist nicht indiziert
2+ positiv/amplifiziert	Bei einer Genamplifikation ist eine Therapie indiziert
3+ positiv	Eine Therapie ist indiziert

Tabelle 2: HER2/neu Rezeptor Status und Therapieempfehlung bei Mammakarzinomen^{13,22,38}

Zuletzt ist auch noch der KI67 Proliferationsindex zu bestimmen, der Aussagen über das Wachstumspotenzial der Krebszellen trifft. Hohe Werte sprechen dabei für ein schnelles und

niedrige Werte für ein langsames Tumorwachstum und sollten in der Therapieentscheidung Berücksichtigung finden.³⁹

Aus allen gesammelten Punkten ergibt sich damit eine tumorbiologische Klassifikation, in die die Mammakarzinome einzuteilen sind. Gegliedert sind die Tumore in Luminal A, Luminal B, unterteilt in HER2/neu positive und negative Tumore, Triple- negative Tumore (TNBC) und den HER2/neu positiven Subtyp (siehe Tabelle 3).

Tumorbiologische Kriterien Klassifikation				
	ER/PR Status	HER2/neu Status	Ki-67 Proliferationsindex	Grading
Luminal A	+	-	Niedriger Wert	G1, G2
Luminal B HER2/neu	+	-	Hoher Wert	G2, G3
Luminal B HER2/neu +	+	+	Hoch/ Niedrig	G2, G3
HER2/neu + (non luminal)	-	+	Hoch/ Niedrig	G2, G3
Triple- negative	-	-	Hoch/ Niedrig	G1, G2, G3

Tabelle 3: Tumorbiologische Klassifikation der Mammakarzinome^{22,40,41}

2.1.4 Stadieneinteilung in die TNM Klassifikation

Die Stadieneinteilung von Mammakarzinomen in die TNM Klassifikation hat sich bewährt, da dadurch ein Behandlungsplan und eine Prognose festgelegt werden können. Zudem ermöglicht sie auch, zu einer Auswertung der Behandlungsergebnisse beizutragen und einen Informationsaustausch zwischen mehreren Behandlungszentren zu optimieren. Dabei wird einmal die Größe des Primärtumors (T), der Befall der regionalen Lymphknoten (N) und die Metastasierung (M) beurteilt (vgl. Tabelle 4: TNM Klassifikation der Mammakarzinome^{43,46}).⁴²

Dabei beschreibt die pTNM-Klassifikation gesondert die pathologische Einteilung des Mammakarzinoms. Um den Tumor darin kategorisieren zu können, ist eine Untersuchung des Primärtumors postoperativ erforderlich und kann dann nach pT klassifiziert werden.^{43,44}

Die Einteilung des Mammakarzinoms in die TNM-Klassifikation kann nun als Grundlage verwendet werden, um die UICC Einteilung zu verwenden (vgl. Tabelle 5: UICC Stadium und TNM Klassifikation der Mammakarzinome⁴³).

Die aktuelle Einteilung in die AJCC ist deckungsgleich mit der Einteilung in die UICC, enthält aber zusätzlich noch eine prognostische Gruppeneinteilung bei Mammakarzinomen.⁴⁵

T (Tumorgroße)	N (Lymphknotenbefall)	M (Metastasierung)
pTIS (Carcinoma in Situ) DCIS: duktale CIS LCIS: lobuläre CIS M. Paget	N1 Befall in den beweglichen ipsilateralen axillären LK (Level I-II)	M0 Keine Fernmetastasen
T1 ≤ 2cm T1a: > 0,1cm bis max ≤ 0,5cm T1b > 0,5cm bis max ≤ 1cm T1c > 1cm bis max ≤ 2cm	N2 Befall von fixierten axillären LK (Level I-II) oder nur Befall der ipsilateralen LK der A. mammaria interna	M1 Fernmetastasen
T2 > 2cm bis max. ≤ 5cm	N3 Befall von supra- oder infraklavikulären LK (Level III), zusätzlicher Befall von LK in der Axilla sowie Mammaria- interna LK	
T3 > 5cm		
T4: Tumor jeder Größe mit Infiltration von Haut oder Brustwand		

Tabelle 4: TNM Klassifikation der Mammakarzinome^{43,46}

UICC Stadium		TNM Klassifikation		
		T	N	M
0		Tis	0	0
I	Ia	T1	N0	M0
	Ib	T0-T1	pN1mi	M0
II	IIa	T0-T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	IIb	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
III	IIIa	T0-T2	N2	M0
		T3	N1-N2	M0
	IIIb	T4	N0-N2	M0
	IIIc	Jedes T	N3	M0
IV		Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: UICC Stadium und TNM Klassifikation der Mammakarzinome⁴³

2.1.5 Stagingverfahren beim Mammakarzinom

Um das Mammakarzinom in die TNM Klassifikation eingruppieren zu können, sind verschiedene Verfahren möglich, die je nach Ausbreitung und Leitlinienstandards zum Tragen kommen können und müssen.

Um auffällige Befunde abzuklären, sollte zuallererst eine Basisuntersuchung der Brust erfolgen. Dazu zählen die Anamnese, die klinische Brustuntersuchung sowie die Mammographie und die Sonografie der Mammæ im Vergleich. Durch Basisuntersuchungen und bildgebende Verfahren kann zuerst der klinische Status (cTNM) erhoben werden. Um die Diagnose zu bestätigen, muss aber zwingend der pTNM-Status erhoben werden, bei dem der Primärtumor pathologisch untersucht wird und anschließend die bildgebende Diagnose untermauert wird. Diese diagnostische Sicherung erfolgt in der Regel mit Hilfe einer Stanz- oder Vakuumbiopsie, wenn möglich mit Hilfe eines bildgebenden Verfahrens.

Laut aktuellen internationalen Leitlinien ist ein Ganzkörperstaging bei einem früh diagnostizierten Mammakarzinom nicht generell indiziert und durchzuführen.^{43,47-49}

Wird ein Mammakarzinom bei der Erstdiagnose dem UICC-Stadium II bei erhöhten Risikoprofil oder dem Stadium III zugeordnet, sollte ein Staging von Lunge, Leber und Skelett durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine vorliegende Metastasierung sollte ebenfalls ein bildgebendes Staging erfolgen.⁴⁸

Da die Prävalenz in frühen Stadien des Mammakarzinoms als sehr gering angegeben ist, wird ein Ganzkörperstaging also nur ab einem erhöhten Metastasierungsrisiko (N+, >T2) sowie einer entsprechend aggressiven Tumorbilogie HER2/neu+, triple negative), klinischen Anzeichen von bereits vorhandener Metastasierung und wenn die Entscheidung, ob eine systemische Chemo- oder Antikörpertherapie anzusetzen ist, durchgeführt.

Als Mittel der Wahl für das Stagingverfahren wurde das ehemals in der Leitlinie verankerte Röntgen Thorax und Sono-Abdomen durch die CT von Thorax und Abdomen ersetzt. Die Skelettszintigrafie zur Detektion von Knochenmetastasen ist sowohl in der alten, als auch in der neuen Empfehlungen vorhanden.^{43,50,51}

2.1.6 Therapie

Die Therapie des Mammakarzinoms ist ein multimodales Konzept mit vielen einzelnen Säulen, die einzeln durchgeführt aber miteinander kombiniert werden und je nach UICC Stadium, Tumorbilogie, Gesundheitszustand und Wunsch der Patienten angewendet werden können. So gibt es einerseits die Operation des Mammakarzinoms, die Behandlung mit Hormontherapie, die Bestrahlung des Karzinoms und/oder des OP- Gebiets, die Chemotherapie und die Antikörper- oder Immuntherapie, die bei der Behandlung zum Einsatz kommen können.

2.1.6.1 Die operative Therapie

Die operative Therapie ist ein grundlegender Bestandteil bei der Therapie des primären und nicht metastasierten Mammakarzinoms mit dem Ziel, eine vollständige Tumorsektion (R0 Status) zu erreichen. Ein negativer Resektionsstatus wirkt sich zudem deutlich auf die Prognose des Mammakarzinoms in Bezug auf ein Lokalrezidiv aus. Grundlage für die Aussage ist die anschließende Durchführung einer systemischen Therapie sowie einer Strahlentherapie.^{52,53}

Die chirurgische Therapie des Mammakarzinoms beinhaltet verschiedene Operationsmethoden. Dabei ist die brusterhaltende Operation (BET) der Mastektomie (ME) gegenüberzustellen. Die Überlebensrate der BET in Kombination mit einer anschließenden Radiotherapie ist der durchgeführten Mastektomie gleichzusetzen.⁴⁸ Unabhängig von der Wahl der Operationsmethode der Brust erfolgt die Erhebung des Lymphknotenstatus bei klinisch unauffälligen Lymphknoten durch eine Sentinel-Lymphknoten-Entfernung.⁵² Die Indikationen für eine BET sind verhältnismäßig kleine Brusttumore, DCIS sowie Karzinome mit einem günstigen Verhältnis von Tumorgröße zu Brustvolumen.⁵⁴ Kontraindikationen für eine BET sind der Wunsch der Patient*innen nach einer Mastektomie, eine ungünstige Relation von Tumorgröße zu Brustgröße, Kontraindikation oder Ablehnung einer anschließenden indizierten Bestrahlung, fehlende R0 Resektion und das inflammatorische Mammakarzinom. Die Tumorentfernung kann auf verschiedene chirurgische Weise erfolgen im Form einer Tumorektomie, Segmentresektion und Quadrantenresektion mit zusätzlicher operativer Entfernung des ipsilateralen Sentinel Lymphknotens und/oder der axillären Lymphknoten. Eine Bestrahlung des Drüsenkörpers sowie eventuell der regionären Lymphabflusswege schließen sich der BET an.⁵²

Die Kontraindikationen einer BET bedingen die Indikationen zur Durchführung einer Mastektomie. Diese Operationsmethode kann als eine einfache Mastektomie (ME), als modifizierte radikale Mastektomie (MRM) oder als hautsparende Mastektomie mit oder ohne Erhalt der Mamille durchgeführt werden. Bei kompletter Resektion der Brust erfolgt gegebenenfalls ein simultaner oder sekundärer Wiederaufbau der Mamma. Die Klärung des axillären Lymphknotenstatus ist auch hier obligat, eine anschließende Radiatio wird hier nur unter bestimmten Kriterien durchgeführt.⁴³

Bei einem invasiven Mammakarzinom ist zur Zeit das axilläre Staging noch ein wichtiger Bestandteil der operativen Therapie und trägt zur Therapieentscheidung einer neoadjuvanten oder adjuvanten systemischen Therapie bei. Auch bei dieser Untersuchung gibt es verschiedene Methoden der Durchführung. Als führende Methode gibt es die Sentinel-Lymphknotenentfernung (SLNB), bei der durchschnittlich 2,4 Wächterlymphknoten entnommen werden. Die axilläre Lymphonodektomie (ALND) wird inzwischen deutlich seltener und geht im Gegensatz zur SLNB mit einer höheren Schulter-Arm Morbidität einher. Die

axilläre Rezidivrate liegt dabei bei <1%.⁵² Bei Patient*innen mit einem invasiven Mammakarzinom sollte nur eine Sentinel-Lymphknotenentfernung anstelle einer Axillardissektion erfolgen, wenn keine klinisch auffälligen Lymphknoten im Ultraschall vorhanden sind oder die Biopsie der Lymphknoten negativ war.⁴⁷ Das krankheitsfreie Überleben bei beiden Methoden ist dabei gleichwertig.⁵⁵ Zuerst erfolgt die Identifikation des/der Sentinel-Lymphknoten, indem man den Lymphabstrom der Brust und des Tumors darstellt. Danach wird der Sentinel- Lymphknoten mit einer dualen Technik durch Injizieren eines Isotops und blauen Farbstoffes detektiert. Anschließend wird die SLNB entnommen und die entnommenen Lymphknoten werden pathologisch aufgearbeitet.^{47,56} Bei einer klinisch und sonografisch unauffälligen Axillar (cN0) erfolgt standardmäßig eine Biopsie des Sentinel Lymphknotens. Je nach Tumor Subtyp und Stadium (cT 1-2) kann nach neusten Vorgehensweisen auf eine Exzision des Sentinel-Lymphknotens verzichtet werden. Die ALND dagegen wird immer seltener durchgeführt und bringt weder einen Vorteil hinsichtlich einer rezidivfreien Überlebensrate, noch konnte dadurch bisher ein besseres Gesamtüberleben nachgewiesen werden.^{17,57,58}

2.1.6.2 Die Strahlentherapie

Nach der Operation ist die adjuvante Strahlentherapie eine der wichtigsten Maßnahmen zur Senkung des Rezidivrisikos und Sicherung der lokalen Kontrolle. Dies gilt sowohl für die Bestrahlung nach der brusterhaltenden Therapie (BET) als auch unter bestimmten Bedingungen bei der Mastektomie.⁵⁹ Einen Unterschied zwischen der vorangegangenen Operation (BET oder Mastektomie) in Bezug auf die Mortalität gibt es nicht.⁶⁰ Mit der Strahlentherapie sollte etwa 4-8 Wochen nach der Operation begonnen werden, wenn keine systemische Therapie notwendig ist. Die adjuvante Strahlentherapie senkt nach einer BET das Mortalitätsrisiko um absolut 3,3% bei nodal negativen Patient*innen und um 8,5% bei nodal positiven Patient*innen und hat demnach bei allen Subgruppen nach BET einen positiven Einfluss auf die lokale Rezidivrate.⁶¹ Die Strahlentherapie nach einer vorher durchgeführten Mastektomie (postmastektomie Radiotherapie: PMRT) kann unter einer günstigen Risikokonstellation vermieden werden. Allerdings sollte bei pT4, pT3 pN0 R0 und L2 sowie R1-/R2 Resektion mit fehlender Möglichkeit der Nachresektion eine PMRT durchgeführt werden.⁴³ Es zeigt sich dabei eine deutliche Reduzierung der lokoregionären Rezidive in Stadium II und III von 38% auf 10%.⁶¹

Eine Dosisaufsättigung des Tumorbettes (Boost- Bestrahlung) sollte bei der Behandlung bei Patient*innen <= 50 Jahre erfolgen und bei älteren Patienten nur unter bestimmten Tumorkonstellationen durchgeführt werden (G3, HER2/neu positiv, triplenegativ, >T1). Diese Boost- Bestrahlung hat zwar keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patient*innen, kann aber die Lokalrezidivrate weiter senken.^{43,62}

Die Bestrahlung der Lymphabflusswege beeinflusst ebenfalls das Auftreten von Rezidiven positiv und senkt dabei die Fernmetastasierungsrate. Die Lymphabflusswege lassen sich in die Gruppierung der supraklavikulären Lymphknoten, parasternalen und axillären Lymphknotenregionen einteilen. Das Gesamtüberleben wird allerdings auch hierbei nicht verbessert.^{61,63}

2.1.6.3 Systemische adjuvante Therapie

Die systemische Therapie ist ein weiterer wichtiger Stützpfeiler in der Behandlung des Mammakarzinoms und konnte die Sterblichkeitsrate von Brustkrebs bis zu einem Drittel reduzieren. Zu der Systemtherapie zählen sowohl die endokrine Therapie, die (neo)adjuvante Chemotherapie sowie die Antikörper- und Immuntherapie. Die Auswahl der systemischen Therapie richtet sich nach verschiedenen Kriterien.^{64,65} Eine Übersicht der verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei unterschiedlicher Ausgangslage bietet die Abbildung 1.

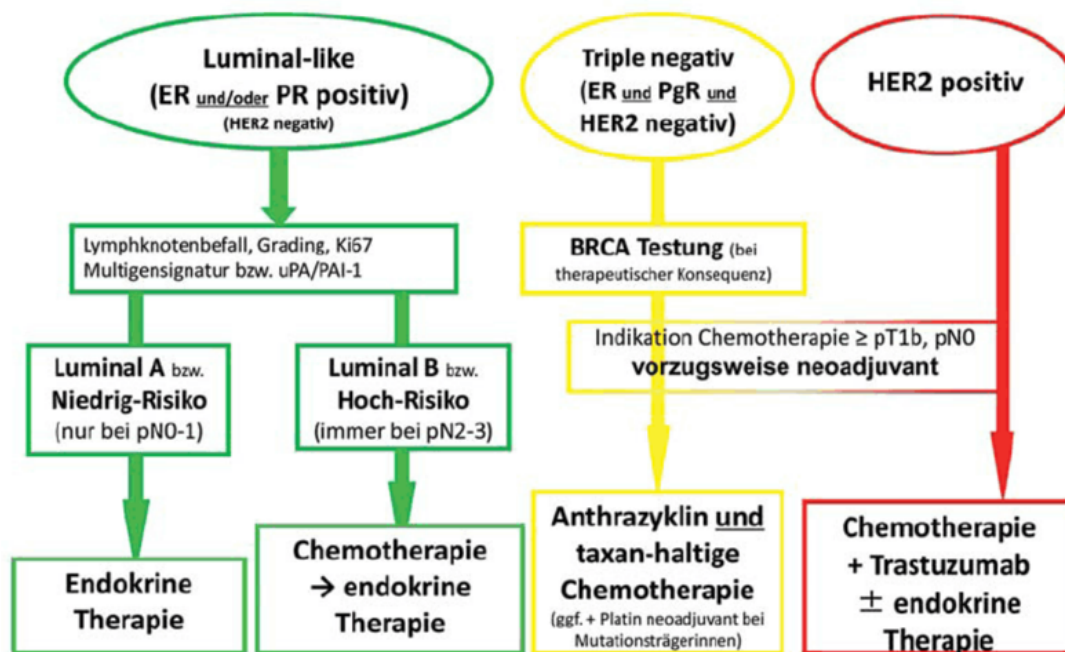


Abbildung 1: Therapiekonzept bei primären Mammakarzinomen⁶⁶

2.1.6.4 Endokrine Therapie

Damit ein Karzinom als Östrogen- oder Progesteronrezeptor positiv gewertet werden kann, sind mindestens 1% positive Tumorzellkerne erforderlich.³³ Patient*innen mit Progesteronrezeptor oder Östrogenrezeptor positiven Tumorzellen (≥10%) sollten eine endokrine Therapie erhalten. Mit der endokrinen Therapie sollte nach einer ggf. notwendigen Chemotherapie begonnen werden. Sie darf allerdings parallel oder aber auch anschließend

zu einer Strahlentherapie erfolgen. Die Therapie gliedert sich in die initiale Therapie von 0-5 Jahren und die erweiterte Therapie (6-15 Jahre), wobei die Standardtherapie fünf Jahre beträgt und eine Erweiterung der Therapie individuell nach einer bestimmten Nutzenabwägung entschieden wird. Insgesamt reduziert eine endokrine Therapie mit z.B. Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer das Rezidivrisiko um ca. 40%.^{43,65} Es gibt unterschiedliche endokrine Therapien. Bei der Auswahl dieser Therapien sollte vor allem der Menopausenstatus der Patient*innen Berücksichtigung finden. Es gibt verschiedene Medikamente und Schemata, die bei prämenopausalen Patient*innen zur Verfügung stehen. Bei einem niedrigen Rezidivrisiko sollte mit selektiven Estrogenrezeptormodulatoren (SERM) wie Tamoxifen begonnen und mindestens fünf Jahre lang fortgeführt werden. Besteht bei den Patient*innen ein erhöhtes Rezidivrisiko, gibt es verschiedene Therapieoptionen. Eine Möglichkeit besteht darin, eine Ovarialfunktions-Suppression in Form eines GnRH-A für zwei bis fünf Jahre in Kombination mit Tamoxifen für fünf Jahre zu verabreichen. Eine andere Möglichkeit wäre es, GnRH-A in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (AI) für fünf Jahre einzunehmen. Bei postmenopausalen Patient*innen gibt es ebenfalls verschiedene Therapieoptionen. So kann entweder ein Aromatasehemmer für die ersten fünf Jahre eingesetzt werden oder es erfolgt eine sequenzielle Therapie für die ersten fünf Jahre. Das bedeutet, dass die Patient*innen die ersten zwei bis drei Jahre Tamoxifen gefolgt von einem AI einnehmen, bis die Gesamtdauer von fünf Jahren erreicht ist oder mit der Einnahme AI zwei bis drei Jahre beginnen und Tamoxifen für die anschließende Gesamtdauer von fünf Jahren eingenommen wird.^{43,47,67}

2.1.6.5 Chemotherapie

Die Indikation für eine Chemotherapie im Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen ist individuell zu stellen und für bestimmte Tumorphatologien vorgesehen.

Eine Chemotherapie ist demnach indiziert bei triple- negativen Tumoren ($\geq$ pT1b, pN0), bei HER2/neu-positiven Tumoren ($\geq$ pT1b, pN0) und bei Luminal B-Tumoren ($\geq$ pT1c mit zusätzlichen Risikofaktoren wie einem nodal positiven Tumor oder eine aggressiven Tumorbilogie wie G3, hoher Ki-67 etc.) Bei Hormonrezeptor-positiven Karzinomen erfolgt zudem inzwischen ein Einsatz von Genassays (z.B. Oncotype). Diese Tests untersuchen die Aktivität von bestimmten tumorrelevanten Genen und können auf diese Weise individuell bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie bei den Patient*innen herangezogen werden und Einfluss nehmen. Mit der Therapie sollte idealerweise vier bis sechs Wochen nach einer Operation begonnen werden und die genaue Dosierung sollte dabei eingehalten werden, um eine optimale Effektivität der Chemotherapie gewährleisten zu können. Das Zeitfenster der durchgeführten Therapie beträgt bestenfalls im Durchschnitt 18-24 Wochen. Die Standardsubstanzen einer Chemotherapie sind Anthrazykline, Cyclophosphamid und Taxane wie Docetaxel bei einem mittleren klinischen Risiko.^{43,65,68} Bei einer neoadjuvant

durchgeführten Chemotherapie gelten andere Voraussetzungen für die Durchführung. Standardisiert ist sie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, primär inoperablem oder inflammatorischem Mammakarzinom sowie auch bei HER2/neu positiven, und Triple-negativen Tumoren. Generell gilt, dass wenn die gleiche Chemotherapie postoperativ adjuvant empfohlen wird, dass sie auch neoadjuvant indiziert ist und durchgeführt werden sollte.^{48,65,69}

2.1.6.6 Antikörpertherapie

Bei einem HER2/neu positivem Mammakarzinom mit einem Durchmesser ≥ 1 cm sollte eine kombinierte (neo)adjuvante Therapie mit Docetaxel/ Paclitaxel (Taxol) + Carboplatin + Trastuzumab/ Pertuzumab (TCbH+P) erfolgen. Die Therapie mit Trastuzumab sollte dabei ein Jahr andauern.^{17,70} Eine wichtige Voraussetzung der Therapie ist der Nachweis des HER2/neu Gens durch die FISH- oder CISH- Methode in dafür qualifizierten Laboren.⁶⁵

2.1.6.7 Immuntherapie

Bei der Immuntherapie werden die Tumorzellen nicht direkt angegriffen, sondern das körpereigene Immunsystem aktiviert, welches sich dann gegen die Krebszellen richtet.

Der Einsatz der Immuntherapie erfolgt vor allem beim Triple-negativem Mammakarzinom. Die humanisierten monoklonalen Antikörper wie Pembrolizumab dienen als Antagonisten des PD-1/ PD-L1- Signalwegs und ermöglichen dem Immunsystem so, die Tumorzellen zu erkennen und anzugreifen.⁷¹

Durch den Einsatz von Antikörpern in Kombination mit einer Chemotherapie zeigt sich mit der Immuntherapie ein deutlich höheres krankheitsfreies Überleben als bei der alleinigen Verabreichung der Chemotherapie bei Triple-negativen Mammakarziomen.⁷²

2.1.6.8 adjuvante Therapie mit Bisphosphonaten (bone targeted treatment)

Durch das Mammakarzinom und die damit verbundene Therapie haben die Patient*innen ein erhöhtes Risiko des Verlusts der Knochendichte und damit eine zunehmende Gefahr der Osteoporose mit steigendem Frakturrisiko. Somit sollte bei prämenopausalen Patient*innen, die eine Therapie mit GnRH-A und/oder Tamoxifen erhalten und bei Patient*innen unter einer Aromatasehemmertherapie eine knochenprotektive Therapie erfolgen.⁴³ Mit der Therapie wird das knochenmetastasenfreie Gesamtüberleben verlängert. Bei postmenopausalen Patient*innen wird das Rezidivrisiko, das Fernmetastasen- und das Knochenmetastasenrisiko reduziert und die brustkrebsbedingte Mortalität sinkt. Bei prämenopausalen Patient*innen sinkt das Rezidivrisiko ebenfalls, aber es gibt keinen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Im reproduktionsfähigen Alter sowie bei einem vorhandenen Kinderwunsch wird die Therapie mit Bisphosphonaten wegen möglicher Teratogenität nicht empfohlen.⁶⁵

Insgesamt ist die Therapie des Mammakarzinoms ein multimodales Konzept mit verschiedenen Säulen, die unter bestimmten Voraussetzungen angewandt und kombiniert werden können. Als supportive Therapie gilt die Beeinflussung von Lebensstilfaktoren wie die Normalisierung des Körpergewichts, die regelmäßige Bewegungstherapie und die gesunde und ausgewogene Ernährung mit der Meidung von Noxen wie Rauchen oder eine Alkohollimitierung von <12g/Tag.

2.1.7 Nachsorge

Zu der Nachsorge des Mammakarzinoms zählen verschiedene Stützen. Diese sollen sowohl einerseits das Auftreten von Rezidiven und die Entstehung kontralateraler Mammakarzinome verhindern, aber auch die Behandlung und Begleitung von Langzeittherapien beinhalten. Auch die Detektion von Nebenwirkungen und Spätfolgen der durchgeführten Therapien ist ein wichtiger Stützpfeiler der Nachsorge. Man spricht von einer Nachsorge im Anschluss an eine bereits durchgeführte und abgeschlossene Primärtherapie.^{43,73} Der zeitliche Ablauf der Nachsorgeuntersuchungen bei Mammakarzinomen wird in Tabelle 6 beschrieben.

Untersuchung	Nachsorge		
	Jahr 1-3	Jahr 4-5	Ab dem 6. Jahr
Anamnese	Vierteljährlich	halbjährlich	Jährlich
Körperliche Untersuchung			
Aufklärung			
Mammographie und Mammasonographie	Alle 12 Monate		
Laboruntersuchung und weitere Bildgebung	Nur bei V.a. Rezidiv und /oder Metastasen bzw. Nebenwirkungen der Therapie		

Tabelle 6: Abstand der Nachsorgeuntersuchung bei Mammakarzinom⁷⁴

Eine spezielle auf die einzelnen Patient*innen abgestimmte risikoadaptierte Nachsorge gibt es dabei nicht. Allerdings ist die Nachsorge von fünf Jahren bereits auf eine Dauer von zehn Jahren erweitert worden. Zu der Nachsorge zählen die körperliche Untersuchung, ärztliche Beratung sowie die bildgebende Diagnostik in Form einer Mammographie und Mamasonographie (vgl. Tabelle 7). Auffällige Befunde müssen immer abgeklärt werden. So sollte man anschließend symptomorientiert vorgehen und weitere Untersuchungen veranlassen, um diese abzuklären.^{43,75}

Zu den regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen kommt noch die individuelle Nachsorge von Brustkrebs-Patient*innen, in der sie mit weiteren Fachärzt*innen und Berufsgruppen in Kontakt

treten können zur Verbesserung ihrer Gesamtsituation. Dazu zählen unter anderem Psychoonkolog*innen, Physiotherapeut*innen, Breast Care Nurses und viele mehr.⁷⁵

2.1.8 Prognose

Die Prognose des primären Mammakarzinoms hängt von verschiedenen Faktoren wie dem Tumorstadium bei Erstdiagnose sowie den molekularen Subtyp des Karzinoms ab.

Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 88% bei weiblichen und 77% bei männlichen Patient*innen. Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 82% bei weiblichen und 65% bei männlichen Patient*innen.⁷⁶

2.2 Vergleich der alten und neuen Leitlinie

Die Diagnostik von auffälligen Befunden richtet sich nach dem Stadium der vorliegenden Mammakarzinome. Dabei haben sich die Leitlinien bezüglich des Stagings im Laufe der Jahre verändert. 2012 wurden bei Patient*innen noch andere Stagingmethoden zur Diagnosesicherung oder Ausschluss einer Fernmetastasierung herangezogen als 2014.

Als Basisdiagnostik zur Detektion eines Mammakarzinoms gelten sowohl 2012 als auch 2014 die klinische Brustuntersuchung, unter welche die Palpation der Brust und der dazugehörigen Lymphabflussgebiete zählt, die Mammographie und die Sonografie der Brust. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen oder bei einem klinischen Verdacht auf Metastasen unterscheiden sich allerdings die Stagingmethoden in den zwei Jahrgängen.

2012 sollte das Staging mittels einer Röntgen- Thorax Untersuchung, einer Leberultraschalluntersuchung und einer Skelettszintigraphie erfolgen. Die Patient*innen, die eine primäre systemische Therapie erhalten sollten, bekamen ein Staging zum Ausschluss einer Fernmetastasierung.⁵¹

2014 dagegen erfolgte eine Einschränkung des Stagings. So sollte vor allem bei Tumoren mit einer bestimmten Tumorbilogie (z.B. HER2/neu+ oder Triple negativen Mammakarzinomen), ab bestimmten Tumor- und Nodalstadien (N+, >T2), klinischen Zeichen einer Metastasierung oder geplanter Entscheidung für eine systemische Chemo- oder Antikörpertherapie ein Staging erfolgen. Dabei wurde 2014 gezielt auf ein generelles Ganzkörper-Staging bei früh entdeckten Mammakarzinomen verzichtet, um unnötige weitere Untersuchungen durch ungenügende Spezifität der Untersuchungsmethoden und die damit verbundene psychische Belastung durch falsch positive Befunde bei bildgebendem Staging zu vermeiden. In der neuen Leitlinie wird das Staging allerdings nicht mehr mit den zuvor genannten Untersuchungen empfohlen, sondern das Ganzkörperstaging soll mittels einer computertomografischen Untersuchung des Abdomens und Thorax durchgeführt werden. Zudem soll auch eine Skelettszintigraphie vorgenommen werden.^{43,51}

Die Abbildung 2 gibt eine Übersicht der Stagingverfahren von 2012 und 2014 im Vergleich.

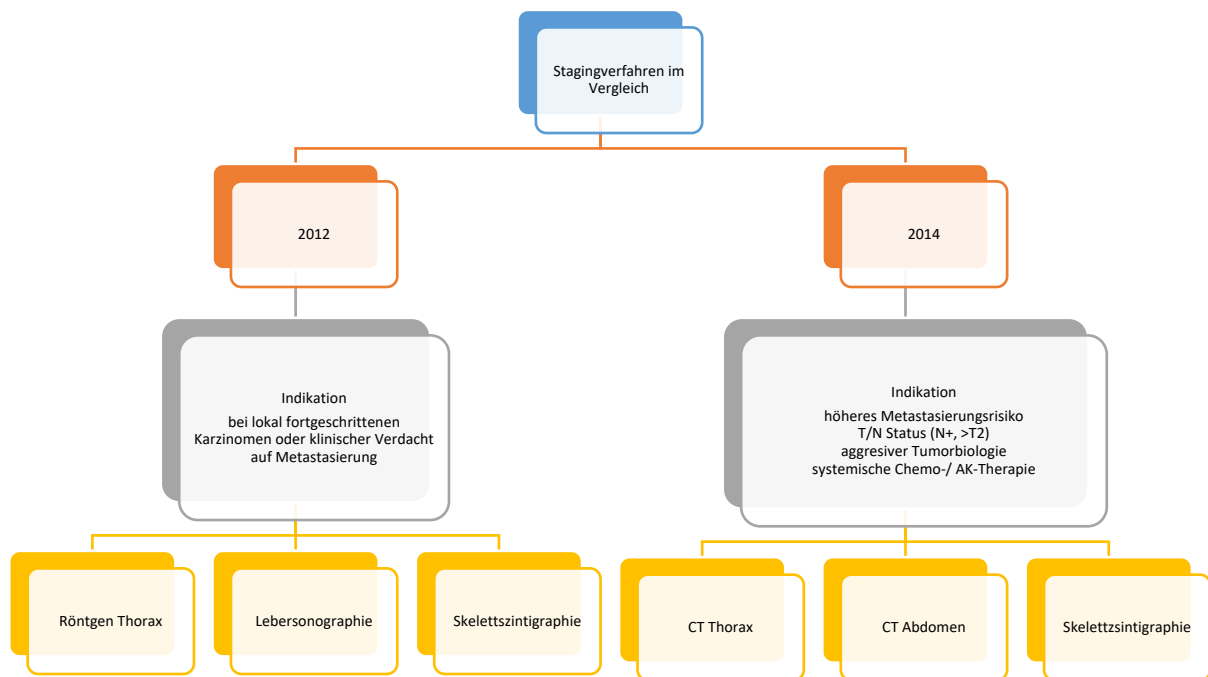


Abbildung 2: Stagingverfahren im Vergleich 2012 vs. 2014

2.3 Untersuchungsmethoden im Vergleich

Die Untersuchungen, die für das Staging 2012 gegenüber 2014 herangezogen werden, unterscheiden sich in wesentlichen Aspekten.

Die Methoden weisen eine unterschiedliche Sensitivität und Spezifität bei der Feststellung von Metastasen auf. Die Sonographie weist eine deutlich geringere Sensitivität zur Detektion von Metastasen auf im Vergleich zu einem CT.⁷⁷ Das CT hat im Gegensatz zur Sonographie und dem Röntgen Thorax aber eine deutlich höhere Strahlenbelastung für die Patient*innen. So tritt bei einer Computertomographie eine Strahlenbelastung von 10-20 Millisievert auf. Im Gegensatz dazu beläuft sich die Strahlenbelastung für die Patient*innen beim Röntgen Thorax auf 0,01-0,03 Millisievert.⁷⁸

Die Kosten für eine CT -Untersuchung und die nötigen Ressourcen, die für die Untersuchung benötigt werden, sind deutlich höher als die Kosten für eine Sonographie und ein Röntgen-Thorax.⁷⁹

2.4 Psychoonkologische Belastung bei der Diagnose Mammakarzinom

Die Diagnose Brustkrebs bedeutet die Konfrontation mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung und der eigenen Endlichkeit. Die eigene Sicherheit und die Gesundheit werden in Frage gestellt, was zu einer emotionalen Ausnahmesituation führen kann.⁸⁰ Die psychische

Belastung beim Erhalt einer Krebsdiagnose ist demnach sehr hoch. So hat sich die Behandlung bezüglich einer psychoonkologischen Betreuung in eine ganzheitliche Versorgung weiterentwickelt.⁴³

Sowohl Patient*innen, die vor der Diagnose unter einer psychischen Vorerkrankung gelitten haben, als auch Patient*innen ohne vorher bekannte psychische Auffälligkeiten, leiden unter der extremen emotionalen Belastung der Diagnose und Therapie des Mammakarzinoms. Etwa 30-40% der Patient*innen bedürfen während und nach ihrer Behandlung einer gesteigerten psychoonkologischen Betreuung.⁸¹ Das in den Leitlinien festgesetzte psychoonkologische Versorgungskonzept versucht die Erkrankten in den entsprechenden Situationen und Phasen der Diagnose und Krankheitsbewältigung aufzufangen und zu behandeln.⁴³

2.5 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Wie oben bereits beschrieben ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau. Seit Ende der 1990er Jahre ist ein kontinuierlicher Rückgang der Sterblichkeitsrate durch das Mammakarzinom zu verzeichnen. Eine frühe Diagnostik ist entscheidend, um die Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit bei einem Mammakarzinom zu bestimmen. Die Therapien bei einem Mammakarzinom entwickeln sich stetig weiter. Die unterschiedlichen Brustkrebserkrankungen und ihre tumorbiologischen Eigenschaften bestimmen maßgeblich die Therapie und erlauben eine individuellere Behandlung der Patient*innen. Die Weiterentwicklung der Therapiemaßnahmen, die optimierte Frühdiagnostik und die komplexere onkologische Zusammenarbeit mit mehreren Fachabteilungen haben in Kombination dazu beigetragen, die Sterblichkeitsrate des Mammakarzinoms zu senken.⁸²

Diese Grundlagen sind in den interdisziplinären S3-Leitlinien für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms verankert und geben den verschiedenen Fachabteilungen einen Leitfaden zur Behandlung des Mammakarzinoms.

Diese S3-Leitlinien werden dabei kontinuierlich verbessert und erfahren neue Aktualisierungen, die sich an neusten Forschungsergebnissen und evidenzbasierten Ergebnissen orientieren und sich nach anerkannten Behandlungskonzepten richten, um so eine qualitätsgesicherte und multidisziplinäre Behandlung des Mammakarzinoms zu garantieren.⁴³

Oft werden allerdings gerade bei der Frühdiagnostik des Mammakarzinoms die allgemeinen Leitlinienempfehlungen nicht beachtet. Dabei kommt es häufig zu einer Überdiagnostik der Patient*innen, ohne zu wissen, ob sich das Outcome der Patient*innen dadurch maßgeblich verbessert.

Die Patient*innen befinden sich ohnehin in einer angespannten und emotional extremen Situation, die durch so eine Überdiagnostik zusätzlich verstärkt werden könnte. Falsch positive Befunde können dabei auch invasive Eingriffe nach sich ziehen, durch welche die psychische,

aber auch körperliche Situation der Patient*innen noch verschlechtert werden kann. Auch die deutlich höhere Strahlenbelastung sowie der höhere Kostenaufwand sollten bei einer Überdiagnostik Beachtung finden.

Die Änderung des Stagingverfahrens 2012 zu 2014 soll in dieser Arbeit in den zentralen Mittelpunkt gestellt werden. Gegenüber stehen einerseits die negativen Konsequenzen im Vergleich zu den positiven Aspekten der Überdiagnostik. Zu den negativen Konsequenzen gehören die psychosoziale Situation der Patient*innen, die entstehenden gesundheitlichen Risiken und der ökonomische Nachteil. Durch die Überdiagnostik hofft man auf der anderen Seite eine höhere Sicherheit für die Patient*innen, eine geringere Metastasierungsrate und somit auch eine verringerte Sterberate zu erreichen und im Gesamtergebnis ein besseres Outcome für die Patient*innen zu erzielen. Es wird untersucht, ob die positive Seite dabei so überzeugend ist, dass die negativen Konsequenzen gegenüber den positiven Aspekten vernachlässigt werden können. Ziel dieser Arbeit ist es, das konventionelle Staging, wie es bis 2012 gehandhabt wurde, mit dem CT-basierten Staging nach der Leitlinienumstellung 2014 im Hinblick auf das Outcome der Patient*innen zu vergleichen.

3 Material und Methoden

3.1 Material

Als Datengrundlage wurden Patient*innendaten aus dem St. Elisabeth Krankenhaus in Köln-Hohenlind verwendet.

Um das Outcome der Patient*innen zu vergleichen, die entweder nach der bis 2012 gültigen Version der Leitlinie behandelt wurden oder nach der anschließend gültigen Fassung, wurde eine Excel-Tabelle erstellt, in welche die Patientencharakteristika aus den Jahren 2012 und 2014 eingetragen wurden.

3.1.1 Die Rohdaten

Die Exceltabelle beinhaltete verschiedene Spalten, in denen die Daten aus den Jahren 2012 und 2014 eingetragen und so miteinander verglichen werden konnten. Um die beiden Jahre sinnvoll miteinander vergleichen zu können, wurden folgende Spalten ausgefüllt:

In der ersten Spalte wurde das Alter der Patient*innen eingetragen. In der zweiten Spalte wurde das Datum der Erstdiagnose des Mammakarzinoms festgehalten. In der dritten Spalte wurde die TNM Klassifikation des Tumors mit der Ziffer 0-4 eingetragen. 0 stand dabei für Tis: Carcinoma in situ. 1 für T1, Tumorgroße <2cm. Die Ziffer 1 wurde dabei noch weiter unterteilt. So stand 1.1 für T1mi: Mikroinvasion $\leq 0,1$ cm, 1.2 für T1a: $\leq 0,5$ cm, 1.3 für T1b: $>0,5$ und ≤ 1 cm und 1.4 für T1c: Tumorgroße < 2cm. Die Ziffer 2 stand für T2: Tumorgroße >2cm, 3 für T3 Tumorgroße >5cm und 4 für T4: Tumor jeder Größe mit Infiltration der Haut- oder Brustwand. Die zweite Spalte diente dazu, den Nodalbefall des primären Mammakarzinoms zu beschreiben. Auch dabei wurde das Stadium mit den Zahlen 0-4 eingetragen. 0 steht für N0: kein Lymphknotenbefall. Die Zahl 1 bedeutete N1: Befall der beweglichen axillären Lymphknoten des Levels I-II.

Die Zahl 2 war das Synonym für N2: ein Befall von axillären Lymphknoten des Levels I-II oder den Befall der Lymphknoten der A. mamma interna. Auch hier wurde nochmal unterteilt in 2.1 für N2a: ein Befall der axillären Lymphknoten (Level I-III) und 2.2 für N2b: ein Befall der ipsilateralen Lymphknoten der A. mammaria interna.

Hinter der Ziffer 3 stand N3: Metastasen in ≥ 10 supra- oder infraklavikulären Lymphknoten und gleichzeitiger Befall von axillären Lymphknoten und Mammaria interna Lymphknoten. Bei 3.1 wählte man zwischen den infraklavikulären Lymphknoten (Level III), bei 3.2 zwischen den axillären Lymphknoten und Lymphknoten entlang der A. mammaria interna und bei 3.3 zwischen den supraklavikulären Lymphknoten.

In der vierten Spalte konnte man den Tumor der Patient*innen dem UICC-Stadium zuordnen. Hier war es ebenfalls möglich, zwischen den Ziffern 0-4 zu wählen. 0 stand dabei für eine gesunde Patient*In, 1 für das UICC Stadium I. Dieses UICC Stadium I wurde nochmal in 1.1,

was für das UICC Stadium Ia stand, T1, N0, M0 und 1.2, welches das Stadium Ib vertrat, T0-T1, N1mic und M0 unterteilt. Die Zahl 2 war das Synonym für das UICC-Stadium, 2. 2.1 beschrieb dabei 2a: T0-T1, N1, M0 oder T2, N0, M0. 2.2 stand für 2b: T2, N1, M0 oder T3, N1-N2, M0. Die Zahl 3 beschrieb das UICC-Stadium 3 mit der Unterteilung in 3.1: IIIa: T0-T2, N2, M0 oder T3, N1-2, M0, 3.2: IIIb: T4, N0-2, M0 und 3.3 für IIIc jedes T, N3, M0. Die Zahl 4 repräsentierte das UICC Stadium IV: jedes T, jedes N, M1.

Spalte fünf befasste sich mit dem Östrogenrezeptorstatus. Durch ein Drop-down Menü konnte man dort zwischen der Ziffer 1 und 2 wählen. 1 bedeutete, dass der Östrogenrezeptorstatus positiv war, bei 2 war er negativ.

Die sechste Spalte beschrieb den Progesteronrezeptorstatus. Dort bestand ebenfalls die Möglichkeit, mit den Ziffern 1 (positiv) und 2 (negativ) den passenden Status der Tumorbilogie auszuwählen.

Die nächste Spalte repräsentierte den HER2/neu Status. Dabei war zwischen den Nummern 1 und 2 auszuwählen. Die Nummer 2 stand dabei für HER2/neu negativ und 1 für HER2/neu positiv.

Die nächsten drei Spalten beschäftigten sich mit der Einteilung des Karzinoms in Luminal A (ER/PR pos., HER2/neu neg.), Luminal HER2/neu positiv (ER/PR pos., HER2/neu pos.) und Tripple-negativen (ER/PR neg., HER2/neu neg.) Mammakarzinomen. Auch hier konnte man zwischen 1: ja und 2: nein auswählen.

In der nächsten Spalte wurde das Grading der Mammakarzinome der Patientin dokumentiert. Hier konnte man zwischen den Zahlen 1-3 wählen. 1 stand für G1: gut differenziert mit einem geringen Malignitätsgrad, 2 bedeutete G2: mäßig differenziert mit einem mäßigem Malignitätsgrad und 3 repräsentierte G3: schlecht differenziert mit einem hohen Malignitätsgrad. In der elften Spalte wurde der Ki67 Status der Patientinnen in % angegeben. Die nächsten sieben Spalten beschäftigten sich mit dem Stagingverfahren der Patient*innen. Die ersten drei Spalten davon behandelten das Staging-Verfahren nach der alten Leitlinie, das bedeutete Röntgen-Thorax, Leberesonografie und daraus resultierende Folgeuntersuchungen. Ob die Patient*innen eine solche Untersuchung hatten, konnte mit Hilfe eines Drop-Down Menüs mit 1: Ja und 2: Nein eingetragen werden. Die nächsten vier Spalten befassten sich mit den neuen Stagingmethoden. Dazu gehörten das CT-Abdomen, das Röntgen Thorax, die Skeletszintigrafie und ebenfalls darauf resultierende Folgeuntersuchungen. Auch dort beruhte die Auswahlmöglichkeit zwischen 1: ja und 2: nein.

3.1.2 Die Exceltabelle

UICC Stadium	Nodus	TNM-Stadium	Diagnosedatum	Alter	Nr
		Tumor			
0 - Gesund	0 - N0: keine Lymphknotenbefall	0 - Tis: Carcinoma in situ			
1 - I	1 - N1: Befall beweglicher axillärer LK des Levels I-II	1 - T1: Tumorgroße <2 cm			
11 - IA	1 - T1, N0, M0	1 - T1mi: Mikroinvasion ≤0,1 cm			
12 - IB	1 - T0-T1, N1mic, M0	1 - T1a: ≤0,5 cm			
21 - IIA		1 - T1b: >0,5 cm und ≤1 cm			
22 - IIB	2 - N2: Befall fixierter axillärer LK des Levels I-II oder LK der A. mamma interna	1 - T1c: Tumorgroße <2 cm			
31 - IIIA	2 - T0-T1, N1, M0 T2, N0, M0	2 - T2: Tumorgroße >2cm			
32 - IIIB	2 - T2, N1, M0 T3, N0, M0	3 - T3: Tumorgroße >5cm			
33 - IIIC		4 - T4: Tumor jeder Größe mit Infiltration der Haut oder Brustwand			
4 - IV	3 - N3: Befall supra- oder infraklavikulärer LK und axillärer LK UND Mammaria interna LK				
	3 - N3A: T0-T2, N2, M0 T3, N1-N2, M0				
	3 - 3 T4, N0-N2, M0				
	3 - Jedes T, N3, M0				
	4- Jedes T, jedes N, M1				

Staging alt	Ki67	Grading	Tripple negativ	Luminal Her2/neu-positiv	Luminal HER2/neu-negativ	Luminal 1	HER2/neu	PR	ER
R0-TH									
1 - ja		1 - G1: Gut differenziert, geringer Malignitätsgrad	1 - ja	1 - ja	1 - ja	1 - ja	0 - negativ	1 - positiv	1 - positiv
0 - nein		2 - G2: Mäßig differenziert, mäßiger Malignitätsgrad	0 - nein	0 - nein	0 - nein	0 - nein	1 - negativ	0 - negativ	0 - negativ
		3 - G3: Schlecht differenziert, hoher Malignitätsgrad					2 - unklar		
							21 - fisch amplifiziert		
				ER/PR neg	ER/PR pos	ER/PR pos	22 - Fisch nicht amplifiziert		
				HER 2 neg	HER 2 pos	HER 2 neg	3 - positiv		

erneuter Tumorbefall	Therapie - Radiatio	Therapie - AHT Endokrin	Therapie - Chemo	Folgeuntersuchungen	Skelettszintigrafie	CT-Thorax	Staging neu	Folgeuntersuchungen	
							CT-Abdomen		Lebersono
1 - ja	1 - ja	1 - ja	1 - ja	1 - CT	1 - ja	1 - ja	1 - ja		1 - ja
0 - nein	0 - nein	0 - nein	0 - nein	2 - MRT	0 - nein	0 - nein	0 - nein		0 - nein

3.2 Methoden

Um die Daten zu sammeln, wurde im St. Elisabeth Krankenhaus in Hohenlind bei Frau Dr. med. Schumacher angefragt. Das zertifizierte Brustzentrum und ist eines der größten Zentren dieser Art in Deutschland mit einer hohen Patientenfallzahl. Dort werden jährlich ca. 800 Neuerkrankte pro Jahr vorstellig. Aus der gesammelten Datenlage konnten Informationen ermittelt werden, die für die Beantwortung der Fragestellung der Arbeit benötigt wurden.

Zum einen wurde das Jahr 2012 untersucht, in dem die Patient*innen mittels konventionellen Staging Methoden behandelt wurden und das Jahr 2014, in dem eine Änderung der Leitlinie zu einem Staging mittels CT empfohlen wurde. In beiden Jahren wurden die Patient*innen ausgewählt, bei denen ein primäres Mammakarzinom als Erstdiagnose festgestellt wurde und bei denen zum Diagnosezeitpunkt keine Metastasen festgestellt werden konnten. Die ausgewählten Daten wurden 2021 erhoben. Im Jahr 2012 waren es 566 und 2014 waren es mit 556 fast genauso viele Patient*innen, deren Daten mit SPSS 27.0 ausgewertet wurden. Die untersuchten Patient*innenmerkmale wurden sowohl in absoluten Zahlen, als auch relativen Häufigkeiten angegeben. Entsprechend der erhobenen Daten wurden dann noch der Mittelwert, die Standardabweichung und Median bei Bedarf festgestellt. Um Zusammenhänge zwischen zwei qualitativen Variablen darzustellen, wurde der Fisher's exact test, ein exakter Signifikanztest auf Unabhängigkeit, benutzt. Um einen Vergleich der Überlebenszeit der beiden Jahrgänge aufzuzeichnen, wurden Kaplan-Meyer-Kurven erstellt. Um die Unterschiede in den Überlebenskurven und verschiedenen kategorischen Variablen zu detektieren, wurde dann der Chi-quadrat Test und der Log-rank Test benutzt. Die errechneten p-Werte waren alle zweiseitig und galten als statistisch relevant, wenn sie das Signifikanzniveau von 5% unterschritten.

4 Ergebnisse

4.1 Einteilung der Mammakarzinome der Patient*innen

Insgesamt wurden aus den Jahren 2012 und 2014 1123 (100%) Patient*innendaten erhoben. Demnach hat sich ein Untersuchungszeitraum der Patient*innen von 2012-2021 bzw. 2014-2021 ergeben. 566 stammten dabei aus dem Jahr 2012, also 50,4% von der oben beschriebenen Gesamtzahl (vgl. Abbildung 3). Der dabei errechnete Mittelwert des Alters lag dabei bei 60,6 Jahren.

2014 waren es 556 Patient*innen, deren Daten erhoben wurden. Das entsprach 49,5% der Gesamtzahl von 1123 Patient*innen. Der Altersmittelwert lag 2014 bei 58,13 Jahren.

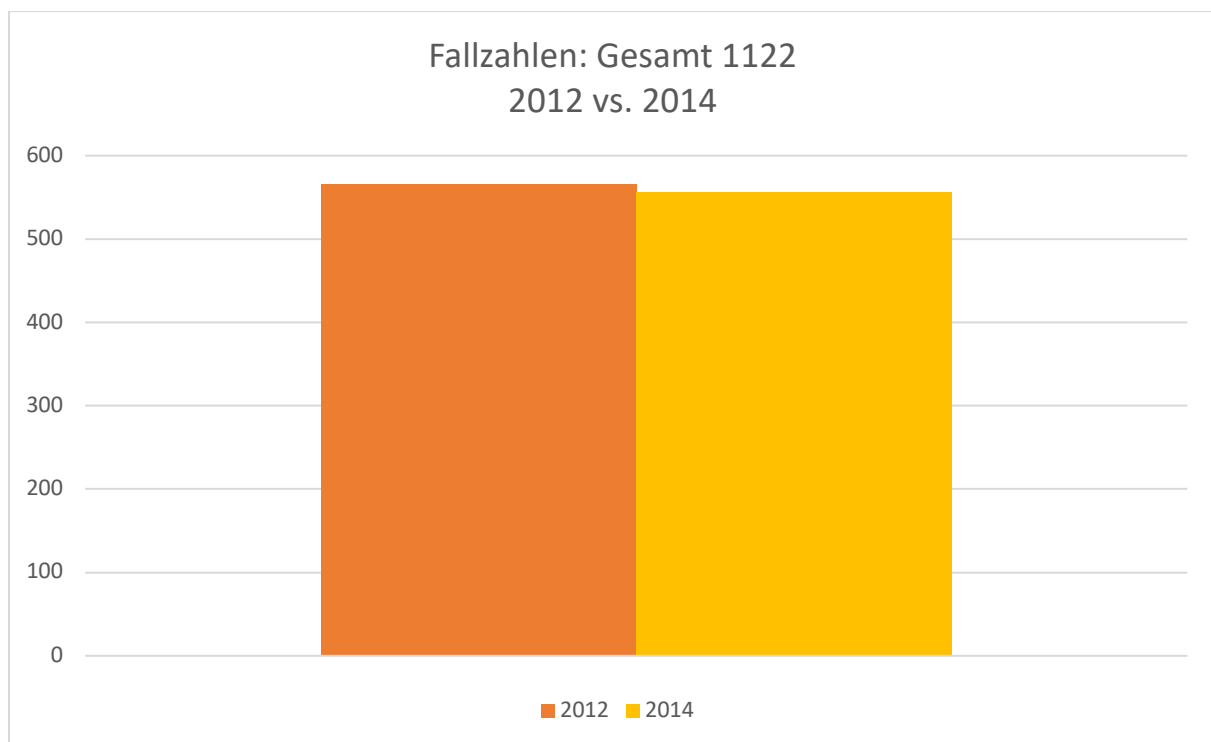


Abbildung 3: Verteilung der Fallzahlen von 2012 und 2014

Danach wurden in den beiden Jahren verschiedene Variablen ausgewählt, berechnet und miteinander verglichen.

4.1.1 T (Tumor) und N (Nodus) Status der Patient*innen

Zunächst wurde der T- und der N-Status der Mammakarzinome der Patient*innen erhoben. Der M-Status (Metastasenstatus) wurde nicht als relevant erachtet, da nur Patient*innen ausgewählt wurden, die bei der Primärdiagnose Mammakarzinom keine Metastasen aufgewiesen hatten.

2012 wiesen von den 566 Patient*innen 340 (60,1%) einen T1-Status auf. 185 (32,7%) waren in die Gruppierung T2 einzustufen. In die Gruppe T3 waren 30 (5,3%) Patient*innen einzusortieren und in T4 fanden sich 2012 11 Patient*innen (1,9%). In Bezug auf den Nodalstatus der Patient*innen war es im Jahr 2012 so, dass bei 422 (74,6%) der Patient*innen kein positiver Nodalbefall vorhanden war. 85 (15%) waren der Gruppe N1 zuzuordnen. 38 (6,7%) waren in die Gruppe 2 und 21 (3,7%) Patient*innen in N3 einzusortieren.

Im Jahr 2014 gehörten 369 (66,3%) in das Tumorstadium T1. 165 (29,7%) waren in der Gruppe T2 zu finden. 12 (2,1%) waren in die Gruppe 3 und 10 (1,7%) in die Gruppe 4 einzusortieren. Der Nodalstatus der Patient*innen 2014 verteilte sich wie folgt: 408 (73,4%) wiesen keinen Befall der Lymphknoten auf und konnten der Gruppe N0 zugeordnet werden. In der Gruppe N1 fand man 104 (18,7%) und in N2 waren es 27 (4,8%) Patient*innen. 17 (3,1%) Patient*innen waren in die Gruppe N3 einzusortieren.

Abbildung 4 zeigt den Vergleich der Tumor- und Nodalklassifikationen von 2012 und 2014 im Vergleich.

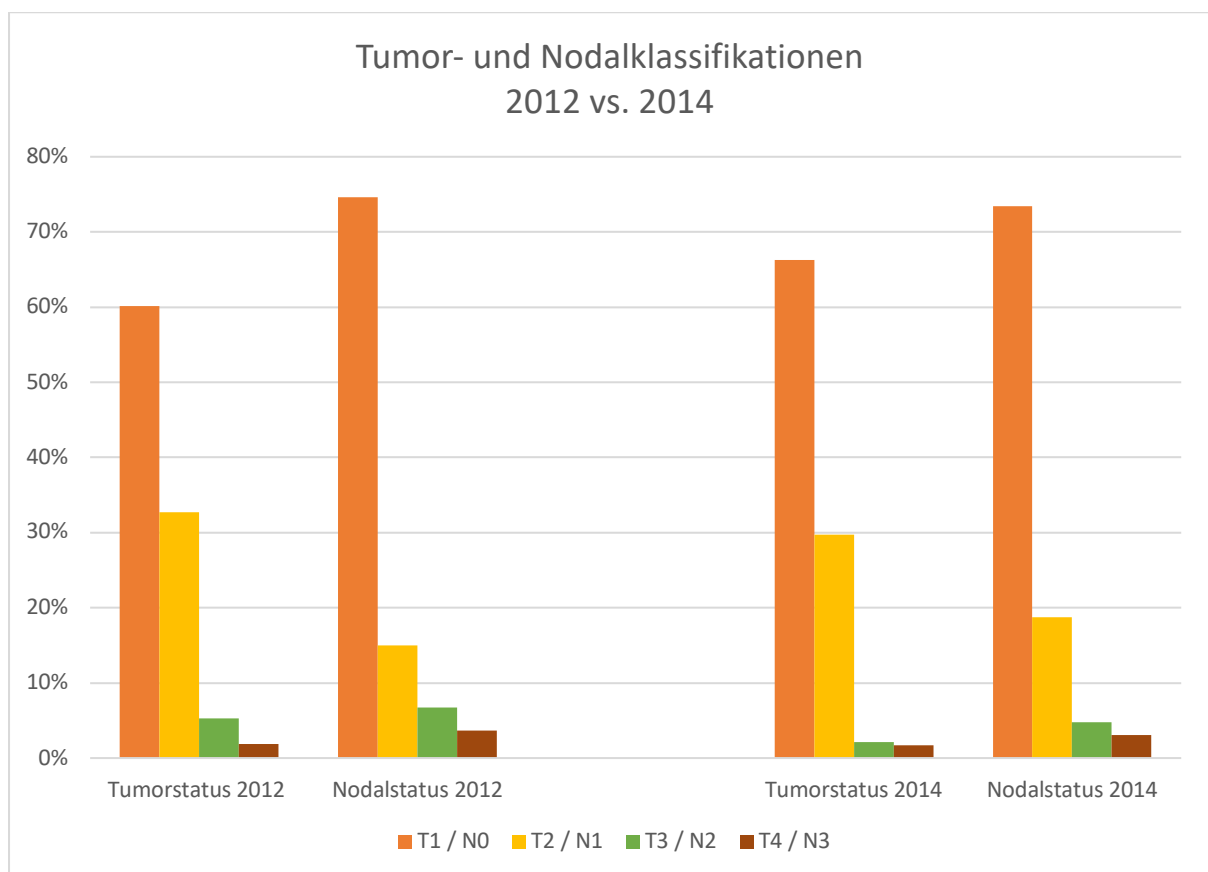


Abbildung 4: Tumor und Nodalklassifikationen von 2012 und 2014

4.1.2 UICC Stadium und Grading

Anschließend wurden die Daten der erhobenen Patient*innen in das UICC Stadium eingeteilt, nach der sich unter anderem die Therapieempfehlung richtete. Das Grading beschrieb den dazugehörigen Malignitätsgrad der Mammakarzinome.

2012 waren 9 (1,5%) Patient*innen bei der Erstdiagnose Mammakarzinom der Gruppe 0 mit DCIS zuzuordnen. In dem UICC Stadium I fand man 279 (49,3%) der Patient*innen. In das Stadium 2 waren 205 (36,2%) einzusortieren. Dieses Stadium konnte dabei nochmals in 2.1 mit 150 (26,5%) und 2.2 mit 55 (9,7%) Patient*innen unterteilt werden. Zum Stadium drei gehörten insgesamt 66 (11,7%) Patient*innen, davon 48 (8,5%) in 3.1, 0 in 3.2 und 18 (3,2%) in die Gruppe 3.3. In Stadium 4 war nur eine (0,2%) Patient*in vorzufinden. 6 (1,1%) Patient*innendaten konnten in diesem Jahrgang keinem UICC Stadium zugeordnet werden und fielen deshalb aus der Gesamtwertung heraus. Die Grading-Einteilung erfolgte 2012 wie folgt: 94 (16,6%) der Patient*innen konnten einem G1-Grading zugeordnet werden, 327 (57,8%) einem G2- und 144 (25,4%) waren mit einer Einteilung in einem G3-Grading vertreten. Bei dieser Einteilung konnte eine (0,2%) Patient*in nicht eingeteilt werden und fiel somit aus der Wertung.

2014 wurden zehn (1,8%) Patient*innen der Gruppe 0 DCIS zuzuordnen. 286 (51,4%) Patient*innen waren in der Gruppe I zu finden. In der Gruppe II waren es 216 (38,8%) Patient*innen, die in die Untergruppen 2.1 mit 159 (28,6%) und 2.2 mit 57 (10,2%) unterteilt werden konnten. In der Gruppe 3 fand man insgesamt 41 (7,4%) Patient*innen, die sich auch in 3.1 mit 21 (3,7%), 3.2 mit zwei (0,4%) und 3.3 mit 18 (3,2%) Patient*innen unterteilen ließen. Eine Patient*in konnte in diesem Jahrgang nicht eingeteilt werden und entfiel aus der Gesamtwertung.

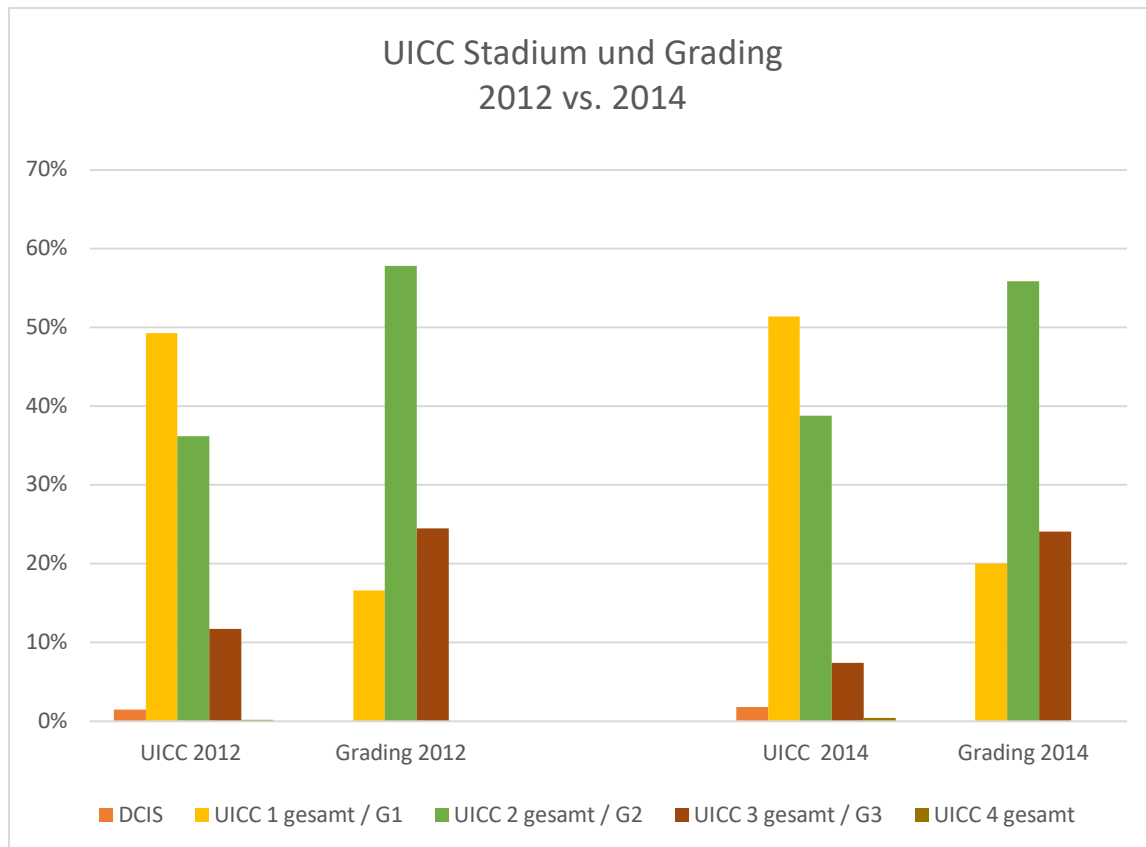


Abbildung 5: UICC Stadien und Grading von 2012 und 2014

Das Grading verteilte sich im Jahr 2014 wie folgt: In der Gruppe G1 fand man 111 (20%) der Patient*innen. 311 (55,9%) der Patient*innen waren in die Gruppe G2 und 134 (24,1%) in die Gruppe G3 einzuteilen (siehe Abbildung 5). In diesem Jahrgang konnten alle Patient*innen in die Kategorien unterteilt werden und keiner wurde der Gesamtwertung entzogen.

4.1.3 Tumorbilogie

Die Tumorbilogie ER-, PR- und HER2/neu-Status fand man in unterschiedlicher Verteilung in den Jahrgängen 2012 und 2014 vor. Die graphische Darstellung der Ergebnisse dazu ist der Abbildung 6 zu entnehmen. Die Ergebnisse verteilten sich wie folgt:

2012 wurde bei 495 (87,5%) Patient*innen ein ER-positives Mammakarzinom nachgewiesen. Eine (0,2%) Patient*in entfiel aus der Wertung. 407 (73,9%) der Mammakarzinome wiesen in der Pathologie einen Progesteronrezeptor-positiven Status auf. Zwei (0,4%) konnten dabei nicht gewertet werden. HER2/neu-positive Mammakarzinome waren mit 103 (18,2%) vertreten, so dass 457 (80,7%) einen negativen HER2/neu-Rezeptorstatus aufwiesen. Sechs (1,1%) Patient*innen entfielen dabei aus der Wertung. Der KI-67 als Proliferationsindex sprach für ein schnelles Tumorwachstum. 2012 lag der Mittelwert bei 16,66%.

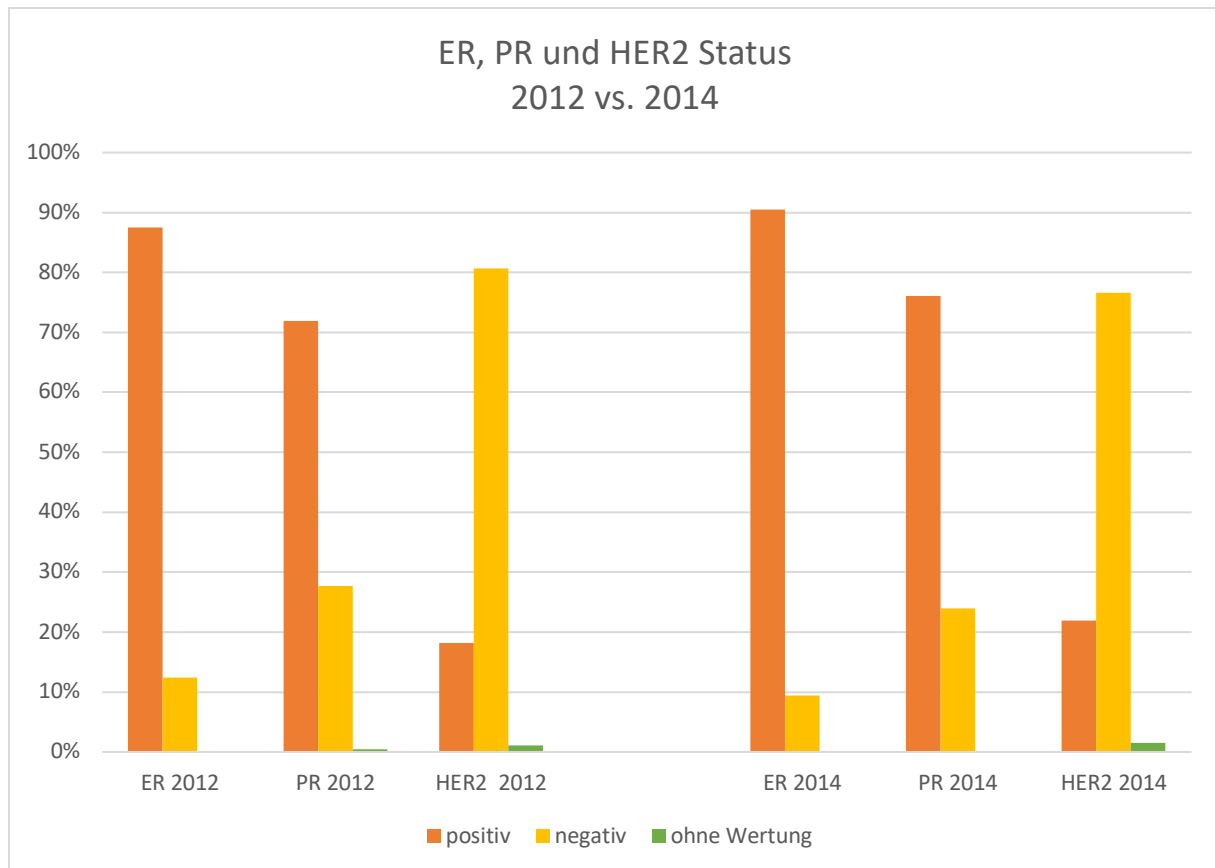


Abbildung 6: Östrogen-, Progesteron- und HER2/neu-Status der Tumore 2012 und 2014

In Vergleich dazu fand man 503 (90,5%) östrogenrezeptorpositive Mammakarzinome im Jahr 2014. Eine (0,2%) Patient*in konnte dabei nicht gewertet werden. Progesteronrezeptorpositiv waren 2014 in den ausgewerteten Daten 423 (76,1%) der Patient*innen und einen positiven HER2/neu-Status hatten 122 (21,9%) der Patient*innen vorzuweisen. Acht (1,4%) Patient*innen entfielen dabei aus der Wertung. Der KI67-Wert als Proliferationswert der Patient*innen wurde 2014 mit einem Mittelwert von 20,66% berechnet.

4.1.4 Einteilung in Luminal A/ Luminal B Triple negative 2012 vs 2014

Als nächstes wurden die Daten ausgewertet, um die Patient*innen bzw. deren Mammakarzinome in Luminal A, progesteronrezeptor- und östrogenrezeptorpositiv und HER2/neu-negativ eingeteilt werden konnten oder in Luminal B, progesteron-, östrogen- und HER2/neu-Rezeptor-positiv eingestuft wurden (vgl. Abbildung 7). Die dritte Möglichkeit war Triple-negativ: bei der Kategorie war sowohl der Östrogen- und Progesteronrezeptor als auch der HER2/neu-Rezeptor negativ.

Im Jahr 2012 konnten 333 (58,8%) der Mammakarzinome in die Kategorie Luminal A eingeteilt werden. 17 (3%) der erhobenen Patient*innendaten konnte man in die Gruppe Luminal B einsortieren und 46 (8,1%) Patient*innen hatten ein triple-negatives Mammakarzinom.

2014 waren 336 (60,4%) der Patient*innen positiv für die Gruppe Luminal A. In die Gruppe Luminal B konnte man zehn (1,8%) der Karzinome gruppieren und es gab 35 (6,2%) triple-negative Mammakarzinome.

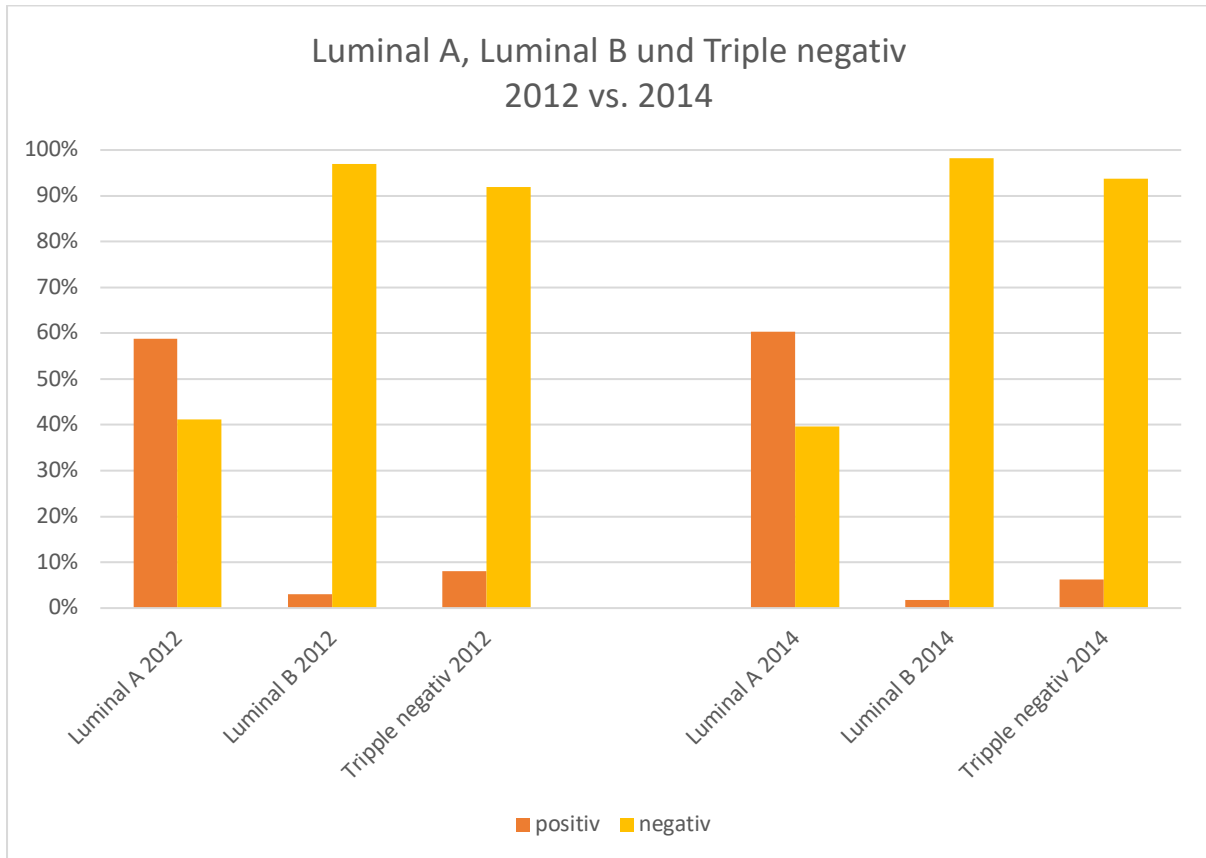


Abbildung 7: Einteilung der Tumore in Luminal A, Luminal B und Tripple-negative Mammakarzinome 2012 vs. 2014

4.2 Darstellung der Daten mit dem konventionellen Staging

4.2.1 Röntgen-Thorax, Sonografie Abdomen und Skelettszintigrafie 2012

Im Jahr 2012 erhielten von den 566 untersuchten Patient*innen 491 (86,75%) ein Röntgen-Thorax. Eine Leber-sonografie wurde insgesamt bei 503 (88,9%) Patient*innen durchgeführt. Eine Skelettszintigrafie bekamen 530 (93,6%) Patient*innen. Als nächstes wurde untersucht, wie viele Patient*innen nach den Empfehlungen der alten Leitlinie behandelt worden waren und sowohl ein Röntgen als auch eine Sonografie des Abdomens erhalten hatten. Dabei ergab sich eine Fallzahl von 482 (85,2%). Alle drei Untersuchungen (Röntgen-Thorax, Sonografie des Abdomens und Skelettszintigrafie) wurden bei 474 (83,7%) Patient*innen durchgeführt. Insgesamt erhielten nur 92 Patient*innen (16,3%) keine der oben aufgeführten Untersuchungen.

4.2.2 Röntgen-Thorax, Sonografie-Abdomen und Skelettszintigrafie 2014

Im Vergleich dazu erhielten im Jahr 2014 nur 136 (24,5%) Patient*innen ein Röntgen-Thorax. Eine Lebersonoografie wurde bei 174 (31,3%) der Patient*innen durchgeführt und eine Skelettszintigrafie bekamen 335 (60,3%). Sowohl eine Sonografie als auch ein Röntgen-Thorax erhielten in diesem Jahr 135 (24,3%) Patient*innen und alle drei Untersuchungen bekamen 128 (23%) der Patient*innen.

2014 wurden bei 428 (77%) Patient*innen keine der drei konventionellen Untersuchungen durchgeführt.

Die Abbildung 8 zeigt den Vergleich der Jahre 2012 und 2014 bei der Durchführung mit dem konventionellen Staging.

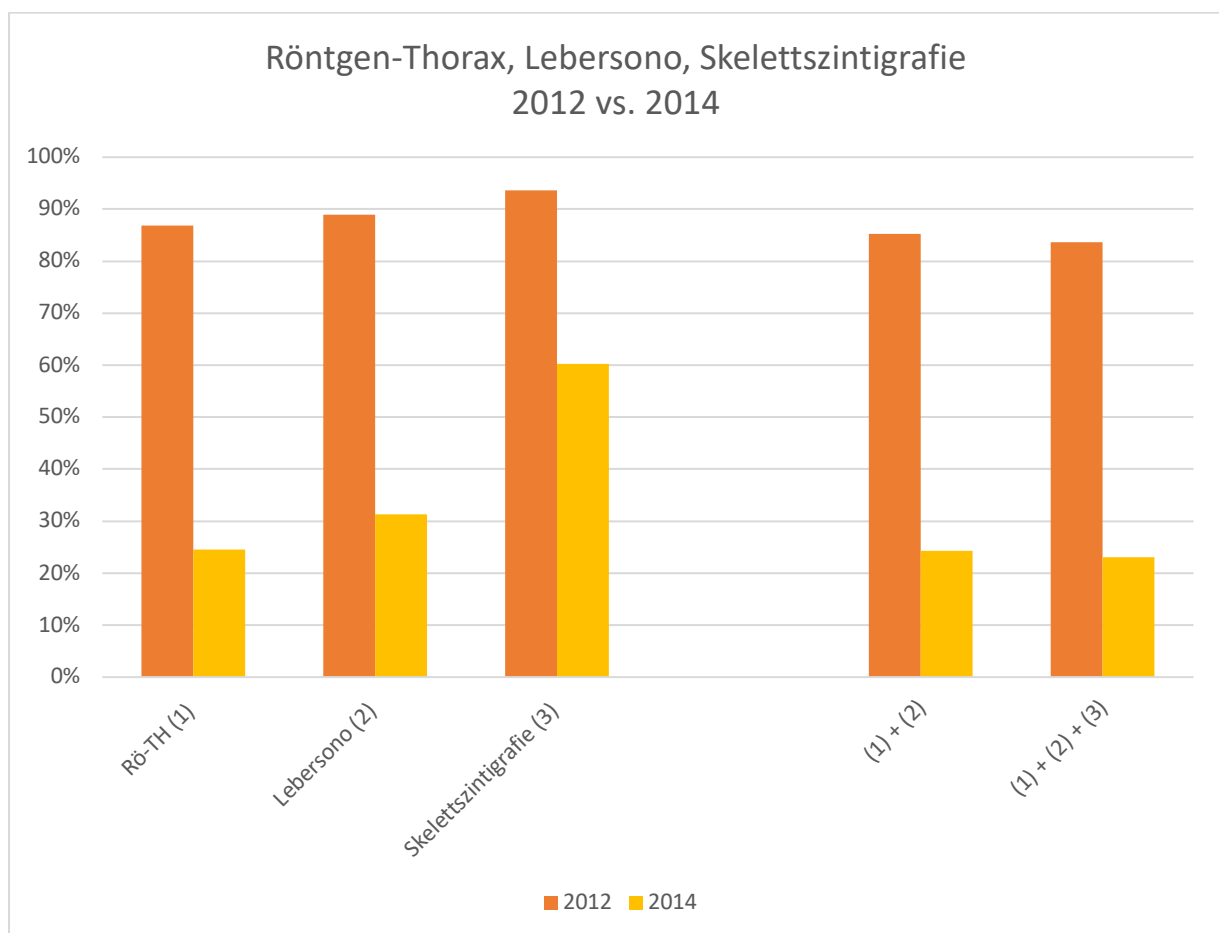


Abbildung 8: Konventionelles Staging nach alter Leitlinie in 2012 vs. 2014

4.2.3 Folgeuntersuchungen, nach Röntgen-Thorax und Sonografie 2012 im Vergleich zu 2014

Als Nächstes wurde verglichen, ob bei Patient*innen, die sowohl ein Röntgen-Thorax als auch eine Sonografie des Abdomens erhalten hatten, danach eine Folgeuntersuchung in Form eines CTs oder MRTs durchgeführt wurde. 2012 erhielten 99 (17,5%) Patient*innen nach den zwei vorher durchgeführten Untersuchungen noch eine weitere Untersuchung. 61 (10,8%) davon bekamen ein CT und 38 (6,7%) Personen ein MRT. 2014 erhielten 22 (3,9%) Patient*innen als Folgeuntersuchung ein CT, die vorher mit dem konventionellen Staging untersucht worden waren (vgl. Abbildung 9)

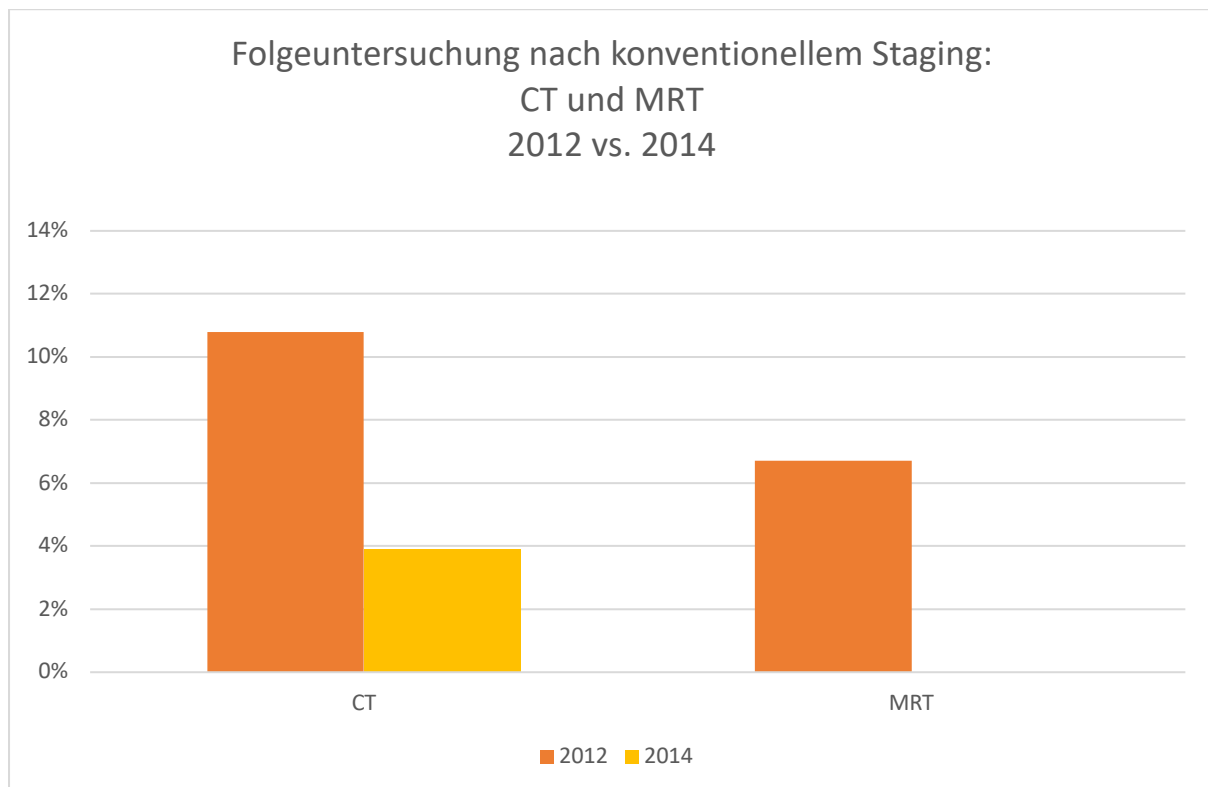


Abbildung 9: Folgeuntersuchungen nach konventionellem Staging 2012 im Vergleich zu 2014

4.3 Ergebnisse, wenn mittels einer CT Untersuchung gestaged wurde

2014 wurde die Leitlinie in Bezug auf die Staging-Empfehlungen bei Mammakarzinom verändert. So sollte weiterhin individueller gestaged werden, allerdings wurde jetzt ein CT anstelle von Röntgen-Thorax und Sonografie des Abdomen empfohlen. Die Möglichkeit der CT-Untersuchung spaltete sich dann noch zusätzlich in ein CT-Abdomen und ein CT-Thorax auf.

4.3.1 CT-Untersuchungen in 2012 im Vergleich zu 2014

Im Jahr 2012 erhielten nur 93 (16,4%) der Patient*innen ein CT-Abdomen und 104 Patient*innen (18,4%) eine CT-Thorax Untersuchung. 81 (14,3%) der Patient*innen erhielten beide Untersuchungen.

2014 erhielten dagegen schon 242 (43,5%) der eingeschlossenen Patient*innen ein CT-Abdomen und 249 (44,8%) Patient*innen eine CT-Thorax Untersuchung. Von den oben genannten Patient*innen erhielten 233 (41,9%) Patient*innen sowohl ein CT des Thorax als auch ein CT-Abdomen. Die Abbildung 10 gibt eine graphische Übersicht über die Staginguntersuchungen nach den neuen Leitlinien von 2012 im Vergleich zu 2014.

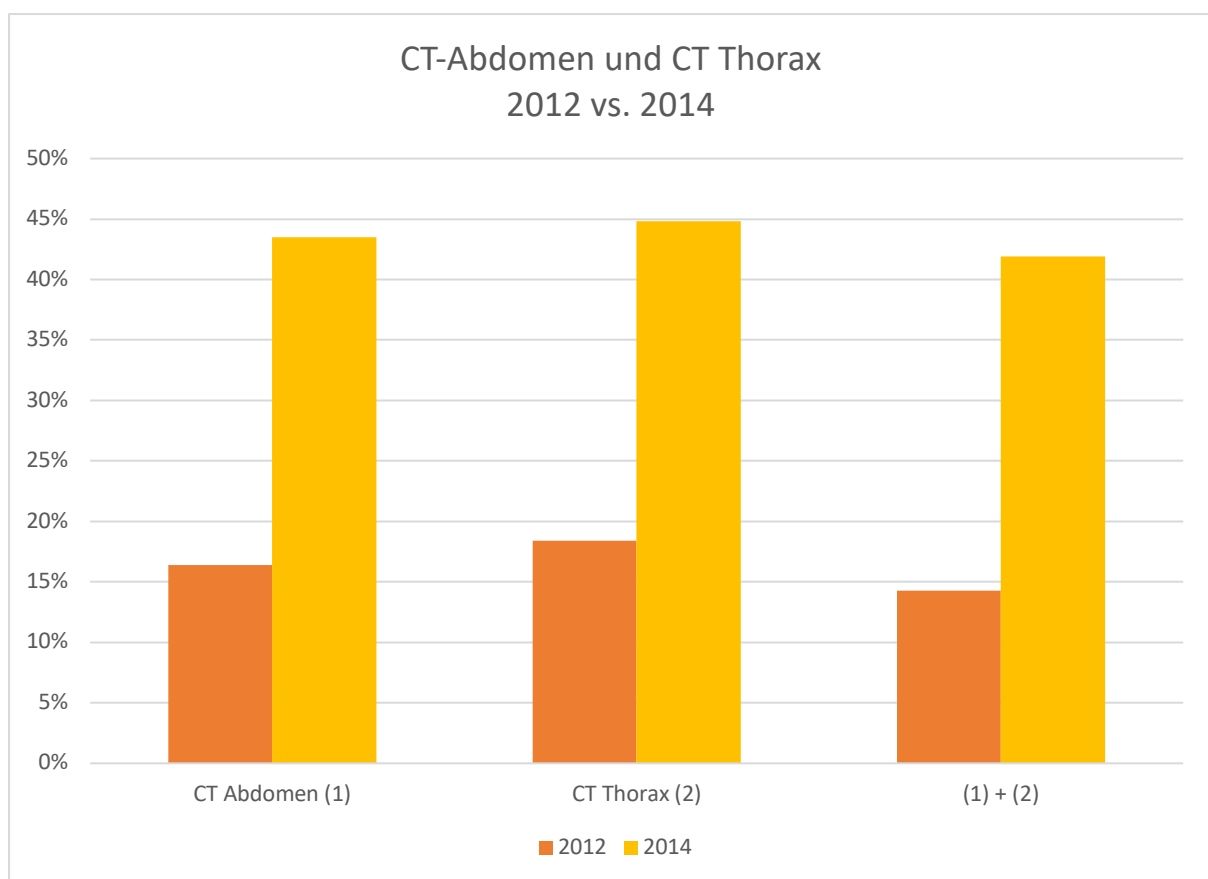


Abbildung 10: Staginguntersuchungen nach neuen Leitlinienempfehlungen 2012 im Vergleich zu 2014

4.3.2 Bildgebende Folgeuntersuchung nach CT-Thorax und CT-Abdomen

Nach der neuen Stagingmethode fanden danach weniger Nachuntersuchungen in Form eines CTs oder MRTs statt. Nur 2012 wurden zusätzlich noch zwei MRTs nach der Durchführung einer Computertomografie des Abdomens und des Thorax veranlasst.

4.3.3 Staginguntersuchungen 2012 und 2014 im Gesamtvergleich

Im Jahr 2012 erhielten 511 (90%) der Patient*innen ein Ganzkörperstaging und 2014 erhielten 315 der 556 Patient*innen das Ganzkörperstaging, was 57% der Fallzahlen entspricht. 2012 erhielten 482 (94%) noch ein konventionelles Staging und nur 29 (6%) bekamen eine CT-Untersuchung. Im Vergleich dazu erhielten 2014 insgesamt 135 (43%) der Patient*innen ein konventionelles Staging mit Röntgen-Thorax und einer Sonographie des Abdomens und 180 (57%) der Patient*innen erhielten das Staging nach den neuen Leitlinienempfehlungen mittels CT. Der Gesamtvergleich der Jahre bei den Staginguntersuchungen ist in Abbildung 11 dargestellt.

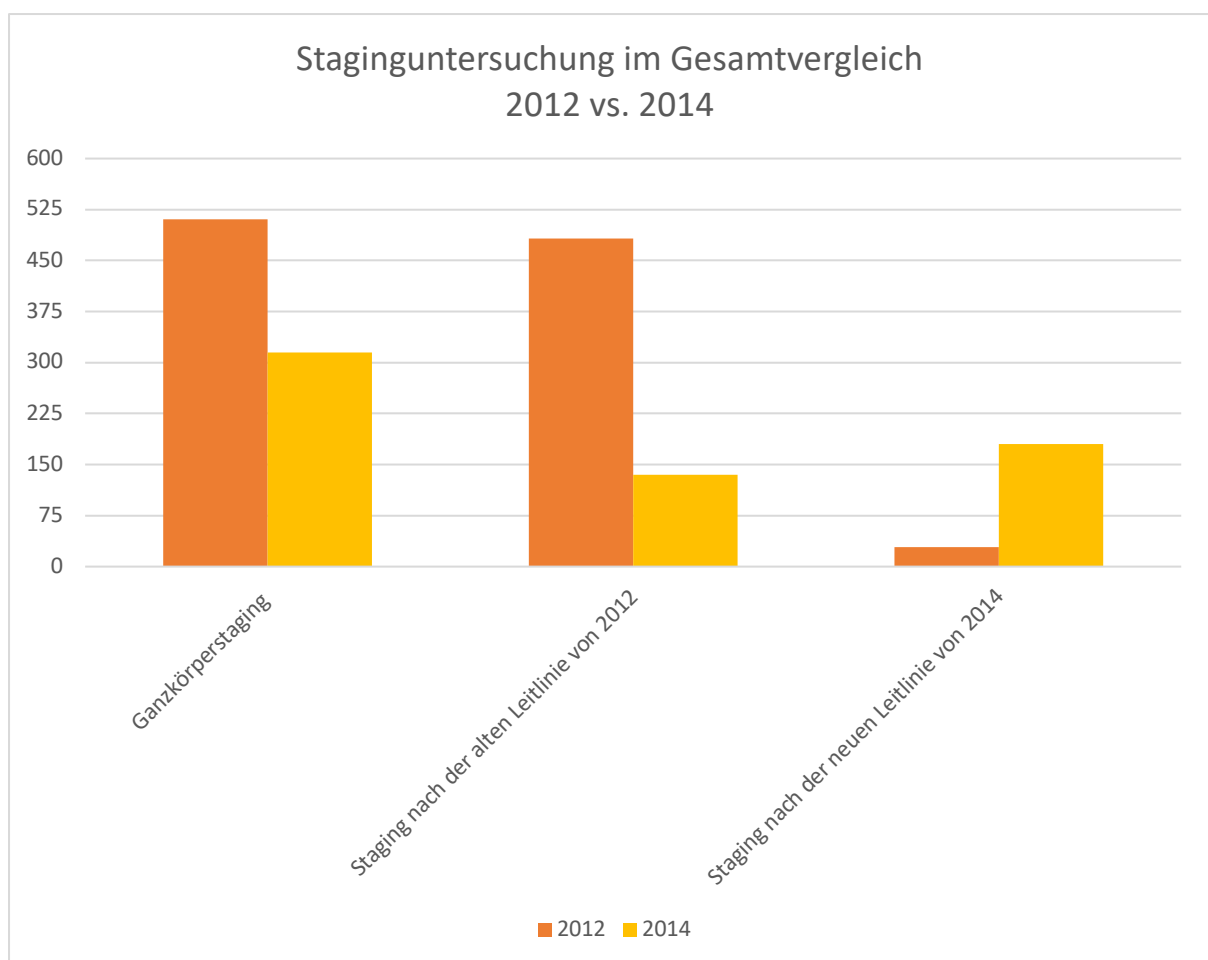


Abbildung 11: Staginguntersuchungen im Gesamtvergleich

4.4 Therapien, die die Patient*innen nach ihrer Diagnose erhielten

Danach wurden die Patient*innendaten auf die durchgeführten Therapiemöglichkeiten untersucht und in die Kategorien für eine Chemotherapie, eine Bestrahlungstherapie und eine antihormonelle Therapie eingeteilt. Danach wurden die Daten für 2012 und 2014 berechnet und miteinander verglichen (siehe Abbildung 12).

Im Jahr 2012 erhielten 229 (40,5%) der Patient*innen eine Chemotherapie. 404 (71,4%) der 566 Patient*innen bekamen eine Bestrahlungstherapie und bei 454 (80,2%) Patient*innen wurde eine antihormonelle Therapie durchgeführt.

2014 bekamen 195 (35,1%) der Patient*innen eine Chemotherapie, 405 (72,8%) der 556 Patient*innen erhielten eine Bestrahlungstherapie und 479 (86,2%) wurden mit einer antihormonellen Therapie behandelt.

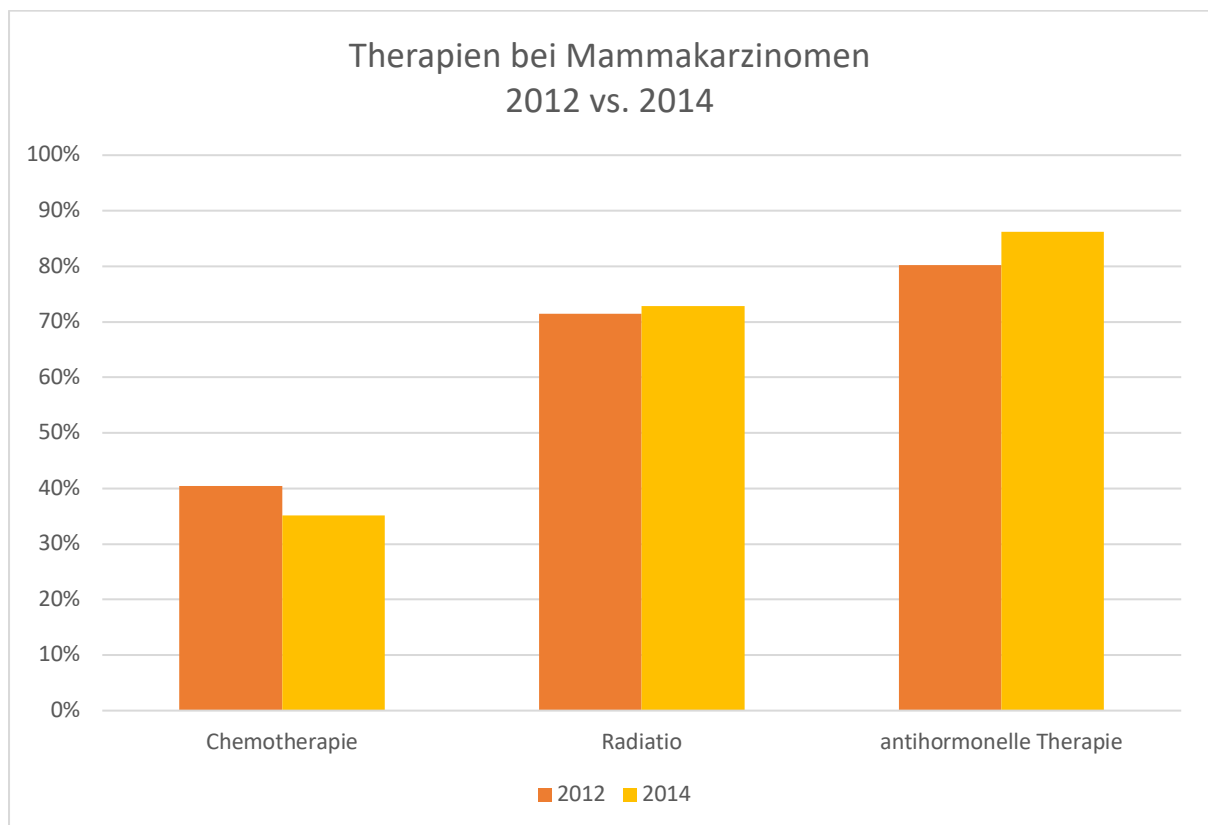


Abbildung 12: Therapien der Mammakarzinome 2012 vs. 2014

4.5 Lokalrezidiv und Metastasierungsrate 2012 und 2014

Der letzte Teil der Auswertung beschäftigte sich mit der Rezidiv- und Metastasierungsrate der Patient*innen. Es wurde zum einen geguckt, bei wie vielen Patient*innen ein lokales Rezidiv in dem Kontrollzeitraum auftrat. Zum anderen wurde überprüft, ob bei den Patient*innen

Metastasen auftraten und detektiert wurden und wenn ja, ob diese in der Leber, Lunge, den Knochen oder an sonstigen Orten festgestellt werden konnten (siehe Abbildung 13).

Im Jahr 2012 entwickelte sich bei 13 (2,3%) der 566 Patient*innen ein lokales Rezidiv. Insgesamt trat bei 38 (6,7%) der Patient*innen eine Metastasierung auf. Von diesen Patient*innen hatten 20 (3,5%) Metastasen in der Leber, 16 (2,8%) hatten Metastasen in der Lunge und bei 22 (3,9%) waren Knochenmetastasen in der Bildgebung zu sehen. Bei 24 (4,2%) der Patient*innen waren Metastasen auch noch an anderen Orten zu finden. Bei diesem Jahrgang entfielen 10 (1,8%) der Patient*innen aus der Wertung.

Im Vergleich dazu wurde im Jahr 2014 bei 17 (3,1%) der Patient*innen ein Lokalrezidiv festgestellt. Bei 36 der 566 untersuchten Patient*innen wurden im späteren Krankheitsverlauf Metastasen gefunden. Davon wurden bei 13 (2,3%) der Patient*innen Metastasen in der Leber, bei 15 (2,7%) Metastasen in der Lunge, bei 19 (3,4%) ossäre Metastasen und bei 14 (2,5%) Metastasen auch an anderen Orten festgestellt.

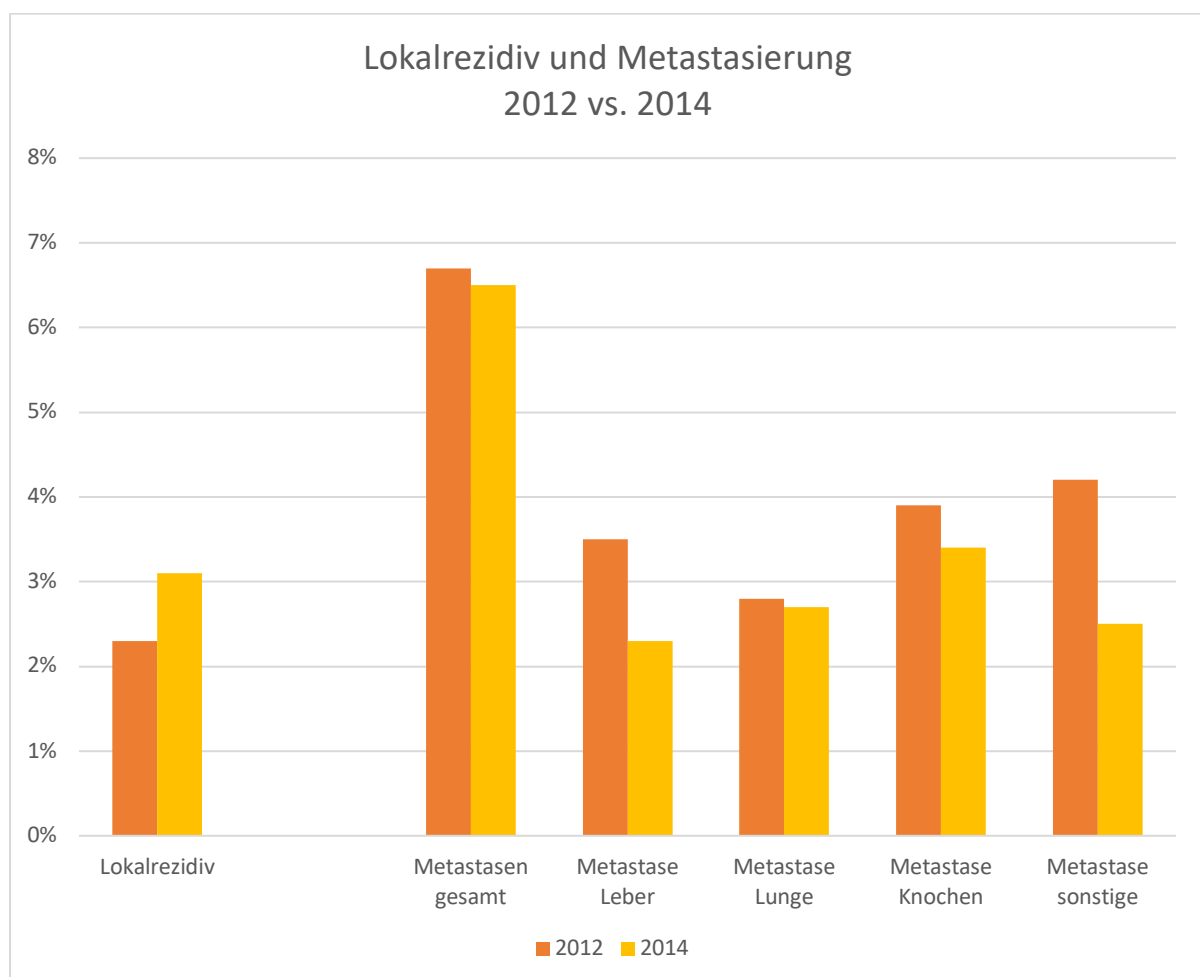


Abbildung 13: Lokalrezidiv und Metastasierung 2012 vs. 2014

4.6 Sterberate 2012 zu 2014 im Vergleich

Zum Schluss wurde die Sterberate der Patient*innen, die innerhalb des Kontrollzeitraums verstorben waren, von dem Diagnosezeitpunkt 2012 und 2014 untersucht und anschließend miteinander verglichen (siehe Abbildung 14). 2012 verstarben 27 (4,8%) der 566 Patient*innen innerhalb des durchgeführten Kontrollzeitraums. 2014 verstarben ebenfalls 27 (4,9%) der 556 Patient*innen.

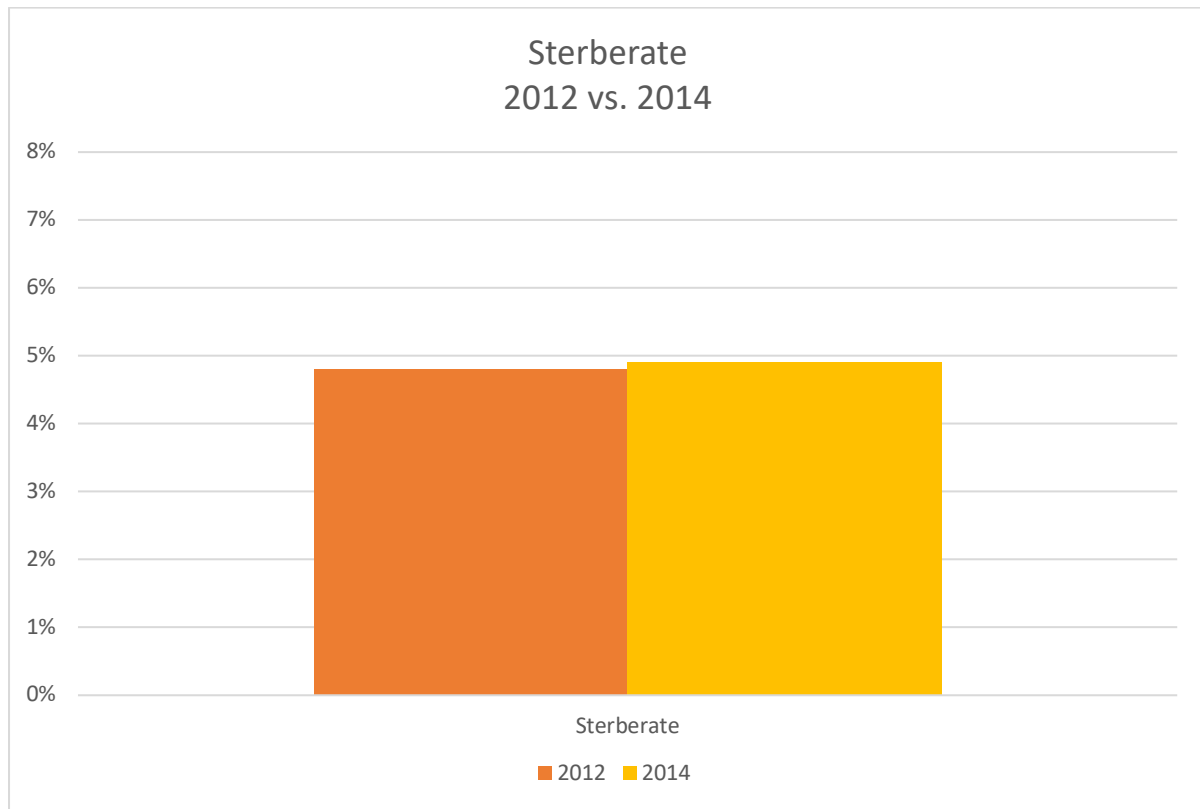


Abbildung 14: Sterberate 2012 vs. 2014

4.7 Kaplan Meyer Kurven

Im nächsten Teil der Auswertung der Statistik wurden Kaplan-Meyer-Kurven von den erhobenen Daten erstellt, um Überlebensraten und Überlebensfunktionen der Jahrgänge 2012 und 2014 darzustellen und miteinander vergleichen zu können (vgl. Abbildung 15: Überlebensfunktion der Patient*innen 2012 vs. 2014).

Zuerst wurden die Überlebensraten der Jahrgänge miteinander verglichen. Aus dem Jahrgang 2012 wurden dafür 552 Patient*innendaten genutzt und aus 2014 wurden für die Erhebung 555 Patient*innendaten herangezogen. Das ergab eine Gesamtzahl von 1107 auszuwertenden Datenpunkten. Wie bereits beschrieben gab es sowohl 2012 als auch 2014 jeweils 27 Sterbefälle in jedem Jahrgang, addiert also 54 Fälle, die während des

Kontrollzeitraums auftraten. Zunächst wurden die Mittelwerte der einzelnen Jahrgänge geschätzt. Im Jahr 2012 ergab sich ein Mittelwert von 106,2 Monaten, der den durchschnittlichen Überlebenszeitraum beschrieb. Das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall wurde mit einer Untergrenze von 103,7 und einer Obergrenze von 108,7 festgelegt. 2014 konnte ein Mittelwert von 138,6 Monaten für den durchschnittlichen Überlebenszeitraum der Patient*innen ermittelt werden. Die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls betrug hier 135,6 und die Untergrenze 142,2 Monate. Im Gesamtvergleich der beiden Kurven wurde beim Log-Rank-Test ein Chi-Quadrat Wert von 0,197 ermittelt und ein p-Wert von 0,675. Es ergab sich damit kein signifikanter Unterschied zwischen der Kurve a (2012) und der Kurve b (2014). Basierend auf der Datenmenge wurde damit die Nullhypothese, dass beide Kurven der Gleichverteilung folgen, nicht abgelehnt.

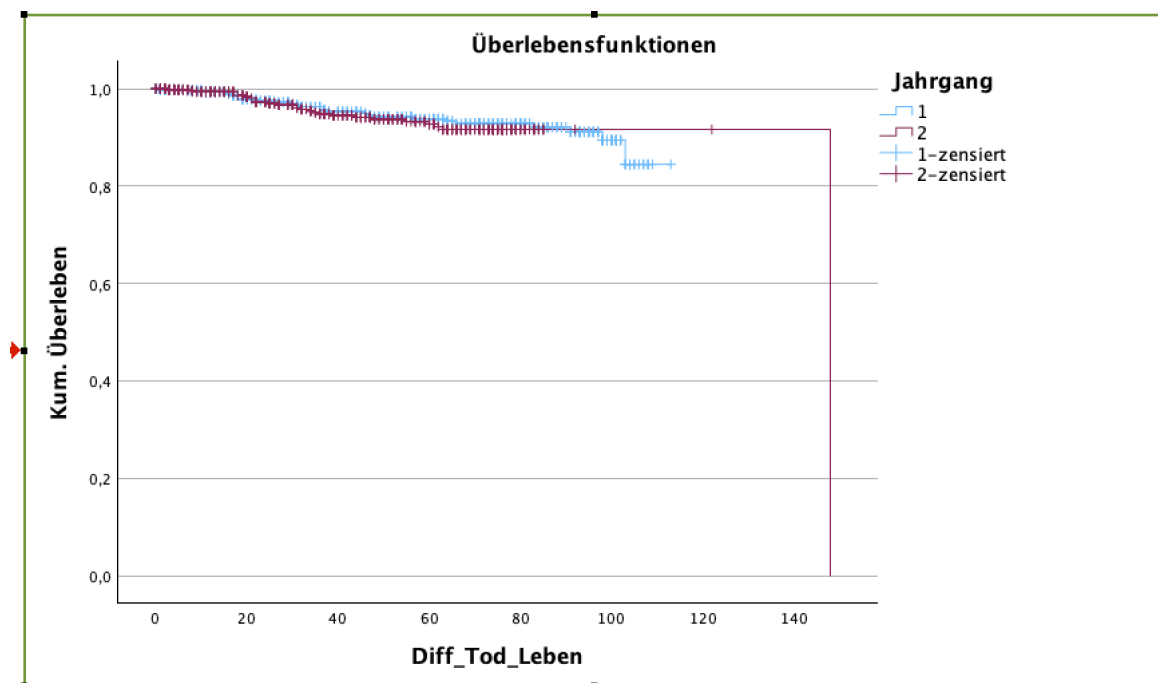


Abbildung 15: Überlebensfunktion der Patient*innen 2012 vs. 2014

Im nächsten Schritt wurde eine Kaplan-Meier-Kurve bezüglich des metastasenfreien Überlebenszeitraums erstellt (vgl. Abbildung 16: Metastasenfreies Überleben der Patient*innen 2012 vs. 2014). Von den erhobenen Daten konnten im Jahrgang 2012 insgesamt 546 Daten von Patient*innen für die Berechnung herangezogen werden. Dort gab es insgesamt 36 Fälle von Patient*innen, bei denen sich im untersuchten Zeitraum Metastasen gebildet hatten und diese gefunden wurden. Bei 510 der Patient*innen aus diesem Jahrgang wurden demnach keine Metastasen gefunden.

Im Jahrgang 2014 konnten 547 Patient*innen für die Berechnung der Kaplan-Meier-Kurve genutzt werden. In diesem Jahr gab es 35 Fälle von Patient*innen, bei denen Metastasen im

untersuchten Zeitraum auftraten. Bei 512 der Patient*innen wurden keine Metastasen detektiert. Insgesamt ergab sich eine Fallzahl aus den beiden Jahrgängen von 1093 Patient*innen und 71 Fällen, bei denen Metastasen im untersuchten Zeitraum gefunden wurden.

Bei der Schätzung der Mittelwerte ergaben sich damit folgende Werte: 2012 wurde ein Mittelwert für das metastasefreie Überleben von 103,6 Monaten errechnet. Die Untergrenze im 95%-Konfidenzintervall lag in diesem Jahrgang bei 100,6 und die Obergrenze bei 106,5 Monaten. 2014 wurde ein Mittelwert für das metastasenfreie Überleben von 108,88 Monaten errechnet. Die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls betrug hier 103,1 und die Obergrenze lag bei 114,65 Monaten. Im Gesamtvergleich der beiden Jahrgänge ergab sich beim Log-Rank-Test somit ein Chi-Quadrat Wert von 0,967 und ein ermittelter p-Wert von 0,325. Auch bei diesem Vergleich der beiden Jahrgänge und der errechneten Kaplan-Meier-Kurven ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Jahrgängen und somit wurde auch hier bei dem Vergleich des metastasenfreien Überlebens zwischen den Jahrgängen die Nullhypothese nicht abgelehnt.

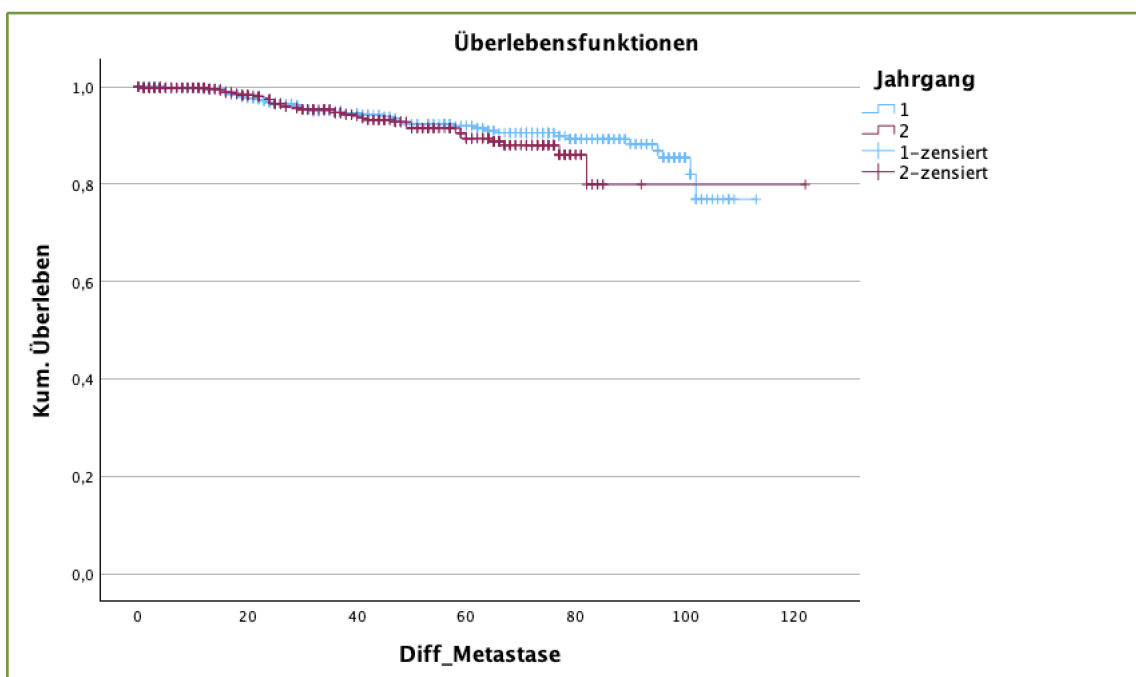


Abbildung 16: Metastasenfreies Überleben der Patient*innen 2012 vs. 2014

5 Diskussion

5.1 Empfohlenes Staging in den Leitlinien

Wie im oberen Abschnitt bereits beschrieben, veränderten sich die Leitlinienempfehlungen bezüglich des Stagings bei dem primären Mammakarzinom zwischen den untersuchten Jahrgängen 2012 im Vergleich zu 2014 stark.

2012 sollte bei einem histologisch gesicherten und lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom eine Abklärung bzw. ein Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. Als Begründung galt vor allem die Sorge einer Übertherapie bei Patient*innen mit Mammakarzinom. Die 2012 durchgeführte bildgebende Diagnostik setzte gerade daran an, besonders die lokoregionäre Tumorausbreitung zu bestimmen und eine darauf gut abgestimmte Therapie für die Patient*innen festzulegen. Die Staginguntersuchungen bezüglich der Detektion einer Fernmetastasierung erfolgte mittels einer Röntgen-Thorax-Untersuchung, einer Leber-sonographie und einer Skelettszintigraphie.⁵¹ Damit fügte sich die Leitlinienempfehlung 2012 in die Reihe der internationalen Leitlinienempfehlungen, beispielsweise von England und Neuseeland, ein.^{47,83} Negative Bewertungen wurden vor allem mit hohen falsch positiven Raten von CT-Untersuchungen und den damit verbundenen Folgeuntersuchungen begründet, denen sich die Patient*innen anschließend unterziehen mussten.^{83,84}

Trotzdem erfolgte 2014 eine Änderung der Leitlinienempfehlungen 2012 zu einem Staging von Fernmetastasen mittels CT. Die Leitlinien wurden bei der Empfehlung eines Ganzkörperstagings sehr genau beschrieben. Ein Staging sollte nur bei einer bestimmten Tumorgroße und Tumorbilogie erfolgen (z.B. HER2/neu+ oder triple-negativen Mammakarzinomen), ab bestimmten Tumor- und Nodalstadien (N+, >T2), klinischen Zeichen einer Metastasierung oder geplanter Entscheidung für eine systemische Chemo- oder Antikörpertherapie. Diese Einschränkung des individuelleren Stagings beruhte darauf, dass das Vorkommen von Fernmetastasen im Stadium I mit 0,2% und in Stadium II mit 1,2% angegeben wurde. Gerade in frühen Tumorstadien wurde die Metastasensuche wegen der geringen Inzidenz, der nicht zufriedenstellenden Spezifität, der möglichen Untersuchungsmethoden und der damit verbundenen psychischen Belastungen der Patient*innen nicht empfohlen.⁴³ Ab einem positiven Nodalstatus sowie einer aggressiveren Tumorbilogie stieg die Gefahr von Fernmetastasen deutlich an. Daher sollte unter diesen Umständen ein Staging mittels CT von Thorax und Abdomen erfolgen.^{43,50} Damit orientierte sich auch hier die deutsche Leitlinie an den internationalen Leitlinien und gab als Begründung vor allem eine höhere Sensitivität und Spezifität der CT-Untersuchung im Gegensatz zu anderen Untersuchungsmethoden an.^{43,48,85}

Obwohl die Leitlinien 2014 klare Vorgaben gaben, unter welchen Voraussetzungen ein Staging mittels Computertomographie des Abdomens und Thorax sowie eine Skelettszintigraphie

erfolgen sollte, folgten zwar vor allem zertifizierte Brustzentren den Leitlinien bezüglich der Stagingempfehlungen, doch auch hier führten 16,4% auch ein generelles Ganzkörperstaging durch, ohne die Indikation dahinter kritisch zu überprüfen. Bei den niedergelassenen Gynäkologien und nicht zertifizierten Zentren war die Zahl deutlich höher.⁸⁶

5.2 Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden im Vergleich

Dass die Leitlinienempfehlungen 2014 geändert wurden, wurde vor allem mit der höheren Sensitivität und Spezifität, die das CT in einem höheren Maß als herkömmliche Untersuchungsmethoden bietet, begründet. Die Sensitivität und Spezifität der Untersuchungen unterschieden sich nicht nur in ihrer Durchführung, sondern auch darin, welche Organe untersucht wurden. Wenn das Mammakarzinom metastasiert, finden sich vor allem Metastasen in den Knochen, in der Lunge und der Leber. Die Skelettszintigraphie war die Untersuchung, die auch noch in den überarbeiteten Leitlinien zur Detektion von Knochenmetastasen eingesetzt werden sollte.⁴³ Sie war die klassische Screeninguntersuchung bei Patient*innen, die bisher keine Symptome aufweisen und hat eine Spezifität von 81% und eine Sensitivität von 86%, wenn es um Knochenstrukturänderungen ging. Ergänzt wurde diese Methode bei auffälligen Befunden mit einer Niedrig-Dosis-Computertomographie. Diese wies bei Knochenstrukturveränderungen eine Spezifität von 95% und eine Sensitivität von 73% auf. Auch das Ganzkörper-MRT konnte bei auffälligen Befunden für die Suche nach Knochenmetastasen eingesetzt werden.⁸⁷

Bei der Untersuchung der Patient*innen auf pulmonale Metastasen setzte man in den alten Leitlinien auf die standardisierte Projektionsradiographie in Form eines Röntgen-Thorax. Das Röntgen-Thorax hatte dabei eine Sensitivität von 67%.⁷⁷ Im Vergleich dazu war das CT-Thorax das Untersuchungsverfahren mit der höchsten Sensitivität und Spezifität (83,4%) zur Detektion von Metastasen in der Lunge. Die Ganzkörper PET/CT-Untersuchung zeigte eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 96%.^{88,89} Eine generelle Empfehlung für eine PET-oder PET-CT-Untersuchung wurde in der deutschen Leitlinie, aber auch in den internationalen Leitlinien ESMO, NCGBCI und NCCN nicht ausgesprochen, da auch hier mit falsch negativen und falsch positiven Befunden gerechnet werden konnte und musste. Sollte ein Untersuchungsergebnis des CTs Unklarheiten aufweisen, konnte anschließend ein PET-/ PET-CT in Erwägung gezogen werden.^{43,48,90}

Zur Detektion von Lebermetastasen wurde vor der Änderung der Leitlinie eine Sonografie-Untersuchung der Leber durchgeführt. Die Sensitivität einer sonographischen Untersuchung bei Lebermetastasen lag bei 69%. Bei einem CEUS, das heißt einem kontrastmittelverstärkten Ultraschall, lag die Sensitivität zwischen 64,5 -91%. Das CT-Abdomen mit Kontrastmittel wies bei der Detektion von Lebermetastasen eine Sensitivität von 92% auf.^{77,91}

Insgesamt konnte man also deutlich feststellen, dass das CT gegenüber den vorher durchgeführten Untersuchungen, wie dem Röntgen-Thorax und der Leber-sonographie, eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber der Feststellung von Metastasen zeigte, als die anderen Untersuchungsmethoden. Allerdings fanden auch die negativen Seiten wie die falsch-positive Rate der CT-Untersuchungen immer wieder Erwähnung. In zwei verschiedenen Studien wurden die falsch-positiven Ergebnisse bei abdominalen CTs und thorakalen CTs ausgewertet. So lag die falsch-positiv Rate bei abdominalen CTs bei 14,9%. Bei CTs des Thorax betrug die falsch-positiv Rate 10%. Bei diesen Patient*innen wurde nur durch weitere diagnostische Untersuchungen festgestellt, dass es sich nicht um die vermuteten Metastasen gehandelt hatte.^{92,93}

Patient*innen wurden also unnötigen Untersuchungen ausgesetzt, die invasiv und zusätzlich gefährdend hätten sein können. Das Ergebnis hätte nachher gegebenenfalls nicht aussagekräftig ausfallen und mit der Krankheit nicht in Verbindung gebracht werden können.^{51,79,94}

5.3 Strahlenbelastung der bildgebenden Untersuchungsmethoden

Die verschiedenen Untersuchungsmethoden beim Staging des Mammakarzinoms hatten eine unterschiedlich hohe Strahlenbelastung, denen die Patient*innen währenddessen ausgesetzt wurden. Die normale Strahlenbelastung, denen ein Mensch im Jahr ausgesetzt ist, liegt bei durchschnittlich 2,1 Millisievert. Durch medizinische Untersuchungen wurden die Patient*innen weiterer Strahlung ausgesetzt. Im Mittel ergaben sich daraus 1,5 Millisievert pro Jahr mehr.⁹⁵

Sowohl bei der Untersuchung mittels CT, als auch beim Röntgen wurden Röntgenstrahlungen benutzt. Beim Röntgen wird der zu untersuchende Teil des Körpers kurzzeitig mit Röntgenstrahlung durchleuchtet und die durchgedrungene Strahlung wird mit Hilfe eines Detektors sichtbar gemacht. Das erlaubt dann die Beurteilung verschiedener Körperstrukturen, die anschließend für die Detektion verschiedener Krankheitsbilder herangezogen werden können.⁹⁶ Die benötigte Strahlendosis für eine Röntgen-Thorax-Aufnahme beträgt dabei 0,01-0,03 Millisievert. Für eine Aufnahme in zwei Ebenen ergibt sich daraus also eine Gesamtdosis von 0,02-0,03 Millisievert.⁷⁸

Bei einer CT-Untersuchung gelangen die Röntgenstrahlen kreis- oder spiralförmig um die Patient*innen herum in den Körper und erzeugen so eine Vielzahl an Projektionen. Mit Hilfe eines Computerprogramms können dann millimetergenaue Darstellungen und Schnittbilder von Körperregionen generiert und zu einer vollständigen Abbildung der Anatomie zusammengeführt werden.^{96,97} Die Strahlenbelastung ist bei dieser Untersuchungsmethode deutlich höher als bei der Röntgen-Untersuchung. Je nachdem welche Körperregion ein CT erhält, werden unterschiedliche Strahlendosen eventuell auch in Kombination mit

Kontrastmitteln eingesetzt. So beträgt die Strahlendosis eines CT-Thorax im Mittel 5,1 Millisievert und ein CT des Abdomens im Schnitt 7,9 Millisievert.⁹⁷ Zwar haben sich die Bestrahlungsdosen für die CT Untersuchungen in den letzten Jahren um 16% reduziert, liegen aber weiterhin deutlich höher als die einer Röntgen-Thorax-Untersuchung.⁹⁸

Bei einer Skelettszintigraphie wird der aktive Knochenstoffwechsel bildlich dargestellt, indem man Technetium 99, eine leicht radioaktive Substanz, venös injiziert. Dieses reichert sich besonders in den Stellen des Körpers an, in denen der Stoffwechsel, wie insbesondere bei Metastasen, erhöht ist. Die Untersuchung hat eine Strahlenbelastung von etwa 4 Millisievert.⁹⁹ Insgesamt fiel bei einem Staging der neuen Leitlinie also eine Gesamtstrahlenbelastung von ca. 17 Millisievert für die Patient*innen an.

Das Auftreten von stochastischen Strahlenschäden sollte dabei Erwähnung finden. Das Risiko stochastischer Strahlenschäden sank, je kleiner die Dosis ist. Die Auswirkung und Schwere der Strahlenschäden war allerdings nicht abhängig von der ausgesetzten Dosierung. Dabei konnten Krebserkrankungen, die durch ionisierende Strahlungen auftraten, nicht von spontanen Krebserkrankungen unterschieden werden. Das Auftreten von solchen Krebserkrankungen ist immer mit einer Latenzzeit verbunden und kann von Jahren bis Jahrzehnten reichen. Dabei sind bestimmte Gewebe deutlich strahlenempfindlicher als andere und demnach anfälliger für stochastische Strahlenschäden.¹⁰⁰ Daher sind die durchführenden Ärzt*innen verpflichtet, entsprechend mögliche Dosisreduktionsmechanismen zu treffen, um so ein möglichst geringes Risiko für die Patient*innen zu generieren. Des Weiteren sollte eine kritische Fragestellung, ob eine CT- Untersuchung notwendig und die richtige Untersuchungsmethode ist, sicher erfolgen. Hilfreich dabei sind die Leitlinien sowie die geltenden Strahlenschutzgesetze, an denen sich die Ärzt*innen orientieren können.⁹⁷

5.4 Ökonomische Bedeutung der Stagingmethoden

Die Anzahl an verlorenen Lebensjahren mit Ursache einer Krebserkrankung lag bei Frauen im Jahr 2013 bei 367.327 Jahren und bei Männern bei 433.040 Jahren und war damit verantwortlich für die meisten verlorenen Lebensjahre im Vergleich zu anderen Krankheiten. Die Zahl dieser Jahre war bei Frauen um 14,3% und bei Männern um 18,7% im Verlauf der letzten 15 Jahre aber deutlich abgefallen.

Im gleichen Jahr wurden für Frauen 6.750.722 Arbeitsunfähigkeitstage und bei Männern 4.209.081 Tage aufgrund einer Krebserkrankung verzeichnet. Die Erkrankung des Mammakarzinoms war mit 54,5% die häufigste Ursache der gesamten Arbeitsunfähigkeitstage durch Krebserkrankungen bei Frauen.

Die entstandenen Kosten aufgrund von bösartigen Neubildungen lagen 2008 insgesamt bei 18,1 Milliarden Euro. Aufgeteilt auf Männer und Frauen nahm auch hier das Mammakarzinom

mit 25,8% bei Frauen den größten Teil der Krankheitskosten ein, bei Männern waren es 17,9% durch Prostatakrebs.

Auch in Bezug auf den Anteil der verlorenen Erwerbstätigenjahre nahm die Erkrankung des Mammakarzinoms bei Frauen mit 31,7% den größten Anteil von der Gesamtheit der durch Krebs verlorenen Erwerbstätigenjahre ein.⁷⁶

Die einzelnen Untersuchungen, um die Diagnose des primären Mammakarzinoms zu sichern und ein notwendiges Staging durchzuführen, waren in der Ausführung unterschiedlich aufwändig und verursachten unterschiedliche Kosten.

2012 wurde das Staging mit Röntgen-Thorax, Leberesonographie und der Skelettszintigraphie empfohlen. Ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen kostet in der Durchführung laut aktuellem Stand 10,86€. Eine Sonographie des Abdomens liegt aktuell bei 17,07€. Mit Kontrastmittelzuschlag, der bei der Durchführung einer CEUS notwendig ist, werden zusätzliche 9,07€ berechnet. Eine Skelettszintigraphie wird mit 67,55€ berechnet.¹⁰¹ Dadurch kommt man bei der Kostenaufstellung für das ältere Stagingverfahren auf einen Gesamtpreis in der aktuellen Zeit von 95,48€ - 104,55€.

Im Gegensatz dazu wurde in der überarbeiteten Leitlinie für das Staging bei Mammakarzinomen eine Computertomographie sowohl des Thorax als auch des Abdomens empfohlen. Die Skelettszintigraphie war hier, wie auch bei der alten Leitlinienempfehlung, ebenfalls Teil des Stagings.

Eine CT-Thorax Untersuchung liegt laut aktuellem Standard bei 69,93€. Die Kosten einer CT-Untersuchung des Abdomens betragen 86,40€. Das Einbringen von einem Kontrastmittel, welches bei der Untersuchung oft nötig und gefordert ist und mit zusätzlichen 25,78€ berechnet wird, muss ebenfalls addiert werden. Die Kosten der Skelettszintigraphie werden darüber hinaus hinzugerechnet. Damit lassen sich bei den neuen Stagingempfehlungen Gesamtkosten von 223,88€ - 249,66€ errechnen. Im direkten Vergleich ist das aktuell empfohlene Stagingverfahren für das Mammakarzinom mit 128,4€-145,11€ mehr als doppelt so teuer im Vergleich zu den Untersuchungen der alten Leitlinienempfehlungen.^{101,102}

5.5 Psychische Konsequenz der Staginguntersuchungen

In der Einleitung wurde schon beschrieben, mit welchem enormen psychischen Druck Patient*innen mit der Diagnose Mammakarzinom umgehen müssen. Die Konfrontation mit der eigenen Endlichkeit und die Auseinandersetzung mit der lebensbedrohlichen Erkrankung erhöhen die psychische Belastung und diese kann sich im Verlauf der Krankheit zu Anpassungsstörungen, Depressionen und auch Angststörungen manifestieren.¹⁰³

Bei der Diagnostik des Mammakarzinoms gaben die Leitlinien eine klare Richtung vor, ab welchem Stadium ein Staging erfolgen sollte.⁴³ Dennoch sehen sich heute viele Ärzt*innen dazu genötigt, unnötig viele bildgebende Verfahren einzusetzen. Das hängt mit verschiedenen

Ursachen zusammen. Einerseits fehlt häufig die Zeit für ein ausreichendes aufklärendes Gespräch zwischen Patient*innen und Ärzt*innen, in dem eine gute Beziehung zwischen den Parteien aufgebaut wird und es dabei zu einer gemeinsamen Entscheidungsfindung kommt. Andererseits bestimmt auch die Angst vor rechtlichen Konsequenzen bei einer falschen oder nicht vollständigen Diagnose bei den betroffenen Patient*innen die Beweggründe für die Ärzt*innen, eine zusätzliche Bildgebung zu veranlassen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Druck, den die Patient*innen auf die Ärzt*innen ausüben, wenn sie aus persönlichen Gründen ein bildgebendes Verfahren wünschen und die Ärzt*innen dem Wunsch der Patient*innen nachgeben, um diese zufrieden zu stellen.¹⁰⁴

Gerade die bildgebende Diagnostik und die nötigen Untersuchungen zur Detektion von Metastasen verursachen in den Patient*innen eine besonders große Belastung und Angst. Diese Ängste und Stress bestehen vor, während und auch besonders nach der Untersuchung, während der Wartezeiten auf die Ergebnisse und der Überbringung von gegebenenfalls schlechten Nachrichten.¹⁰⁵ Die Wahrscheinlichkeit, dass Metastasen bei Patient*innen mit einem primären Mammakarzinom auftreten, liegt bei 4%. Wenn die Patient*innen einen nodal-negativen Tumorstatus aufweisen, liegt die Wahrscheinlichkeit sogar unter 1%. Über die Wahrscheinlichkeiten sollte man die Patient*innen informieren, da es in die gemeinsame Entscheidungsfindung mit einfließen kann.¹⁰⁶

Des Weiteren verursachen mögliche falsch-positive Befunde nicht nur mehr Kosten und deutlich höhere Bestrahlungsdosen für die Patient*innen, sondern sie bergen auch zusätzliche Risiken aufgrund von anstehenden Folgeuntersuchungen und sie erzeugen dazu auch Sorge und Angst bei den Patient*innen und bei den verantwortlichen Ärzt*innen.^{79,104} Diese Sorge und Ängste vermindern die gesundheitsassoziierte Lebensqualität der Patient*innen signifikant.¹⁰⁷ Die Menge an falsch-positiven Befunden kann außerdem dazu führen, dass Patient*innen Folgeuntersuchungen und weitere Screenings nicht mehr durchführen lassen wollen.¹⁰⁸ Eine gute Patient*innen und Ärzt*innenbeziehung sollte aufgebaut und dafür genutzt werden, gemeinsame Entscheidungen zu treffen sowie über Vor- und Nachteile zu informieren. Besonders sollten auch die aktuellen Leitlinien als Argumentationsgrundlage für und gegen verschiedene Untersuchungsmethoden herangezogen werden. In einem ausführlichen Beratungsgespräch muss aus oben genannten Gründen gründlich darüber aufgeklärt werden, warum für bestimmte Untersuchungen zum jetzigen Zeitpunkt keine Indikation oder Notwendigkeit besteht.¹⁰⁴

Zusammenfassend kann man festhalten, dass im Hinblick auf die psychische Situation der Patient*innen mit der Handhabung und Überdiagnostik bezüglich bildgebender Verfahren vorsichtig und mit Bedacht umgegangen werden muss. Zwar ist der Wunsch der Patient*innen nach einer ausführlichen Diagnostik verständlich und auch die Sorge der Ärzt*innen vor Fehlern nachvollziehbar, dennoch sollten sowohl die Risiken von zusätzlichen Test, wie die

höhere Strahlenbelastung und deren Konsequenz sowie die negativen Aspekte und Folgen von falsch-positiven Befunden als Argumentationsgrundlage gelten, um in ausführlichen Patientengesprächen über die positiven und negativen Aspekte der Untersuchungen zu informieren und über die Notwendigkeit der Untersuchungen aufzuklären, damit beide Seiten anschließend in einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zu einem zufriedenstellenden Entschluss kommen.

5.6 Limitationen der Arbeit

Da es sich um eine retrospektive Erhebung der Datenlage handelt, wurden die individuellen Bedürfnisse und psychischen Situationen, in denen sich die Patient*innen befinden, nicht aus erster Hand berücksichtigt und anhand von bisherigen Studienlagen lediglich Vermutungen daraus geschlossen. Wie auch andere bisher durchgeführte Studien nahelegten, lag der Grund, warum häufig eine Überdiagnostik mittels bildgebenden Verfahren durchgeführt wurde, in einer Kombination aus Ursachen, die oben aufgelistet wurden. Eine direkte Kommunikation mit den durchführenden Ärzt*innen und Patient*innen bestand allerdings nicht.

Eine zweite Limitation der Arbeit bestand im gewählten Untersuchungszeitraum, in dem die Daten erhoben wurden. Die Diagnosestellung der Patient*innen erfolgte 2012 und 2014. Die retrospektive Erhebung der Daten wurde 2021 beendet. Krankheitsgeschehnisse, die die Patient*innen nach dieser Zeit bezüglich ihrer Diagnose des primären Mammakarzinoms entwickelten, fanden in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Eine weitere Limitation der Arbeit war die erstellte Tabelle, in der zwar die CT-Untersuchungen in den Jahren 2012 und 2014 erfasst wurden, aber nicht die Folgeuntersuchungen die mögliche CT-Untersuchungen als Konsequenz bei positiven oder auch möglicherweise falsch positiven Befunden auslösten und somit die Notwendigkeit von CT Untersuchungen nochmals unterstützen oder widerlegen konnten.

Zuletzt ließ sich kein klarer Vorteil für Patient*innen mit der CT-Untersuchung gegenüber den Patient*innen, die mit dem konventionellen Staging untersucht wurden, erkennen. Eine weitere Fragestellung, in der man ein konventionelles Staging mit CT mit einer Gruppe von Patient*innen vergliche, die kein Staging erhalten, würde klären, ob eine CT-Untersuchung den Patient*innen ein besseres Outcome verschafft.

5.7 Fazit

Bei der Fragestellung der Arbeit ging es darum, ob ein besseres Outcome der Patient*innen und höhere Überlebensraten die negativen Konsequenzen der Überdiagnostik aufwiegen und die negativen Folgen dadurch vernachlässigt werden könnten.

Bei der untersuchten Fragestellung wurden insgesamt 1122 Patient*innen gefunden, die die Anforderungen für die Suche nach primär diagnostiziertem Mammakarzinom ohne eine

Metastasierung erfüllten. 566 Patient*innen waren in den Jahrgang 2012 einzuordnen und 556 in das Jahr 2014.

Die Änderungen der Leitlinien von 2012 zu 2014, zeigten sich in dem kurzen Abstand der Jahre schon sehr deutlich und ließen sich durch die oben dargestellten Ergebnisse klar aufzeigen.

Zwar hatte das CT eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber den konventionellen bildgebenden Verfahren, aber die oben aufgeführten negativen Konsequenzen wie die psychischen Folgen, die hohe Strahlenbelastung und die ökonomische Belastung verdeutlichen nochmal stark, wie wichtig eine genaue Indikation für die Durchführung eines Ganzkörperstagings ist. Auf diese Weise könnten die negativen Faktoren, die das Ganzkörperstaging mit sich bringt, auf ein deutlich geringeres Maß reduziert werden.

Die oben erhobenen Ergebnisse zeigten sehr klar, dass sich die Kaplan-Meyer-Kurven der beiden Jahrgänge bezüglich des metastasenfreien Intervalls und der Überlebenszeit einander angleichen und es keinen signifikanten Unterschied gab. Das bedeutet, dass die Änderung der Leitlinie in den beiden Jahrgängen vom konventionellen Staging hin zum CT keine klare prognostische Verbesserung des Überlebens und des Gesamtoutcomes für die Patient*innen zeigte.

Unter Betrachtung der psychischen Belastungen der Patient*innen wurde deutlich, wieso häufiger ein Ganzkörperstaging durchgeführt wurde, auch wenn nicht zwangsläufig eine Indikation für ein solches vorlag. Das Staging verursacht sowohl bei dem Untersucher als auch bei den Patient*innen ein Gefühl der Sicherheit. Anstelle einer einfachen Abwicklung mittels einer Ganzkörperbildgebung mit vielen möglichen negativen Folgen wie Folgeuntersuchungen durch falsch positive Befunde, eine gesteigerte psychische Strapazierung, einer erhöhten Strahlenbelastung und auch eine zusätzliche ökonomische Belastung des Gesundheitssystems, sollte vermehrt Zeit auf ein gutes Ärzt*innen und Patient*innen Verhältnis und ein ausführliches Aufklärungsgespräch gelegt werden.

In diesen Aufklärungsgesprächen sollte über das generell niedrige Risiko der Metastasenbildung bei einem primären Mammakarzinom gesprochen werden sowie über die hohen Raten und Folgen von falsch-positiven Befunden. Damit kann der fehlende Nutzen des Ganzkörperstagings verdeutlicht werden. Als Grundlage des Gesprächs sollte das gesamte therapeutische Team eine gute Information sowohl über die Folgen des Ganzkörperstagings, als auch über die aktuellen Leitlinien haben. In dieser Leitlinie ist eine gute und spezifizierte Bildgebung vorgegeben. Auf diese Weise soll die Indikationsstellung für die individuellen Patient*innen erleichtert und eine bestmögliche Behandlung für diese sichergestellt werden.¹⁰⁹

6 Literaturverzeichnis

1. Dr. Klaus Kraywinkel, Robert Koch- Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom) 30.09.2022 2016.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html
(accessed 18.01.2023).
2. S.Schrodi, J.Engel, G.Schubert-Fritschle. Epidemiologie In: Bauerfeind I, ed. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2021: 1-13.
3. Institut R-K-, Deutschland GdeKi. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Auflage ed. Berlin Robert- Koch- Institut 2019.
4. Wörmann PDM. Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014 Evidenz - aktueller Stand - Perspektiven Vorstand der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2014.
5. Lax SF. [Hereditary breast and ovarian cancer]. *Pathologe* 2017; **38**(3): 149-55.
6. Narod SA, Salmena L. BRCA1 and BRCA2 mutations and breast cancer. *Discov Med* 2011; **12**(66): 445-53.
7. Steinkellner L, Luger F, Loidl W. [Importance of genetic testing in prostate cancer]. *Urologie* 2022; **61**(12): 1392-8.
8. Rocha PRS, Oliveira VD, Vasques CI, Dos Reis PED, Amato AA. Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; **161**: 103330.
9. Sedlacek HH. Onkologie - die Tumorerkrankungen des Menschen: Organspezifische Tumore: Ursachen, Stadien und Therapien: De Gruyter; 2021.
10. Prof. Dr. med. Christopher Baethge. Auch aktuelle hormonelle Kontrazeption erhöht das Brustkrebsrisiko 2017. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/86909/Auch-aktuelle-hormonelle-Kontrazeption-erhoeht-das-Brustkrebsrisiko> (accessed 21.01.2023).

11. Koo E, Henderson MA, Dwyer M, Skandarajah AR. Management and Prevention of Breast Cancer After Radiation to the Chest for Childhood, Adolescent, and Young Adulthood Malignancy. *Ann Surg Oncol* 2015; **22 Suppl 3**: S545-51.
12. Olaf Ortmann, Orlando E. Silva, Zurrida S. Brustkrebs: Diagnostik und Therapie Elsevier Health Sciences Germany; 2013.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF),. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL,. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (accessed 30.01.2023).
14. Saskova P, Pavlista D. [Breast self-examination. Yes or no?]. *Ceska Gynekol* 2016; **81**(6): 463-9.
15. Kreienberg R, Möbus V, Jonat W, Kühn T. Mammakarzinom: Interdisziplinär: Springer Berlin Heidelberg; 2010.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Mammographie-Screening. 11.04.2016. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/m/mammographie-screening.html> (accessed 30.01.2023).
17. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie E.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome 05.04.2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien_Literatur/AGO_2024D_03_Frueherkennung_und_Diagnostik_REF.pdf (accessed 13.11.2024).
18. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; **387**(10016): 341-8.
19. Nothacker M, Duda V, Hahn M, et al. Early detection of breast cancer: benefits and risks of supplemental breast ultrasound in asymptomatic women with mammographically dense breast tissue. A systematic review. *BMC Cancer* 2009; **9**: 335.
20. Brennan ME, Houssami N, Lord S, et al. Magnetic resonance imaging screening of the contralateral breast in women with newly diagnosed breast cancer: systematic review and

meta-analysis of incremental cancer detection and impact on surgical management. *J Clin Oncol* 2009; **27**(33): 5640-9.

21. Dahabreh IJ, Wieland LS, Adam GP, Halladay C, Lau J, Trikalinos TA. Core Needle and Open Surgical Biopsy for Diagnosis of Breast Lesions: An Update to the 2009 Report. Rockville (MD); 2014.

22. Vetter; DM, Kantelhardt DE. Pathologie: Histologisches Sicherung des Mammakarzinoms und Biomarker für die Prognose und Prädiktion Tumorbilogie und Diagnostik des primären Mammakarzinoms. Bremen: UNI-MED Verlag 2015.

23. Lebeau; A, Kriegsmann; M, Burandt; E, Sinn H-P. Invasive Mammakarzinome: Die aktuelle WHO-Klassifikation. Pathologie 2014. Online publiziert: 7. Februar 2014: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014; 2014.

24. F. Wehweck, M. Beer, D. Mayr, E. Schmoeckel, Würstlein R. Pathologie der Mammakarzinome und der intraepithelialen Proliferationen der Mamma. In: Bauerfeind I, ed. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge München: W. Zuckerschwerdt Verlag 2021: 93-141.

25. Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; **77**(2): 181-5.

26. Champion HR, Wallace IW. Breast cancer grading. *Br J Cancer* 1971; **25**(3): 441-8.

27. Regierer AC, Possinger K. Mammakarzinom: Manual Diagnostik und Therapie ; mit 69 Tabellen: Dt. Ärzte-Verlag; 2005.

28. Petru E. Praxisbuch Gynäkologische Onkologie: Springer; 2009.

29. Schmidt-Matthiesen H. Gynäkologische Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge - auf der Basis der AGO-Leitlinien ; mit 61 Tabellen ; mit CD-ROM: Schattauer; 2002.

30. Gujam FJ, Going JJ, Edwards J, Mohammed ZM, McMillan DC. The role of lymphatic and blood vessel invasion in predicting survival and methods of detection in patients with primary operable breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; **89**(2): 231-41.

31. Rakha EA, Martin S, Lee AH, et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2012; **118**(15): 3670-80.
32. Fischer U, Baum F. Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms: Thieme; 2014.
33. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**(16): 2784-95.
34. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2020; **144**(5): 545-63.
35. Deyarmin B, Kane JL, Valente AL, et al. Effect of ASCO/CAP guidelines for determining ER status on molecular subtype. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**(1): 87-93.
36. Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester GR. Taschenatlas der Immunologie: Grundlagen, Labor, Klinik: Thieme; 2007.
37. Jorns JM. Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2019; **143**(12): 1444-9.
38. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; **31**(31): 3997-4013.
39. Yao DJ, Qiao S, Zhang Y, Zhao YT, Yuan CH. Correlation between expression of LRP16, Ki67 and EGFR and breast cancer clinical pathologic factors and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; **21**(3 Suppl): 47-51.
40. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; **295**(21): 2492-502.

41. Goerke K, Valet A. Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional: Elsevier Health Sciences; 2020.
42. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren: Wiley; 2017.
43. Office des Leitlinienprogrammes Onkologie. Interdisziplinäre S3- Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms.
Langversion 4.3- Februar 2020. 2020. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.3/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.3.pdf (accessed 03.01.2020).
44. Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G. TNM Klassifikation maligner Tumoren: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
45. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; **67**(4): 290-303.
46. Sinn HP, Helmchen B, Wittekind CH. [TNM classification of breast cancer: changes and comments on the 7th edition]. *Pathologe* 2010; **31**(5): 361-6.
47. National Institute for Health and Care Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment
. 16.08.2014 23.02.2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81> (accessed 23.01.2024).
48. National Cancer Control Programme. National Clinical Guidelines for patients with Breast Cancer. <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/breast/nccec-breast-cancer-2023.pdf> (accessed 13.11.2024).
49. Apantaku LM. Breast cancer diagnosis and screening. *Am Fam Physician* 2000; **62**(3): 596-602, 5-6.
50. Brennan M, Houssami N. Newly diagnosed early breast cancer - an update on pre-operative assessment and staging. *Aust Fam Physician* 2012; **41**(11): 871-4.

51. Office des Leitlinienprogrammes Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. 2012. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf (accessed 03.01.2021).

52. D.Dian, C.Anthuber, B.Baier, et al. Operative Therapie und Rekonstruktionsverfahren bei primärem Mammakarzino. In: Bauerfeind I, ed. Mammakarzinome: Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckerschwerdt Verlag 2021: 216-30.

53. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Morrow M. The association of surgical margins and local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**(3): 717-30.

54. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, 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; **347**(16): 1227-32.

55. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; **30**(3): 252-9.

56. Kühn T, Bmbenek A, Büchels H, et al. Sentinel- Node Biopsie beim Mammakarzinom Geburtshilfe und Frauenheilkunde Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2003: 835-40.

57. Tinterri C, Canavese G, Gatzemeier W, et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and reopening of enrolment. *Br J Surg* 2023; **110**(9): 1143-52.

58. Hennigs A, Kopke M, Feisst M, et al. Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? *Breast Cancer Res Treat* 2019; **173**(2): 429-38.

59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Postmastectomy radiotherapy in patients with breast cancer - Authors' reply. *Lancet* 2014; **384**(9957): 1846-7.

60. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; **366**(9503): 2087-106.
 61. K.J. Borm, I. Bauerfeind, Lindner H, et al. Radioonkologische Behandlung In: Bauerfeind I, ed. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge München W. Zuckerschwerdt Verlag 2021: 238-63.
 62. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**(1): 47-56.
 63. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015; **373**(4): 307-16.
 64. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; **22**(8): 1736-47.
 65. Scholz C, Fuchs VA-, Anthuber C, et al. Medikamentöse Systemtherapie des frühen Mammakarzinoms In: Bauerfeind I, ed. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge München W. Zuckerschwerdt Verlag 2021: 264-85.
 66. Prof. Dr. med. Nadia Harbeck. Frühes Mammakarzinom: Exzellente Heilungsraten bei wenig aggressiver Therapie. 2015. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/170572/Fruehes-Mammakarzinom-Exzellente-Heilungsraten-bei-wenig-aggressiver-Therapie> (accessed 29.04.2024).
 67. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome
- Adjuvante endokrine Therapie in prä- und postmenopausalen Patientinnen. 05.04.2024. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien_Literatur/AGO_2024D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie_REF.pdf (accessed 18.11.2024).

68. Li GQ, Xie SJ, Wu SG, He ZY. Impact of the 21-gene expression assay on treatment decisions and clinical outcomes in breast cancer with one to three positive lymph nodes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; **14**: 1103949.
69. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie E.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome Neoadjuvante (primäre) systemische Therapie. 05.04.24. https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf (accessed 18.11.2024).
70. Harbeck N, Würstlein R. Zielgerichtete Therapien beim Mammakarzinom In: Harbeck N, ed. Zielgerichtete Therapie bei HER2- positiven Tumoren Stuttgart Schattauer; 2015: 51-84.
71. Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2018; **24**(3): 511-20.
72. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; **386**(6): 556-67.
73. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; **24**(31): 5091-7.
74. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie E.V. Leitlinien und Empfehlungen Guidelines Brustkrebs Nachsorge https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_16_Nachsorge.pdf (accessed 06.05.2024).
75. Schindlbeck C, Dathe O, Ebner F, et al. Nachsorge In: Bauerfeind I, ed. Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge München: W. Zuckerschwerdt Verlag 2021: 293-312.
76. Dr. Barnes B, Institut R-K-. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin Robert- Koch- Institut 2016.

77. Nithya Bhasker, Schön F, Kühn JP, Peidel S. bildgebende Diagnostik und der Einsatz von künstlicher Intelligenz beim Management von Organmetastasen *Die Onkologie* 2023; 182-91.
78. Dr. Daniela M. Christmann. Krebsrisiko Strahlung. 09.03.2023 2023. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/bewusst-leben/krebsrisiko-strahlung.html> (accessed 01.07.2024).
79. Bychkovsky BL, Lin NU. Imaging in the evaluation and follow-up of early and advanced breast cancer: When, why, and how often? *Breast* 2017; **31**: 318-24.
80. Ringwald J, Teufel M. Psychosoziale Herausforderungen und Bedürfnisse junger Frauen nach onkologischer Behandlung eines Mammakarzinoms *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2017; **465-470**.
81. Dorn A, Wollenschein M, Rohde A. Psychoonkologische Therapie bei Brustkrebs mit Manual zur Bonner Semistrukturierten Kurzzeitpsychotherapie (BSKP-ONK) ; mit 6 Vorbereitungsbögen auf CD-ROM: Dt. Ärzte-Verlag; 2007.
82. Lindner PDC. Mammakarzinom im Wandel Brustkrebs 2012/2013 Aktuelle Standards und die Entwicklung von neuen Sichtweisen und Therapieprinzipien *Hamburger Ärzteblatt* 2012; **12-1**: 12-7.
83. Ministry of Health. Management of Early Breast Cancer 2009. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/mgmt-of-early-breast-cancer-aug09.pdf> (accessed 11.07.2024).
84. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; **18**(7): 1133-44.
85. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol* 2019; **30**(8): 1194-220.
86. Jannes M, König A, Kolben M, Fridrich C, Kirn V. Staging for Breast Cancer: A Nationwide Survey about Adherence to Guidelines in German Breast Centers. *Breast Care (Basel)* 2022; **17**(3): 316-20.

87. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Miachael S. the diagnosti imaging of bone metastases *deutsches Ärzteblatt* 2014: 741-7.
88. Kurihara Y, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. MRI of pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2014; **202**(3): W210-6.
89. Wielpütz M, Heußel C, Herth F, Kauczor H-U. Radiological diagnosis in lung disease—factoring treatment options into the choice of diagnostic modality. *deutsches Ärzteblatt* 2014; **111**: 181-7.
90. Sun Z, Yi YL, Liu Y, Xiong JP, He CZ. Comparison of whole-body PET/PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; **36**(6): 672-6.
91. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. *Eur J Radiol* 2017; **97**: 76-82.
92. Nam SY, Ahn SJ, Jang YR, et al. A critical review of abdominopelvic computed tomography for the detection of asymptomatic metastasis in new and recurrent breast cancers. *Asia Pac J Clin Oncol* 2022; **18**(4): 363-70.
93. James J, Teo M, Ramachandran V, Law M, Stoney D, Cheng M. A critical review of the chest CT scans performed to detect asymptomatic synchronous metastasis in new and recurrent breast cancers. *World J Surg Oncol* 2019; **17**(1): 40.
94. Brothers JM, Kidwell KM, Brown RK, Henry NL. Incidental radiologic findings at breast cancer diagnosis and likelihood of disease recurrence. *Breast Cancer Res Treat* 2016; **155**(2): 395-403.
95. Bundesamt für Strahlenschutz. natürliche Strahlung in Deutschland 2023. <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/umwelt/natuerliche-strahlung/natuerliche-strahlung.html> (accessed 16.07.2024).
96. Bundesamt, für, Strahlenschutz. Röntgendiagnostik - das Verfahren. 101.07.2024 2024. <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/roentgen-verfahren.html> (accessed 16.07.2024).

97. Bos D, Guberina N, Zensen S, Opit M, Forsting M, Wetter A. Radiation exposure in computed tomography *deutsches Ärzteblatt* 2023; 135-41.
98. Bundesamt, für, Strahlenschutz. Computertomographie – Expositionspraxis in Deutschland und Möglichkeiten der Dosisreduktion. 20.09.2022 2022. <https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/roentgen/ct-untersuchungen.html> (accessed 16.07.2024).
99. Martin Hüllner PDm, Cäcilia Mader Dm, Alexander Maurer Dm, Michael Messerli PDm. Skelettszintigraphie mit 99mTc-DPD. <https://www.usz.ch/fachbereich/nuklearmedizin/angebot/skelettszintigrafie-mit-99mtc-dpd/> (accessed 16.07.2024).
100. Bundesamt, für, Strahlenschutz. Krebserkrankungen. 04.04.2023 2023. https://www.bfs.de/DE/themen/ion/wirkung/krebs/einfuehrung/einfuehrung_node.html (accessed 16.07.2024).
101. Kassenärztliche, Bundesvereinigung, (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2024. 2024. <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> (accessed 17.07.2024).
102. Krombach GA, Mahnken AH. Radiologische Diagnostik Abdomen und Thorax: Bildinterpretation unter Berücksichtigung anatom. Landmarken u. klin. Symptome: Thieme; 2015.
103. Ahmad S, Fergus K, McCarthy M. Psychosocial issues experienced by young women with breast cancer: the minority group with the majority of need. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; **9**(3): 271-8.
104. Flick CL. Patient requests for office-based imaging. *N C Med J* 2014; **75**(2): 137-41.
105. Hussain M, Chau S, Turner M, Paterson C. Scan-Associated Distress in People Affected by Cancer: A Qualitative Systematic Review. *Semin Oncol Nurs* 2023; **39**(5): 151502.
106. James JJ, McMahon MA, Tennant SL, Cornford EJ. CT staging for breast cancer patients with poor prognostic tumours. *Breast* 2012; **21**(6): 735-8.

107. McGovern PM, Gross CR, Krueger RA, Engelhard DA, Cordes JE, Church TR. False-positive cancer screens and health-related quality of life. *Cancer Nurs* 2004; **27**(5): 347-52.
108. Freimanis RI, Yacobozzi M. Breast cancer screening. *N C Med J* 2014; **75**(2): 117-20.
109. Kirn V, Bors S, Fridrich C, Schumacher C, Thangarajah F. Staging for Breast Cancer: A Comparison Between Old and New Approaches. *Cancer Diagn Progn* 2023; **3**(6): 673-7.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiekonzept bei primären Mammakarzinomen ⁶⁶	19
Abbildung 2: Stagingverfahren im Vergleich 2012 vs. 2014	24
Abbildung 3: Verteilung der Fallzahlen von 2012 und 2014.....	34
Abbildung 4: Tumor und Nodalklassifikationen von 2012 und 2014	35
Abbildung 5: UICC Stadien und Grading von 2012 und 2014.....	37
Abbildung 6: Östrogen-, Progesteron- und HER2/neu-Status der Tumore 2012 und 2014 ...	38
Abbildung 7: Einteilung der Tumore in Luminal A, Luminal B und Tripple-negative Mammakarzinome 2012 vs. 2014	39
Abbildung 8: Konventionelles Staging nach alter Leitlinie in 2012 vs. 2014	40
Abbildung 9: Folgeuntersuchungen nach konventionellem Staging 2012 im Vergleich zu 2014	41
Abbildung 10: Staginguntersuchungen nach neuen Leitlinienempfehlungen 2012 im Vergleich zu 2014.....	42
Abbildung 11: Staginguntersuchungen im Gesamtvergleich	43
Abbildung 12: Therapien der Mammakarzinome 2012 vs. 2014.....	44
Abbildung 13: Lokalrezidiv und Metastasierung 2012 vs. 2014	45
Abbildung 14: Sterberate 2012 vs. 2014.....	46
Abbildung 15: Überlebensfunktion der Patient*innen 2012 vs. 2014	47
Abbildung 16: Metastasenfreies Überleben der Patient*innen 2012 vs. 2014	48

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus bei Anzahl von Tumorzellen ^{13,34,35}	13
Tabelle 2:HER2/neu Rezeptor Status und Therapieempfehlung bei Mammakarzinomen ^{13,22,38}	13
Tabelle 3: Tumorbiologische Klassifikation der Mammakarzinome ^{22,40,41}	14
Tabelle 4: TNM Klassifikation der Mammakarzinome ^{43,46}	15
Tabelle 5: UICC Stadium und TNM Klassifikation der Mammakarzinome ⁴³	15
Tabelle 6: Abstand der Nachsorgeuntersuchung bei Mammakarzinom ⁷⁴	22
Tabelle 7: Die Rohtabelle	32

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Kirn V, Bors S, Fridrich C, Schumacher C, Thangarajah F. Staging for Breast Cancer: A Comparison Between Old and New Approaches. *Cancer Diagn Progn* 2023; **3**(6): 673-7.