Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Janni

Auswirkungen des Mammographie-Screenings auf Tumorcharakteristika am Brustzentrum Oberschwaben

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Nüsüye Deniz

geboren in Ravensburg

2019

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Scholz

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Gebhard Fröba

Tag der Promotion: 13.12.2019

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis i

Abkürzungsverzeichnis iii

1 Einleitung 1

1.1 Epidemiologie und Ausblick 1

1.2 Risikofaktoren 2

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren 3

2 Krankengut und Methoden 5

2.1 Material 5

2.2 Methoden 5

2.3 Statistische Auswertung 14

3 Ergebnisse 15

3.1 Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs 15

3.2 Risikofaktoren 16

3.3 Tumorcharakteristika 17

4 Diskussion 25

4.1 Body Mass Index 25

4.2 Hormonersatztherapie 26

4.3 Tumorgröße 27

4.4 Nodalstatus 28

4.5 Metastasenstatus 28

4.6 Brustseite 29

4.7 Hormonrezeptorstatus 29

4.8 HER2-neu 29

4.9 Ki-67-Index 30
4.10 DCIS 30
4.11 Grading invasiver Tumoren 31
4.12 Histologischer Typ 31
5 Zusammenfassung 32
6 Literaturverzeichnis 34
7 Tabellenverzeichnis 50
8 Abbildungsverzeichnis 51
Danksagung 52
Lebenslauf 53

Abkürzungsverzeichnis

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
BET	Brusterhaltende Therapie
BMI	Body Mass Index
BRCA1	Breast Cancer 1 (Brustkrebsgen 1)
BRCA2	Breast Cancer 2 (Brustkrebsgen 2)
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
ER	Estrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G	Grading
HER2-neu	Human epidermal growth factor receptor 2
HRT	Hormone replacement therapy
Ki-67	Proliferationsmarker
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LH	Luteinisierendes Hormon
M	Metastase
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Nodalstatus
NS	Non-Screeningpatientinnen
PR	Progesteron-Rezeptor
S	Screeningpatientinnen
T	Tumor
TNM	Tumor Nodus Metastasen (Tumorklassifikation)
UICC	Union internationale contre le cancer
WHI	Women´s Health Initiative
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ausblick

Das Mammakarzinom ist mit rund 70.000 Neuerkrankungen jährlich die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Seit 1970 hat sich die Inzidenz in Deutschland mehr als verdoppelt, wobei die Sterberate abnimmt [91, 93].

Die frühe Detektion des Brustkrebses durch systematisches Screening senkt deutlich die Brustkrebssterblichkeit. Die Mammographie ist das einzige Verfahren zur Brustkrebsfrüherkennung, für das in randomisierten Studien eine Reduktion der Brustkrebsmortalität nachgewiesen werden konnte [49].

Die Mortalitätssenkung liegt bei 20-35% in der Altersgruppe der 50 bis 69-jährigen Frauen. Dies wurde durch mehrere internationale Studien belegt [9, 50, 68, 100, 112, 113].

In Deutschland wurde im Jahr 2002 durch einen Bundestagsbeschluss die Grundlage zur flächendeckenden Einführung des Mammographie-Screening-Programms gelegt, während in europäischen Ländern wie Schweden, Norwegen, Finnland, den Niederlanden, England und Italien bereits seit Längerem Mammographie-Screening-Programme auf nationaler oder regionaler Ebene durchgeführt werden [48, 110].

In Deutschland werden alle Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zweijährlich zum Mammographie-Screening eingeladen. Grund für die Alterseingrenzung ist, dass die Vorteile des Mammographiescreenings für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren die Nachteile überwiegen [74, 79, 81, 100, 113].

In Deutschland rechnet die Kooperation Mammographie frühestens für das Jahr 2018 mit einem Einfluss des Screenings auf die Brustkrebssterberate [57, 58].

Bis dahin gilt es, die Reduktion negativer Effekte der Therapie durch eine weniger invasive Behandlung früherkannter Läsionen zu reduzieren [101].

Die von der europäischen Leitlinie geforderte Teilnehmerquote von >70% soll eine langfristige Reduktion der Sterblichkeit an Brustkrebs von ca. 20% erzielen [127]. Während im Ausland dieses Ziel errreicht wird, liegt in Deutschland die Teilnehmerquote um die 50%. Für das Jahr 2013 beschreibt der Evaluationsbericht eine Teilnehmerquote von 56,6% [60].

1.2 Risikofaktoren

Für die Entstehung des Mammakarzinoms sind eine Reihe von Risikofaktoren anerkannt. Danach birgt neben dem weiblichen Geschlecht und dem Alter, die familiäre Belastung ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs zu erkranken [24, 91].

Eine Mutation im BRCA-1-Gen und BRCA-2-Gen ist für die Entstehung des familiären Mammakarzinoms verantwortlich, wobei diese nur 5% der Mammakarzinomfälle ausmachen [5, 71, 122, 126, 132]. Die meisten Brustkrebserkrankungen treten sporadisch ohne familiäre Häufung auf [19, 71, 121].

Zusätzlich geht eine hohe mammographische Dichte mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos an einem Mammakarzinom zu erkranken einher [13, 47].

Faktoren wie eine frühe Menarche, eine späte Menopause, die Erstparität in hohem Alter, die Nulliparität oder die fehlende Laktation zählen ebenso zu den Risikofaktoren wie eine frühere Radiatio im Bereich des Thorax [8, 15, 62] oder die exogene Hormonzuführung bei der neben dem Anstieg der Brustkrebshäufigkeit eine erhöhte Brustkrebsmortalität beobachtet werden konnte [21].

Darüber hinaus gewinnen risikoerhöhende Einflüsse modifizierbarer Lebensstilfaktoren auf das Mammakarzinom zunehmend an Bedeutung. Es besteht eine überzeugende Evidenz, dass ein BMI>25 oder ein BMI<18,5

ebenso mit einer schlechteren Prognose für Frauen mit Brustkrebs assoziiert ist [46, 72, 94] wie unzureichende körperliche Aktivität [129].

Postmenopausale Frauen haben mit einem Body-Mass-Index (BMI) von 25 kg/m² oder darüber ein 50% höheres Risiko an Brustkrebs zu erkranken [73]. Die US-Studie von Neuhouser et al. konnte ein stark erhöhtes Risiko für invasives Mammakarzinom bei hormonrezeptorpositiven Frauen mit einem BMI von 35 und größer nachweisen. Bei diesen Patientinnen wurde außerdem ein positiver Zusammenhang zur Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasierung und Mortalitätsrate beobachtet [80].

1.3 Prognostische und prädiktive Faktoren

1.3.1 Klassische Prognosefaktoren

Prognostische und prädiktive Faktoren gewinnen bei der individualisierten Therapie des Mammakarzinoms zunehmend an Bedeutung. Prognosefaktoren erlauben, die Heilungsaussichten abzuschätzen [98]. Prädiktive Faktoren versuchen hingegen das Ansprechen eines Tumors, also dessen Sensitivität oder Resistenz, gegenüber einer bestimmten Therapie, vorherzusagen [11, 51, 63].

Prognosefaktoren mit gesicherter klinischer Relevanz sind: die Tumorgröße [16, 64] der axilläre Lymphknotenstatus [6, 26], das Grading [108], der histologische Tumortyp [30, 34], der Hormonrezeptorstatus [37, 65, 67] und das Alter der Patientin.

Die Größe des Primärtumors und die Überlebenszeit einer Brustkrebspatientin verhalten sich umgekehrt proportional. Ferner besteht eine Beziehung zwischen dem histologischen Grading und dem rezidivfreien Überleben [23, 69]. Die Anzahl befallener Lymphknoten korreliert direkt mit dem Risiko eines Rezidivs bzw. dem Gesamtüberleben. Zwischen der Größe des Primärtumors und dem axillären Lymphknotenbefall besteht ebenfalls eine positive Korrelation [4, 16, 17, 23, 108].

Unter einer umfassend verfügbaren zielgerichteten Her2-neu Therapie zählt der HER2-neu Status seit der Konsensuskonferenz von St. Gallen 2005 ebenfalls zu den allgemein akzeptierten Prognosefaktoren [43].

1.3.2 Neue Prognosefaktoren

Neben den eingangs beschriebenen klassischen Prognosefaktoren werden gegenwärtig eine Vielzahl morphologischer, biochemischer, zellkinetischer und genetischer Aspekte diskutiert, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Es gibt indes nur wenige neue Prognosefaktoren, deren klinischer Nutzen nachgewiesen wurde. Dazu gehören u.a. tumorassoziierte Proteolysefaktoren, der Nachweis dissiminierter Tumorzellen im Knochenmark. Bei einer Reihe weiterer Prognosefaktoren sind derzeit noch keine klinischen Konsequenzen ableitbar. Die Vielzahl der Risiko- und Prognosefaktoren lässt erkennen, dass es sich bei Brustkrebs um eine Erkrankung mit multifaktorieller Ätiologie handelt, welche einer multimodalen Diagnostik und Therapie bedarf. Entscheidend für den Verlauf der Erkrankung sind eine verbesserte Früherkennung und optimierte Therapien, die sich an bestehenden Leitlinien orientieren, sowie eine stärkere Interdisziplinarität in der Behandlung. Die Berücksichtigung dieser Faktoren könnte die Sterblichkeit um insgesamt bis zu 50% senken [1, 82, 116].

1.3.3 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit soll retrospektiv anhand von anonymisierten Registerdaten des Brustzentrums der Oberschwabenkliniken Ravensburg und Wangen aus dem Zeitraum 2010 bis 2013 die Unterschiede der Tumorcharakteristika, und Risikofaktoren zwischen Screeningpatientinnen und Non-Screeningpatientinnen analysieren.

2 Krankengut und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv

Zum Verbund der Oberschwabenklinik gehören mit den Krankenhäusern St. Elisabeth Ravensburg, Klinikum Westallgäu Wangen sowie Krankenhaus Bad Waldsee drei Akuthäuser sowie im Heilig-Geist-Spital in Ravensburg eine Geriatrische Rehabilitation.

Zum Brustzentrum Oberschwaben zählen die beiden Kliniken Ravensburg und die Klinik Wangen im Allgäu.

Die Einführung des Mammographie-Screening-Programms erfolgte an der Oberschwabenklinik Ravensburg im Jahre 2009 und an der Klinik Wangen im Allgäu im Jahre 2010. Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von 01. Januar 2010 bis 31. Dezember 2013. Das Mammographie-Screening-Programm Schussental gibt für diese Zeit eine Teilnehmerquote von 60% an.

In unserer Datenbank für Tumordokumentation wurden zwischen 01.01.2010 bis 31.12.2013 insgesamt 979 Primärfälle registriert.

2.1.2 Materialgewinnung

Als Informationsquelle diente das Tumorregister des Brustzentrums der Oberschwabenklinik, aus dem an der Quelle anonymisiert, die Falldaten erhoben wurden.

2.2 Methoden

2.2.1 Diagnosesicherung und Procedere

Wird eine Veränderung der Brust inspektorisch, palpatorisch, sonographisch, mammographisch (z.B. im Rahmen des Mammographie-Screenings) oder mittels MRT festgestellt, erfolgt zur histologischen Abklärung eine Gewebeentnahme mittels Stanz- oder Vakuumbiopsie. Das histopathologisch gesicherte Ergebnis eines Mammakarzinoms wird der

Patientin mitgeteilt und mit ihr nach stattgefundener interdisziplinärer Tumorkonferenz das weitere Procedere besprochen.

Je nach Tumorstadium und -charakter folgt die Therapie in drei Säulen mit Chirurgie (brusterhaltend (BET) oder Mastektomie), Strahlentherapie und Systemtherapie. Letztere umfasst beim Mammakarzinom die Chemotherapie, die endokrine Therapie sowie die zielgerichteten Therapien (targeted therapies) mit Antikörpern und Tyrosinkinaseinhibitoren [63, 86].

Zur operativen Therapie zählt auch die Entfernung von axillären Lymphknoten. Bei palpatorisch oder sonographisch unauffälligen Lymphknoten wird nur der Wächterlymphknoten (englisch auch Sentinel node) entfernt. Beim Wächterlymphknoten handelt es sich um den ersten Lymphknoten, zu dem die Lymphe aus dem Tumorgebiet als erstes abfließt. Das Aufspüren des Wächterlymphknotens geschieht, indem man ihn mit einem Farbstoff oder einem schwach radioaktiven Eiweißpräparat markiert.

Sollte der Wächterlymphknoten klinisch auffällig sein oder im intraoperativen Schnellschnitt Tumorzellen enthalten, ist davon auszugehen, dass auch nachgeschaltete Lymphknoten befallen sind. In solch einem Fall sollten weitere Lymphknoten aus der Achselhöhle entfernt werden, die sogenannte klassische Axilladissektion. Eine Stagginguntersuchung von Lunge, Leber und Knochen, mittels Lungenröntgen, Oberbauchsonographie (und ggf. CT-Abdomen) und Knochenszintigraphie soll eine mögliche Fernmetastasierung ausschließen.

Ob und in welcher Form eine Strahlen- oder systhemische Therapie erfolgt, hängt von der Operationsmethode, vom postoperativen TNM-Stadium und verschiedenen Prognosefaktoren ab [63, 64].

2.2.2 Datenerhebung

Diese Arbeit stellt Patientinnen einer Screeninggruppe mit Patientinnen aus einer Non-Screeninggruppe gegenüber. Nachdem das krankenkassen-finanzierte Screening die Altersgruppe von 50-69 umfasst, wurde - um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen - die Non-Screeninggruppe ebenfalls

auf die Alterskohorte 50 bis 69 Jahren beschränkt. Außerdem wurden aus dem Gesamtkollektiv alle Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie und Patientinnen mit unzureichenden Datenangaben ausgeschlossen.

Somit bestand der endgültige Datensatz aus insgesamt 408 Patientinnen, wobei 281 dem Brustzentrum Ravensburg und 127 Wangen zugehörig waren. Von den 408 Patientinnen gehörten 202 Patientinnen der Screeninggruppe und 206 der Non-Screeninggruppe an.

Zur Sammlung und anschließender Auswertung wurde ein SPSS Datensatz mit folgenden Punkten erstellt:

Tabelle 1: Zusammenstellung der Patientinnen- und Pathologiecharakteristika des Brustzentrums Oberschwaben im Untersuchungszeitraum 2010 bis 2013, welche zur Erstellung des Datensatzes angewandt wurden.
Hormone replacement therapy (HRT), Ductales carcinoma in situ (DCIS), Lobuläres carcinoma in situ (LCIS), Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-neu), positiv (pos), negativ (neg), Proliferationsmarker (Ki-67), Tumor-Nodus-Metastasen-Stadium (TNM-Stadium), postoperativ histopathologische Tumorgröße 1-4 (pT1-4), postoperativ histhopathologisch regionärer Lymphknotenbefall 0-3 (pN 0-3), keine Fernmetastasen (M0), Fernmetastasen vorhanden (M1)

-Screeningpatientin ja/nein -Screeningort (Wangen/Ravensburg) -Geburtsjahr -Datum der Erstdiagnose -Gewicht -Größe -Hormon-Ersatz Therapie (HRT) ja/nein	-Betroffene Brustseite L/R -TNM-Stadium pT1-4, pN0-3, M0-M1 -Grading invasiver Tumor, in situ Tumor -DCIS, LCIS -kein Grading in situ Tumor -Progestoronrezeptor pos/neg -Östrogenrezeptor pos/neg -HER2-neu pos/neg -Ki-67 in % -Histologie: invasiv duktal, invasiv lobulär, invasiv andere, nur nicht invasiv

2.2.3 Risikofaktoren

Der Body Mass Index (BMI) wurde aus der Gewichts- und der Größenangabe nach folgender Formel berechnet:

$BMI = m/l^2$ (m=Körpermasse=Gewicht in kg; l=Körpergröße in m)

Die Angabe zur Hormoneinnahme im Rahmen einer Hormonersatztherapie wurde unabhängig vom Menopausenstatus, Menge, Dauer und Präparat betrachtet und lediglich als eingenommen oder nicht eingenommen dokumentiert.

2.2.4 Pathologische Begutachtung der Tumormerkmale

Die Begutachtung der Operations- und Stanzpräparate durch die Pathologie ermöglicht eine exakte Diagnosestellung und die Bestimmung von prognostischen und prädiktiven Faktoren, die entscheidend sind für die weitere individuell zugeschnittene Therapieplanung.

Die pathomorphologische Begutachtung des Mammakarzinoms enthält folgende Informationen:

Histologischer Typ (nach WHO)
Tumorgraduierung (nach Elston und Ellis)
Resektionsränder (R-Klassifikation) und Sicherheitsabstände

Exakte Tumorklassifikation (TNM) nach WHO mit Angaben zur Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Lymph- und Blutgefäßeinbruch

Immunhistochemische und gegebenenfalls auch molekularbiologische Zusatzuntersuchungen zur Bestimmung des Hormonrezeptorstatus (Östrogen- und Progesteronrezeptoren), des HER2-neu Status und weiterer neuerer Prognosefaktoren wie z.B. Ki-67, uPA/PAI.

2.2.5 Histologischer Typ

Die histologische Typisierung des Mammakarzinoms erfolgt nach der WHO Klassifikation [128]. Die letzte Aktualisierung der WHO Klassifikation erfolgte 2012. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die histologische Typisierung in 4 Gruppen aufgeteilt. Zu den ersten dreien gehören die „invasiv duktalen“ (hierzu zählen auch die invasiven NST Karzinome ab 2012), „invasiv lobulären“ und „invasiv anderen“ Karzinome (hierzu zählen alle anderen invasiven Karzinome wie invasiv tubulär, invasiv muzinös usw.). Diese

werden von der letzten „nur nicht invasiven“ (hierzu zählen in situ Tumore wie DCIS und CLIS) Gruppe unterschieden.

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome [128]

-Invasives Karzinom of no special type -Invasives lobuläres Karzinom -Tubuläres Karzinom -Kribriformes Karzinom -Muzinöses Karzinom -Karzinom mit medullären Eigenschaften -Karzinom mit apokriner Differenzierung -Karzinom mit Siegelzellring Differenzierung -Invasive mikropapilläre Karzinome -Metaplastische Karzinome	-Karzinome mit neuroendokrinen Eigenschaften -Sekretorisches Karzinom -Invasives papilläres Karzinom -Azinuszell-Karzinom -Mucoepidermoides Karzinom -Polymorphes Karzinom -Onkozytäres Karzinom -Lipidreiches Karzinom -Glykogenreiches Klarzellkarzinom -Sebazeöses Karzinom -Speicheldrüsen-/Adnex typische Tumoren

2.2.6 Grading

Das histologische Grading beschreibt den Malignitätsgrad von invasiven Mammakarzinomen. Es gibt an wie sehr die Tumorzelle vom gesunden Gewebe abweicht.

Zertifizierte Mammographie-Screeningzentren verwenden entsprechend der S3-Leitlinien einheitlich das histopathologische Grading nach einer Modifikation des von Bloom und Richardson [10] vorgeschlagene Kombinationsgrading von Elston und Ellis [35], welches von der WHO ebenfalls als Standartschema empfohlen wird [128].

Das histopathologische Grading ermittelt die Tubulusausbildung, die Kernpolymorphie und die Mitoserate und erfasst diese mit einem Zahlenwert. Jedem Summenscore steht ein bestimmter Grad der Malignität gegenüber.

Das Bewertungssystem der Tumorzellen nach Elston und Ellis beschreibt, welche Merkmale (Tubulusbildung, Kernpolymorphie, Mitoserate) die

Krebszellen aufweisen und wie stark diese ausgebildet sind. Reduzierend auf die Scoresumme wirken sich hohe Tubulusbildung, geringe Kernpolymorhie und geringe Zellteilungsgeschwindigkeit aus. Je geringer die Scoresumme, desto gutartiger der Tumor, d.h., dass ein Grad 1 (G1) Tumor eine geringe, ein G2 Tumor eine mittlere und ein G3 Tumor eine hohe Bösartigkeit aufweist.

Tabelle 3: Kriterien des histologischen Gradings nach Elston und Ellis [35] High power field (HPF); Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße entsprechend den Kriterien für das Grading des Mammakarzinoms. Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfeld-durchmesser von 0,6 mm [10, 70].

Scorewert	Tubulusbildung	Kernpolymorphie	Mitoserate (Mitosen/10 HPF)
1	>75%	Gering	<10
2	10-75%	Mittelgradig	11-20
3	<10%	Stark	≥21
Summenscore: 3-9			
Scoresumme	Grading	Definition	
3-5	G1	gut differenziert	
6-7	G2	mäßig differenziert	
8-9	G3	schlecht differenziert	

2.2.7 Tumorklassifikation

Eine übersichtliche Zusammenfassung des Tumorstadiums erfolgt entsprechend einer international standardisierten Richtlinie der UICC.

Tabelle 4: Klinische (präoperative) cTNM-Einteilung des Mammakarzinoms, vereinfacht [125] Klinisch (c), Tumor (T), Nodus (N), Metastase (M)

Stadium	Erklärung
T (Primärtumor)	
TX	Der Primärtumor kann nicht klinisch beurteilt werden (z. B. nach Exzision vor klinischer Beurteilung)
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
– T1mi	Ausdehnung 0,1 cm oder weniger (Mikroinvasion)
– T1a	Mehr als 0,1 bis max. 0,5 cm
– T1b	Tumor 0,5–1 cm
– T1c	Tumor 1–2 cm
T2	Tumor zwischen 2 und 5 cm
T3	Tumor >5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit Infiltration von Haut und/oder Brustwand
N	(Klinischer Lymphknotenbefall)
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Regionäre Lymphknoten tumorfrei
N1	Ipsilaterale axilläre Lymphknoten befallen, beweglich
N2a	Ipsilaterale axilläre Lymphknoten, fixiert
N2b	Lymphknoten entlang der A. mammaria interna, ohne klinisch erkennbaren axillären Lymphknotenbefall
N3	Lymphknoten infraklavikulär und/oder supraklavikulär
M	(Fernmetastasen)
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

2.2.8 Hormonrezeptorstatus

In Tumoren werden mehrere Wachstumsfaktoren östrogenabhängig produziert. Durch Selbststimulation (autokrine Regulation) können Tumorzellen eine höhere Wachstumsrate und Aggressivität erreichen. Die autokrine Regulationsschleife kann durch Blockade des Östrogenrezeptors und die damit verbundene Reduktion der Bildung verschiedener

Wachstumsfaktoren unterbunden werden. Die Analyse der Hormonrezeptoren ist daher von absolut wichtiger Bedeutung.

Als Methode zur Hormonrezeptorbestimmung wird der quantitative Enzymimmunassay angewandt. Die ehemals radioaktive Messmethode wurde von dieser abgelöst. Zwischen beiden Methoden besteht ein hoher Grad an Übereinstimmung. Der Vorteil beim immunhistochemischen Nachweis liegt darin, dass kleinste Gewebemengen ausreichen, um an Kryostatschnitten als auch an formalinfixierten, paraffineingebetteten Gewebematerialien die Untersuchung durchzuführen.

Gemäß der Einteilung von Remmele und Stegner wird aus dem Produkt der Punkte für Färbeintensität und dem Prozentsatz positiver Zellen ein immunreaktiver Score (IRS) (0-12) ermittelt, wobei 0 für keine Rezeptorexpression steht [88].

Das Ansprechen einer Antihormontherapie ist umso besser, je höher der immunreaktive Score ist. Nach Definition der AGO besteht eine antihormonelle Behandlungsindikation, wenn mehr als 10% der Tumorzellen sich farbintensiv zeigen [99].

Tabelle 5: Remmele-Score zur Bewertung des Färbeergebnisses [88]

Punkte	Färbeintensität	Anteil positiver Zellkerne
0	keine Anfärbung	0%
1	schwach	<10%
2	mäßig	11% - 50%
3	stark	51% - 80%
4	-	81% - 100%

2.2.9 HER2-neu

Das HER2-neu Gen Produkt (human epidermal growth faktor 2-Onkogen), welches auch als c-erbB2-Genprodukt, p185 oder CD380 bekannt ist, gehört zur Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren. Es ist ein 185kDa transmembranes Glykoprotein mit Tyrosinkinaseaktivität. Eine Überexpression von HER2-neu auf Tumoroberflächen ist mit einem

aggressiven biologischen Verlauf und einer ungünstigen Prognose assoziiert [104, 105].

Das HER-Gen ist in etwa 30% der Brustkrebspatientinnen überexprimiert [96, 97]. Der Nachweis einer HER-Überexpression eines Mammakarzinoms wird zur Bestimmung der Eignung für eine Trastuzumab -Therapie als notwendig erachtet [85].

Der HER2-neu Rezeptor kann durch Immunhistochemie nachgewiesen werden. Das immunhistochemische Ergebnis wird nach einem Färbetest, bei dem die Stärke der Färbung, die Anzahl der positiven Zellen und die Qualität sowie Lokalisation des Signals bewertet werden, anhand eines Scores von „0“- „3+“ mitgeteilt.

Übliche immunhistochemische Tests sind der HercepTest® (DAKO) und der Pathway™ HER2-neu (Ventana).

Bei mäßig überexprimierenden Karzinomen, wird im histopathologischen Bericht eine 2+ vermerkt. In solch einem Fall muss eine sogenannte FISH-Analyse durchgeführt werden (FISH= Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung). Dieser Test zur Genamplifikation fällt entweder positiv (+) oder negativ (−) aus.

Eine Antikörpertherapie wird angewandt, wenn die immunhistochemische Färbung ein 3+ Ergebnis ergibt oder die FISH-Analyse positiv ausfällt.

Schlußfolgerung:

Bei einem 3+ Ergebnis ist die Indikation zur Antikörpertherapie gegeben.

Bei einem 2+ Ergebnis ist die Indikation zur Gen-Amplifikation gegeben. Bei positiver Gen-Amplifikation ist eine entsprechende Therapie gerechtfertigt, sonst nicht.

Bei einem 1+ und 0 Ergebnis ist eine Antikörper-Therapie nicht gerechtfertigt.

2.2.10 Ki-67

Das Ki-67 Antigen ist ein nukleäres Protein, das sämtlichen Phasen des Zellzyklus mit Ausnahme der G0-Phase exprimiert wird [41].

Mit Ki-67 Antikörpern ist der Nachweis von proliferierenden Zellen und die Unterscheidung von ruhenden Zellen möglich. Der Nachweis der Wachstumsfraktion oder Mitoserate innerhalb einer Zellpopulation dient der Beurteilung der Dignität von Tumoren [44, 133, 115, 118].

Von einer hohen Proliferationsrate spricht man ab einem Nachweis von Ki-67 von 14% der Zellen [42].

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS der Version 18 (Statistical Package for the Social Sciences, Inc., Chicago, USA). Vor Beginn der Auswertung fand eine Plausibilitätskontrolle statt.

Der Chi-Quadrant-test diente dazu, mögliche Abhängigkeiten zwischen kategorialen Variablen aufzuzeigen. Mit Hilfe des t-Tests wurde untersucht, ob sich der Mittelwert in 2 Gruppen signifikant unterscheidet (Zwei-Stichproben-t-Test). Zur Prüfung der Abhängigkeiten von ordinalskalierten Variablen wurde der Wilcoxen-Rank-Test angewendet.

Als Signifikanzniveau wurde $p<0,05$ definiert.

Alle Daten wurden als Häufigkeit (N=Anzahl), als prozentualer Anteil, als Mittelwert oder als Standardabweichung (SD) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Übersichtsdaten des Gesamtkollektivs

Im Zeitraum vom 01.Januar 2010 bis 31.Dezember 2013 erkrankten am Brustzentrum der Oberschwabenklinik (Ravensburg und Wangen) 979 Patientinnen an Mammakarzinom. Die Gesamtanzahl der Patientinnen aus Ravensburg beträgt 573, die der aus Wangen 406.

Aus diesem Gesamtkollektiv wurden alle Patientinnen mit neoadjuvanter Chemotherapie und Patientinnen mit unzureichenden Datenangaben herausgefiltert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Non-Screeninggruppe der Altersgruppe der Screeningpatientinnen (50-69 Jahre) angepasst, d.h. alle Patientinnen <50 Jahre und alle Patientinnen >69 Jahren wurden aussortiert. Für die Altersangabe wurde jenes zum Zeitpunkt der Erstdiagnose genommen. Somit wurde die Analyse mit 408 Patientinnen gestartet.

Das Alter der jüngsten Patientin aus der nicht sortierten Non-Screeninggruppe betrug 24 Jahre, das der Ältesten 95 Jahre.

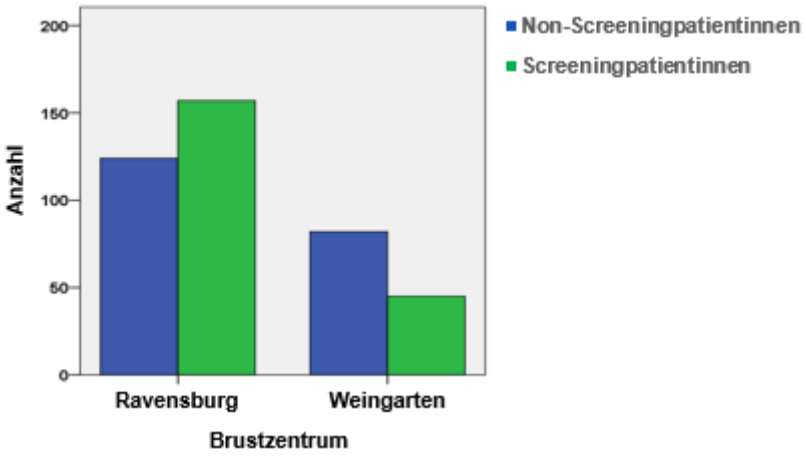

Abbildung 1: Anzahl der Screening- vs. Non-Screeningpatientinnen der Brustzentren Ravensburg und Wangen im Zeitraum 2010-2013.

Die Anzahl der Screeningpatientinnen in RV betrug 157 (77,7%) die der Non-Screeningpatientinnen 124 (60,2%).

Die Anzahl der Screeningpatientinnen in Wangen betrug 45 (22,3%), die der Non-Screeningpatientinnen 82 (39,8%).

Zwischen den Screeninggruppen und den Brustzentren wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden (chi²=14,62ª, df=1, p≤0,001). In RV ist die Anzahl der Screeningpatientinnen größer, im Vgl. ist die Anzahl der Non-Screeningpatientinnen in Wangen prozentual stärker.

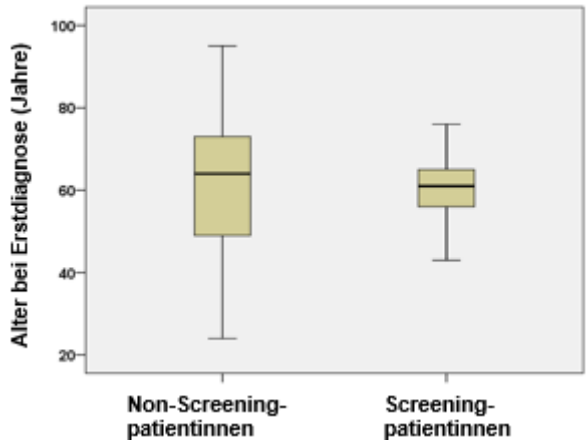

Abbildung 2: Alter der Screening- und Non-Screeningpatientinnen bei Erstdiagnose am Brustzentrum Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013.

3.2 Risikofaktoren

3.2.1 Body Mass Index

Bezüglich des BMI wurden in der Non-Screeninggruppe 203 Patientinnen registriert, bei 3 Patientinnen konnte der BMI wegen fehlender Angaben zum Gewicht und der Größe nicht berechnet werden, der Mittelwert lag hier bei 25,75. In der Screeninggruppe konnte der BMI bei allen 202 Patientinnen ermittelt werden, der Mittelwert lag bei 27,06.

Tabelle 6: Vergleich Body Mass Index (BMI) zwischen Screeningpatientinnen und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)

Variable	Wert	S	NS	p
n= Anzahl		202	203	0,005
BMI	Minimum	18,37	16,14	
	Maximum	46,06	51,37	
	Mittelwert	27,06	25,75	

Zahlenmäßig gab es einen signifikanten Zusammenhang bzgl. des BMI zwischen den beiden Vergleichsgruppen (p≤ 0,005). Wobei die Patientinnen in der Screeninggruppe einen höheren BMI aufwiesen.

3.2.2 Hormonersatztherapie

Tabelle 7: Vergleich Hormonersatztherapie (HRT) zwischen Screeningpatientinnen und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)

Variable	Wert	n=Anzahl		%		chi²	df	p
		S	NS	S	NS			
HRT	ja	67	68	33,2	34	0,031[a]	1	0,860
	nein	135	132	66,8	66			

In beiden Gruppen hatte knapp mehr als die Hälfte der Patientinnen (Screening: n=135, %=66,8; Non-Screening: n=132, %=66,0) keinen Gebrauch von HRT gemacht.

Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Zusammenhang bzgl. Einnahme von HRT (chi²=0,031ª, df=1, p≤0,860).

3.3 Tumorcharakteristika

3.3.1 TNM-Stadium

Tabelle 8: Vergleich TNM-Status (Tumor-, Nodus-, Metastasen Klassifikation) zwischen Screening (S) und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)

Variable	Wert	n=Anzahl		%		chi²	df	p
		S	NS	S	NS			
pT	1	134	107	66,9	66,3	28,219[a]	4	0,000
	2	34	70	16,8	34,0			
	3	1	1	0,5	0,5			
	4	0	9	0,0	4,4			
	in situ	33	19	16,3	9,2			
pT kategorisch	in situ/1	167	126	82,7	61,2	23,309[a]	1	0,000
	2/3/4	35	80	17,3	38,8			
pN	0	148	134	76,3	66,3	6,754[a]	3	0,080
	1	30	36	15,5	17,8			
	2	16	17	5,2	8,4			
	3	6	15	3,1	7,4			
M	0	174	186	100,0	96,9	5,528[a]	1	0,031
	1	0	6	0,0	3,1			

3.3.2 Tumorgröße

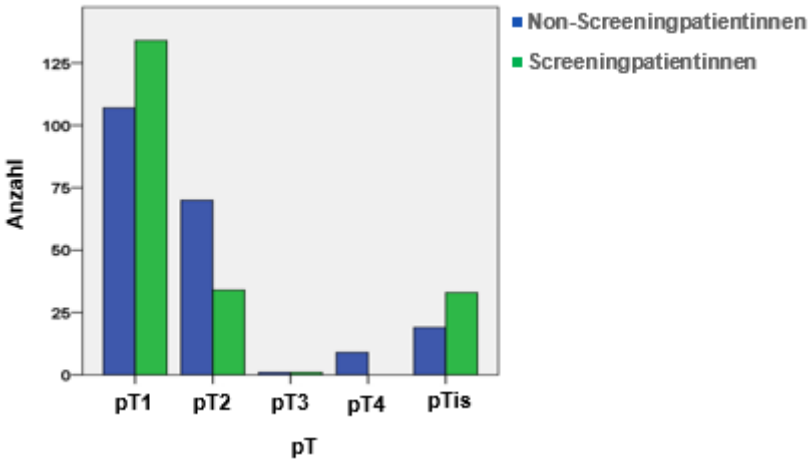

Abbildung 3: Anzahl der Tumorgrößen (pT) bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. pT1 (Tumorgröße <2 cm), pT2 (Tumorgröße 2-5 cm), pT3 (Tumorgröße >5 cm), pT4 (Tumor jeder Größe mit Infilt Infiltration von Haut und/oder Brustwand), pTis (Carcinoma in situ).

Die Anzahl der pT1-Tumoren war in beiden Gruppen am größten (n=241, %=59,1) gefolgt von pT2- (n=104, %=25,5) und pTis-Tumoren (n=52, %=12,7). In der Non-Screeninggruppe war die Anzahl der pT2 Fälle doppelt so hoch (n=70, %=34,0) als in der Screeninggruppe (n=34, %=16,8).

Die größeren Tumore waren insgesamt selten, pT3 in beiden Gruppen jeweils nur einmal vorkommend und pT4 in der Non-Screeninggruppe 9 mal. In der Screeninggruppe gab es keinen Fall mit pT4. Die Voraussetzungen für den Chi²-Test waren nur teilweise erfüllt, da die Gruppe der pT3 nur aus 2 Patientinnen bestand und die der pT4 aus 9 Patientinnen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden pT2-4 und pT1 mit pTis zusammengefasst.

Zwischen den beiden Vergleichsgruppen bestand ein signifikanter Zusammenhang ($chi^2=23{,}309^a$, df=4, p≥0,000) bzgl. der pT2-4 und der pT1 bzw. pTis-Stadien. In der Screeninggruppe konnten mehr Tumorvorstufen (pTis) und kleinere Tumore (pT1) nachgewiesen werden.

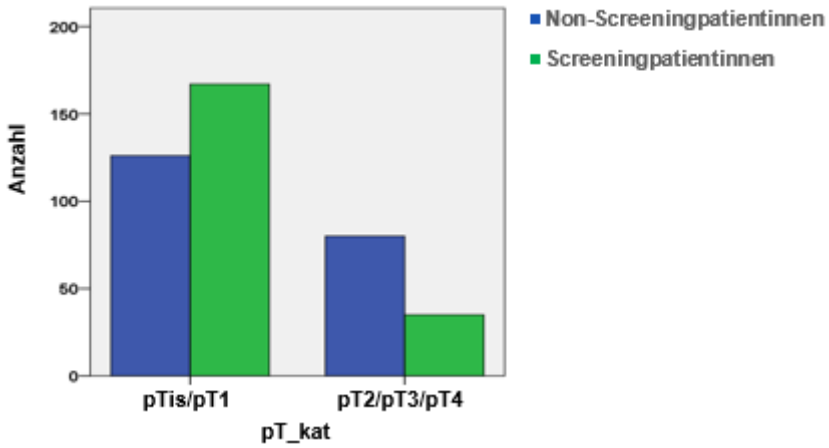

Abbildung 4: Zusammengefasste Tumorgrößen (pT_kat) der Sceening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. pT1 (Tumorgröße <2 cm), pT2 (Tumorgröße 2-5 cm), pT3 (Tumorgröße >5 cm), pT4 Tumor jeder Größe mit Infiltration von Haut und/oder Brustwand), pTis (Carcinoma in situ).

3.3.3 Nodalstatus

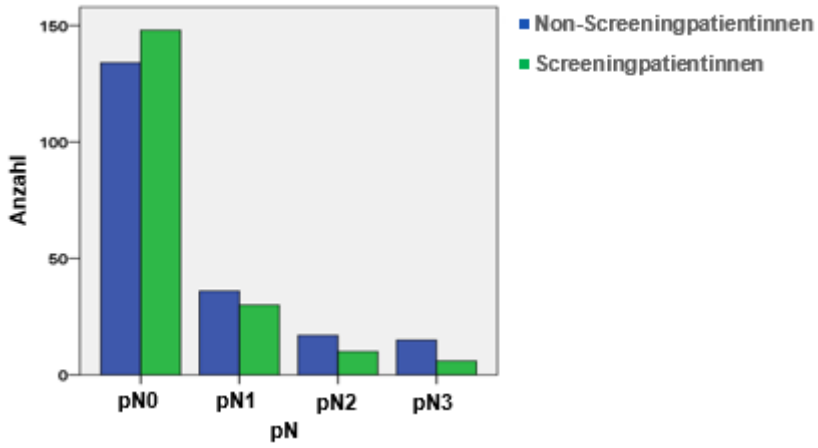

Abbildung 5: Anzahl des Lymphknotenbefalls (pN) bei Screening und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. pN0 (regionäre Lymphknoten tumorfrei), pN1 (Metastase(n) in 1-3 axilären Lymphknoten), pN2 (Metastasen in 4-9 axilären Lymphknoten), pN3 (Metastasen in 10 oder mehr axilären Lymphknoten oder infra-/supraklavikulärer Lymphknotenbefall).

Die Anzahl der Fälle mit tumorfreien Lymphknoten (pN0) war in beiden Gruppen im Vgl. zu Fällen mit befallenen Lymphknoten (pN1-3) deutlich am größten. Screeningpatientinnen hatten mehr tumorfreie Lymphknoten (n=148, %=71,29) und weniger befallene Lymphknoten (pN1-pN3: n=30, n=10, n=6) im Vgl. zu Non-Screeningpatientinnen. Es wurde ein signifikanter

Zusammenhang zwischen den Vergleichsgruppen und dem Lymphknotenstatus gefunden (chi²=6,754ª, df=3, p≤0,080).

3.3.4 Metastasierung

In beiden Gruppen war die Anzahl der metastasenfreien Fälle ähnlich hoch. In der Non-Screeninggruppe waren 186 (%=96,9) Patientinnen metastasenfrei. In der Screeninggruppe waren 174 (%=100,0) Patientinnen metastasenfrei.

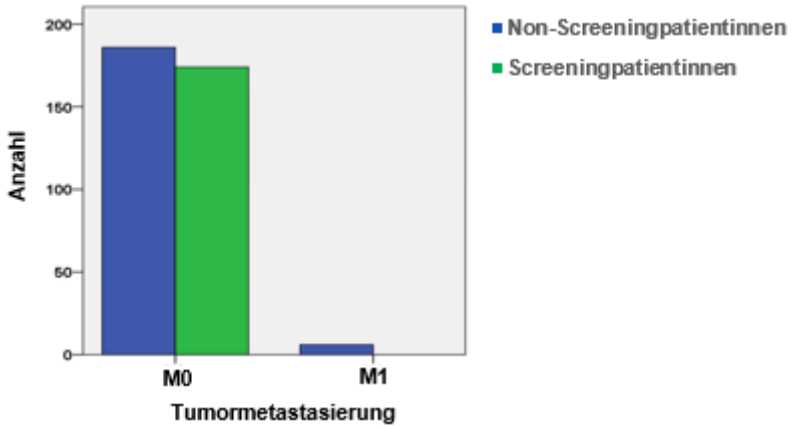

Abbildung 6: Anzahl der Tumormetastasierung (M) bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen im Brustzentrum Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. Metastasenfreiheit (M0), Metastasierung (M1).

Die Zahl der Fälle mit Metastasierung (M1) fiel im Gesamtkollektiv klein aus. In der Non-Screeninggruppe gab es 6 Fälle mit M1, in der Screeninggruppe keinen Fall mit M1, weshalb keine aussagekräftigen Angaben zur Signifikanz gemacht werden konnten.

3.3.5 Lokalisation

Die linke Brustseite war häufiger (links: n=212, %=52,0, rechts: n=196, %=48,0) vom Mammakarzinom betroffen als die rechte Seite.

Ein signifikanter Zusammenhang bzgl. der erkrankten Brustseite zeigte sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen nicht (chi²=1,95ª, df=1, p≤0,163).

3.3.6 Hormonrezeptorstatus

In beiden Gruppen war die Anzahl der Frauen mit positivem Hormonrezeptorstatus (Progestoron-Rezeptor-Status: n=312, %=81,0; Östrogen-Rezeptor-Status: n=354, %=91,9) deutlich größer als die der mit negativem Hormonrezeptorstatus (Progestoron-Rezeptor-Status: n=73, %=19,0; Östrogen-Rezeptor-Status: n=31, %=8,1).

Ein signifikanter Unterschied bzgl. des Progestoron-Rezeptor-Status zeigte sich zwischen den beiden Vergleichsgruppen nicht (chi^2=3,58[a], df=1, p≤ 0,059).

Es bestand kein signifikanter Unterschied bzgl. des Östrogen-Rezeptor-Status zwischen den beiden Vergleichsgruppen (chi^2=1,25[a], df=1, p≤0,265).

3.3.7 HER2-neu

Die Anzahl der Frauen mit negativem Her2-Rezeptor-Status (n=328, %=91,4) war deutlich größer als die der mit positivem HER2-Rezeptor-Status (n=31, %=8,6).

Es bestand kein signifikanter Unterschied bzgl. des HER2-Rezeptor-Status zwichen den Screening- und Non-Screeningpatientinnen.

3.3.8 Ki-67

Tabelle 9: Ki-67: Die Tabelle zeigt die Häufigkeit des Proliferationsmarkers Ki-67 bei Screeningpatientinnen (S) und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)

Variable	Wert	S	NS	p
Anzahl=n		170	186	0,000
	fehlend	32	20	
Ki-67	Minimum	0,0	0,0	
	Maximum	70	80	
	Mittelwert	17,72	23,15	

Über Ki-67 wurde bei 186 Non-Screeningpatientinnen eine Angabe gemacht, bei 20 Frauen fehlte die prozentuale Ki-67-Angabe, der Mittelwert betrug

23,15. In der Screeninggruppe gab es 170 Frauen mit Angabe zu Ki-67, in 32 Fällen fehlte hierzu die Angabe, der Mittelwert lag bei 17,7.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang bzgl. Ki-67 (bei Bereichsangaben Mittelwert; z.B. 50-60=55; 5-10=7,5) zwischen den beiden Vergleichsgruppen nachgewiesen werden (p≤0,000).

3.3.9 Grading invasive Tumoren

Die Anzahl der Fälle mit G2-Tumoren war in beiden Gruppen am größten (Screening: n=96, %=56,8; Non-Screening: n=93, %=49,7). Die Anzahl der G1-Tumoren war in der Screeninggruppe größer (n=48, %=28,4) als in der Non-Screeninggruppe (n=42, %=22,5). Die Anzahl der G3-Tumoren war in der Screeninggruppe um knapp die Hälfte weniger (n=25, %=14,8) als in der Non-Screeninggruppe (n=52, %=27,8).

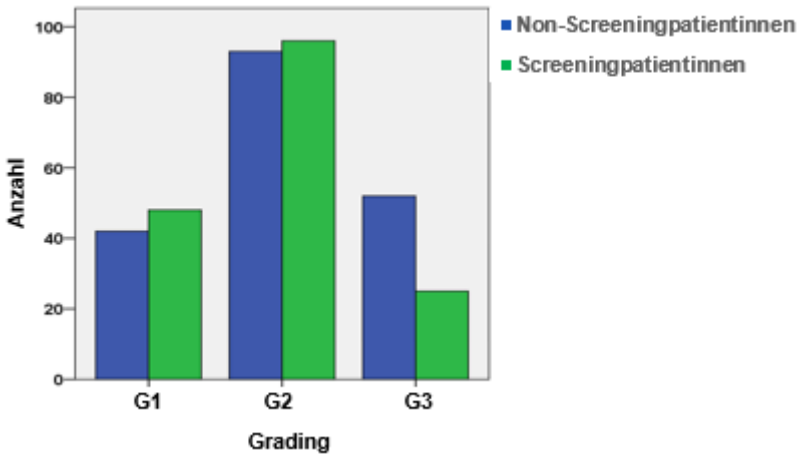

Abbildung 7: Anzahl der Malignitätsgrade (Grading) der invasiven Tumoren bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. Invasiver Tumor gut differenziert (G1), mäßig differenziert (G2), schlecht differenziert (G3).

Ein signifikanter Zusammenhang bzgl. des Grading zwischen den Vergleichsgruppen konnte nachgewiesen werden (chi^2=9,03[a], df=2, p≤0,011).

3.3.10 Histologischer Typ

In beiden Gruppen kamen invasiv duktale Karzinome am häufigsten vor. Die invasiv lobulären und andere invasive (tubuläre, muzinöse, gemischte)

Karzinome kamen in beiden Gruppen deutlich seltener vor. Die nicht invasiven Tumore, zu der DCIS und LCIS zählen, gehörten in beiden Vergleichsgruppen ebenfalls zu den selteneren Tumoren, wobei deren Anzahl in der Screeninggruppe (n=33, %=16,3) größer war als in der Non-Screeninggruppe (n=19, %=9,2).

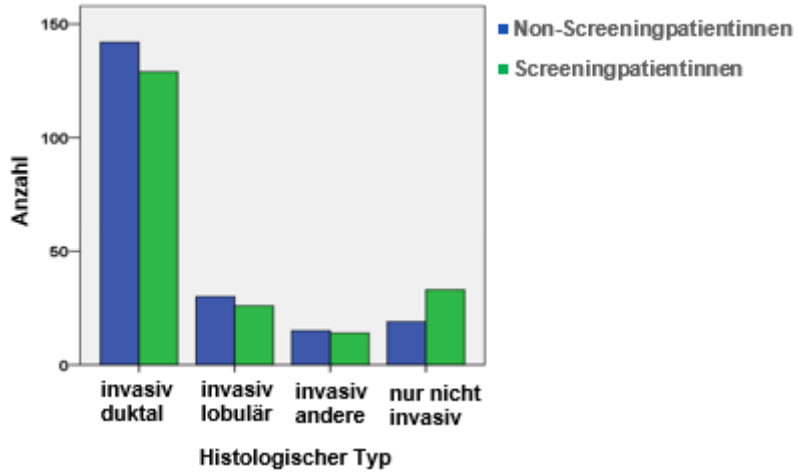

Abbildung 8: Anzahl der histologischen Tumortypen bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang bzgl. der histologischen Typisierung in den beiden Vergleichsgruppen ($chi^2=4,67^a$, df=3, p≤0,197).

3.3.11 Tumorart

Die Tumorart wurde in -invasiv-, -in situ- und in -invasiv plus in situ- aufgeteilt. Der Anteil der gemischten (invasiv plus in situ) Tumore war in beiden Gruppen am größten, gefolgt von den nur invasiven und den in situ Tumoren.

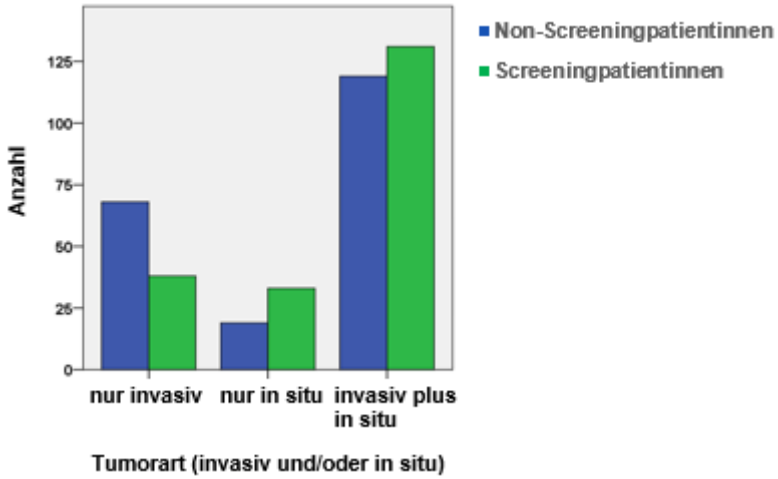

Abbildung 9: Anzahl der Tumorarten (nur invasiv, nur in situ, invasiv plus in situ) bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013.

Der Anteil der in situ Tumore (n=33, %16,3) war in der Screeninggruppe größer, im Vgl. hierzu war der Anteil der nur invasiven (n=38, %=18,8) in dieser Gruppe kleiner als in der Non-Screeninggruppe. Zwischen den beiden Vergleichsgruppen bestand bzgl. der Tumorart ein signifikanter Zusammenhang (chi^2=12,80[a], df=2, p≤0,002).

4 Diskussion

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es Unterschiede zwischen Screeening und Non-Screeningpatientinnnen hinsichtlich Tumorcharakteristika und Risikofaktoren in einem Kollektiv von 408 Patientinnen, die zwischen 2010 und 2013 am Brustzentrum Oberschwaben mit der Diagnose Brustkrebs gemeldet wurden, herauszuarbeiten.

Alter:

Das Alter ist eines der größten Risikofaktoren an Mammakarzinom zu erkranken [120] und gleichzeitig der einzige Prognosefaktor, der selbst nach einem Zeitraum von 10-15 Jahren nach Erstdiagnose des Mammakarzinoms eine wichtige Rolle für das Gesamtüberleben spielt [4].

Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz für Brustkrebs zu [130] und liegt bei Frauen über 65 Jahren dreimal höher als bei 45 Jährigen [55]. Das Mammakarzinom ist damit eine Erkrankung vorwiegend des höheren Lebensalters. Da die Bevölkerung weiter altert, wird auch der Anteil an älteren Patientinnen mit einem Mammakarzinom weiter zunehmen [38].

Ein Alter unter 40 Jahren bei Erstdiagnose kennzeichnet eine schlechtere Prognose [117].

Die Auswertung der Altersverteilung unseres Patientinnenkollektivs ergab ein medianes Erkrankungsalter bei Erstdiagnose von 60 (Non-Screening) und 61 Jahren (Screening). Zum Vergleich gab das Robert Koch-Institut für das Jahr 2011 ein Medianalter von 64 Jahren an. Fast 30% der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre [92].

4.1 Body Mass Index

In der Screeninggruppe ist eine leicht höhere Tendenz hinsichtlich eines prognostisch ungünstig hohen BMI, zu beobachten.

Otto SJ beschrieb in seiner Studie, dass Frauen mit erhöhtem Risiko bgzl. ihres Lebensstils eher die Teilnahme am Screeningprogramm verweigerten.

Die meisten fortgeschrittenen Mammakarzinome wurden bei Screeningverweigerern beobachtet [83].

Ein Lebensstil, der Übergewicht mit sich bringt, erhöht das Risiko an Brustkrebs zu erkranken. Die meisten Frauen mit Brustkrebs sind übergewichtig [7, 90]. Obwohl sich in unseren Daten diese Tendenz zu bestätigen scheint, lässt sich aufgrund der letztendlich zu geringen Fallzahl krankhaft übergewichtiger Patientinnen keine verlässliche Aussage machen.

4.2 Hormonersatztherapie

Unsere Ergebnisse zeigten, dass in beiden Vergleichsgruppen mehr als die Hälfte der Frauen (66,4%) keine HRT eingenommen hatte. Ob die restlichen ca. 34% durch die HRT-Einnahme zur Risikoerhöhung beigetragen hatten, kann anhand dieser Arbeit nicht eruiert werden, da die Dauer, der Zeitpunkt der Einnahme (post- oder prämenopausal) und die Dosierung sowie Zusammensetzung im Rahmen der Datenerhebung nicht abgefragt wurden.

Die S3-Leitlinie beschreibt, dass eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Hormontherapie das Risiko an Brustkrebs zu erkranken von 30 auf 38 von 10 000 Frauen pro Jahr erhöht. Die Auswertung der WHI-Studie im Oktober 2010 ergab eine Zunahme der Brustkrebsrate sowie der Brustkrebs-mortalität unter HRT-Einnahme [21].

Eine Studie aus Schleswig-Holstein zeigt, dass 2 Jahre nach Abnahme der Verordnung von Hormonersatztherapien linear auch die Inzidenz für Brustkrebs sank [54].

Aber auch in anderen Ländern wie zum Beispiel Canada, USA, Deutschland sank die Brustkrebshäufigkeit parallel zu gesunkenen Hormonverordnungszahlen [102].

Die derzeitige Datenlage zeigt, dass eine kombinierte Progesteron-Östrogen-Therapie das Brustkrebsrisiko erhöht, wobei die Einnahmedauer eine wichtige Rolle spielt [22, 25, 107].

4.3 Tumorgröße

Bereits 1969 wurde von Fischer B et al. ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem Gesamtüberleben beschrieben [39].

Durch die Früherkennung wird neben der erkrankungsbedingten Mortalität auch die erkrankungs- und therapiebedingte Einschränkung der Lebensqualität verringert [111].

Die große Canadian Trial Studie [76, 77] untersuchte 39405 Patientinnen im Alter von 50 - 59 Jahren. Diese wurden in mammographisch und klinisch untersuchte vs. nur klinisch untersuchte Patientinnen unterteilt und ab 1981 mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren beobachtet. In den ersten 9 Jahren des Follow-up war der Anteil der über 20mm großen Tumoren bei gescreenten Patientinnen kleiner (21%) als der rein klinisch untersuchten Gruppe ohne Mammographie (56%). Eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Tumorgröße durch Mammographiescreening gerade in der Altersgruppe mit dem höchsten erwarteten Interventionsvorteil (50- 59 Jahre) konnte nachgewiesen werden. Ein Trend zu Lymphknoten-negativen und kleineren Tumoren ließ sich beobachten.

Dieser Trend zur günstigeren Tumorstadienverteilung für Screeningteilnehmerinnen spiegelte sich in den Vergleichsdaten von Screeningteilnehmerinnen mit Daten der bevölkerungsbezogenen Krebsregister vor Einführung des Mammographiescreeningprogramms wieder [59].

Bei mehr als einem Drittel der im Screening diagnostizierten Mammakarzinome ist der maximale Tumordurchmesser kleiner oder gleich 1cm [66].

In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil der frühen Stadien bei gescreenten Patientinnen (pTis=16,3%, pT1=66,3%) deutlich höher als der Anteil der bei Non-Screeningteilnehmerinnen (pTis =9,2%, pT1=51,9%). Diese Ergebnisse stimmen mit dem Jahresbericht 2013, Evaluation des deutschen

Mammographie Screeening Programms überein. Auch hier liegt der Anteil der In-situ-Karzinome im Screening deutlich höher und entspricht mit 20% den Empfehlungen der EU-Leitlinien von >15%. Der Anteil der Tumore ≤20mm (entspricht pT1) liegt hier bei 80,9% [60].

Durch die Einführung des Screeningprogramms konnte in Deutschland der Anteil der prognostisch ungünstigen Karzinome UICC-Stadium II+ (>20mm) von 56% auf 21% gesenkt werden.

4.4 Nodalstatus

Der Lymphknotenstatus spielt für das Gesamtüberleben der Patientinnen eine wichtige Rolle. Patientinnen mit befallenen Lymphknoten haben eine schlechtere Prognose als Patientinnen mit negativem Nodalstatus [26]. Bei tumorfreien Lymphknoten beträgt das Überleben nach 5 Jahren 89%. Bei Befall von 1-3 Lymphknoten verringert sich die Überlebensrate auf 72%. Bei vier oder mehr befallenen Lymphknoten sinkt das Gesamtüberleben auf 63 bis 33% [17, 32]. Laut McGuire sind ungefähr zwei Drittel der Brustkrebs-fälle nodalnegativ [75].

Die repräsentative Auswertung von 28 Screeningeinheiten mit insgesamt rund 400.000 Frauen durch die Kooperationsgemeinschaft Mammographie Deutschland berichtet von einem 78,9% nodalnegativen Anteil der invasiven Tumoren. Am Brustzentrum Oberschwaben stimmt dieser Anteil bei gescreenten Patientinnen mit 76,3% überein. Unter den Non-Screeningteilnehmerinnen liegt dieser Anteil bei 66,3%.

4.5 Metastasenstatus

Im Patientenkollektiv des Brustzentrums Oberschwaben ist der Anteil der prognostisch ungünstigen Tumore in der Non-Screeninggruppe deutlich höher (pT2 doppelt so hoch im Vgl. zur Screeninggruppe, pT4-Tumore kamen in der Screeninggruppe nicht vor, pN3 in der Non-Screeninggruppe mit 7,4% mehr als doppelt so hoch verglichen mit der Screeninggruppe mit 3,1%).

Unsere Ergebnisse bestätigen die günstige Größen- und Stadienverteilung der Karzinome durch Screeninguntersuchung und könnten ein weiteres Indiz für eine mögliche Senkung der Brustkrebssterblichkeit sein.

4.6 Brustseite

Das Mammakarzinom tritt bevorzugt an der linken Brust (53%) und gehäuft am oberen äußeren Quadranten (55%) auf [95, 109]. Auch in unserer Arbeit war die linke Brustseite mit 51,1% die häufiger betroffene Seite. Hierbei zeigten die Screeningpatientinnen mit 55,4% im Vergleich zu den Nichtgescreenten mit 51,6% eine etwas größere Seitenpräferenz.

4.7 Hormonrezeptorstatus

Der Hormonrezepterstatus gilt als prognostischer als auch prädiktiver Faktor. Bei Positivität besteht ein zusätzlicher, prädiktiver, endokriner Therapieansatz [106].

Studien zeigen, dass hormonrezeptorpositive Patientinnen ein besseres krankheitsfreies- und Gesamtüberleben [87] haben als Patientinnen mit negativem Hormonrezeptorstatus, hierbei scheint die Höhe des PR-Levels unterstützend zu wirken [65]. Es zeigte sich in diesem Aspekt kein Vorteil eines Screeningporgrammes. Der Zeitpunkt der Diagnose scheint demnach keinen Einfluß auf die diagnostizierte Tumorbiologie zu haben.

4.8 HER2-neu

Eine Überexpression des HER2-neu erweitert die Therapieoption des Mammakarzinoms durch eine antrazyklinhaltige Chemotherapie und trägt somit zu einer Besserung des rezidivfreien- und Gesamtüberlebens bei.

In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der Patientinnen mit postivem HER2-neu zwischen 7,4% (Non-Screening) und 9,9% (Screening) und somit deutlich unter dem in der Literatur angegebenen Anteil von 20-30% [45, 84, 104, 105]. In der Literatur und in der Auswertung des Mammographie-Screeningprogramms wurden leider keine Aussagen zum HER2-neu bei

Screeningpatientinnen gefunden, weshalb ein Vergleich hier nicht möglich war.

4.9 Ki-67-Index

Das Protein Ki-67 ist in allen sich teilenden Zellen zu finden und dient somit der Bestimmung der Wachstumsrate einer Zellpopulation. Die Expression des Proteins Ki-67 ist in normalem Brustgewebe sehr gering. Bei Mammakarzinomen spricht ein hoher Ki-67-Index für eine schlechtere Prognose [27, 33, 114], aber für ein besseres Ansprechen auf eine systemische Chemotherapie [3, 18].

In der der Literatur werden unterschiedliche Cut-points für Ki-67 verwendet [20, 29, 56].

Gemäß der S3-Leitlinie für Mammakarzinome sollte der Ki-67-Index allein nicht als Entscheidungsgrundlage für eine Therapieentscheidung dienen.

In unserer Arbeit fiel der Ki-67-Index für Non-Screeningpatientinnen prognostisch ungünstiger (Mittelwert 23) aus, als für Screeningpatientinnen (Mittelwert 17). Nach Literaurrecherche ist -das in unserem Kollektiv sehr eindeutige Ergebnis- das erste, das einen signifikaten Zusammenhang des tumorbiologischen Markers Ki-67 mit einer Screeningmaßnahme zeigen konnte.

4.10 DCIS

Die Einführung des systematischen Früherkennungsprogramms führte zum erheblichen Anstieg der duktalen Krebsvorstufen (duktales Carcinoma in situ, DCIS) [14].

Durch Einsatz digitaler Mammographietechniken im Screening in Deutschland liegt die DCIS-Rate bei 20% [59].

Dagegen berichten Weigel et al, dass der Anteil der In-situ-Karzinome mit eher guter Prognose stabil sei [124].

Ein hoher Anteil früher Tumorstadien (in situ oder invasiv) spricht für hohe diagnostische Qualität.

Begründet wird dieser Anstieg durch weltweite wissenschaftliche Arbeiten damit, dass die digitale Mammographie das typische Röntgensymptom des DCIS besser erkennen lässt als die Film-Folien-Mammographie [28, 119, 123].

Der größere Anteil der in situ Karcinome bei Screeningpatientinnen (16,3%) kann auch in der Auswertung des Brustzentrums Oberschwaben gesehen werden (im Vgl.: Non-Screeningteilnehmerinnen 9,2%).

Die höhere Anzahl der in situ Karzinome werden auch kritisch betrachtet [61, 74], mit der Argumentation, dass durch das Screening Tumoren entdeckt werden, welche unentdeckt niemals klinisch symptomatisch geworden wären und auch nicht zum Todesfall geführt hätten [53, 131].

4.11 Grading invasiver Tumoren

Die meisten Karzinome in der hier vorliegenden Studie waren G2- Karzinome, wobei der Anteil dieser bei gescreenten Patientinnen mit 56,8% im Vergleich zu nicht Gescreenten mit 49,7% höher war.

Auch andere Studien belegen, dass G2-Tumoren am häufigsten vorkommen [52, 98].

4.12 Histologischer Typ

Das invasiv-duktale Karzinom macht mit 80% den häufigsten Typ aller invasiven Mammakarzinome aus [12].

Vergleicht man die Verteilung der histologischen Tumortypen unserer Arbeit mit der Literatur [2, 31, 36, 40, 78, 89, 103], so zeigt sich auch in unserer Arbeit, dass der invasiv duktale Tumortyp der am häufigsten vorkommende histologische Typ ist, wobei in der Non-Screeninggruppe der Anteil mit 68,9% höher ist als in der Screeninggruppe (63,9%).

5 Zusammenfassung

Als häufigste Krebserkrankung der Frau, stellt das Mammakarzinom eine bedeutende Herausforderung für die moderne Medizin dar. Dabei stehen verbesserte Therapieansätze immer in direkter Abhängigkeit zu einer mit günstigen Prognosefaktoren korrespondierenden frühen Diagnose.

Das im Jahre 2009 bundesweit eingeführte Mammographie-Screeningprogramm stellt bei einer Vielzahl von zwischenzeitlich durchgeführten Studien derzeit die aussichtsreichste Möglichkeit der frühen Diagnoseerstellung und Behandlung von Brustkrebserkrankungen dar.

Ziel dieser Arbeit war es, in einer retrospektiven Gegenüberstellung von insgesamt 408 Brustkrebspatientinnen des Brustzentrums der Oberschwabenklinik aus dem Zeitraum 2010 bis 2013, Unterschiede zwischen Screening- und Non-Screeningpatientinnen hinsichtlich ihrer Tumorcharakteristika, Risikofaktoren zu analysieren.

Dabei ergaben sich folgende Feststellungen:

Der überwiegenden Literatur entsprechend wurden in der Screeninggruppe deutlich mehr kleinere Tumore und Vorstufen entdeckt.

Der Lymphknotenbefall war in beiden Gruppen in der Minderheit, wies aber bezogen auf die Anzahl der befallenen Lymphknoten in der Non-Screeninggruppe einen signifikant höheren Anteil auf.

Gleichermaßen war der prognostisch günstigere negative HER2-neu Status und der positive Hormonrezeptorstatus in beiden Gruppen in der Überzahl. Mit Außnahme von Ki67 gab es keinen signifikanten Unterschied in der Tumorbiologie zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Bezogen auf den Ki-67-Index ergaben sich für die Non-Screeninggruppe die ungünstigeren Werte. Während der Mittelwert bei der Non-Screeninggruppe bei 23,15 lag, wurde bei der Screeninggruppe ein Mittelwert von 17,7 ermittelt.

Das Durchschnittserkrankungsalter wies keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen auf. Ebenso war die Anzahl der Frauen mit angewandter Hormonersatztherapie gleichermaßen in der Minderheit.

Der Mittelwert des Body Mass Index als Risikofaktor, lag in beiden Gruppen über der Risikogrenze. Patientinnen in der Screeninggruppe hatten einen signifikant höheren Body Mass Index.

Bezüglich des Grading stellten die mäßig differenzierten Tumore in beiden Gruppen die häufigste Variante dar, während in der Screeninggruppe die günstigeren Gradings überwogen.

Im Ergebnis ist durch das Mammographie-Screening eine Tendenz zu prognostisch günstigeren Stadien zu beobachten. Diese Erkenntnis wird auch durch unsere Arbeit bestätigt. Insbesondere die Verminderung des Differenzierungs-Markers Ki67 ist ein interessanter Befund, der weitere Untersuchungen rechtfertigt.

6 Literaturverzeichnis

1 Alexander, F.E., Anderson, T.J., Brown, H.K., Forrest, W., Hepburn, W., Kirkpatrick, A.E., McDonald, E., Muir, B.B., Prescott, R.J., Shepherd, S.M. The Edinburgh randomised trial of Breast cancer screening: results after 10 years follow-up. *Br J Cancer* 70, 542-548 (1994)

2 Allen, C., Cox, E.B., Manton, K.G., Cohen, H.J. Breast cancer in the elderly: Current patterns of care. *J Am Geriatr Soc* 34, 637-642 (1986)

3 Archer, C.D., Parton, M., Smith, I.E., Ellis, P.A., Salter, J., Ashley, S., Gui, G., Sacks, N., Ebbs, S.R., Allum, W., Nasiri, N., Dowsett, M. Early changes in apoptosis and proliferation following primary chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 89, 1035-1041 (2003)

4 Arriagada, R., Le, M.G., Dunant, A., Tubiana, M., Contesso, G. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopatho-logic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 106, 743-750 (2006)

5 Arver, B., Du, Q., Chen, J., Luo, L., Lindblom, A. Hereditary breast cancer: a review. *Semin Cancer Biol* 10, 271-288 (2000)

6 Atkinson, E.N., Brown, B.W., Montague, E.D. Tumor volume, nodalstatus, and metastasis in breast cancer in women. *J.Natl.CancerInst.* 76, 171-178 (1986)

7 Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos-Santos-Silva, I., Leon, D.A., Smeeth, L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 384, 755-765 (2014)

8 Bhatia, S., Robison, L.L., Oberlin, O., Greenberg ,M., Bunin, G., Fossati-Bellani, F., Meadows, A.T. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin’s disease. *N Engl J Med* 334, 745-751 (1996)

9 Bjurstam, N., Björneld, L., Warwick, J., Sala, E., Duffy, S.W., Nyström, L., Walker, N., Cahlin, E., Eriksson, O., Hafström, L.O., Lingaas, H., Mattsson, J., Persson, S., Rudenstam, C.M., Salander, H., Säve-Söderbergh, J., Wahlin, T. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 97, 2387–2396 (2003)

10 Bloom, H.J., Richardson, W.W. Histologicalgrading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br.J.Cancer* 11, 359-377 (1957)

11 Böcker, W., Decker, T. Pathologie des invasiven Mammakarzinoms. Der Onkologe. *Springer-Verlag*, 443-453 (2008)

12 Böcker, W., Denk, H., Heitz, U. Pathologie. *Urban&Fischer*, 987–996; 169–198 (2004)

13 Boyd, N.F., Guo, H., Martin, L.J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., Jong, R.A., Hislop, G., Chiarelli, A., Minkin, S., Yaffe, M.J. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 356, 227-236 (2007)

14 Braisch, U., Geiss, K., Radespiel-Tröger, M., Meyer, M. Population-Based Effects of Mammography Screening in Bavaria on the Distribution of TNM-T Categories, with Respect to Different Histological Subgroups. *Breast Care* 7, 303-309 (2012)

15 Britt, K. Menarche, menopause, and breast cancer risk. *Lancet Oncol* 13, 1071-1072 (2012)

16 Bundred, N.J. Prognostic and predictive factors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 27, 137-142 (2001)

17 Carter, C.L., Allen, C., Henson, D.E. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 63, 181-187 (1989)

18 Chang, J., Ormerod, M., Powles, T.J., Allred, D.C., Ashley, S.E., Dowsett, M. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma. *Cancer* 89, 2145-2152 (2000)

19 Chang-Claude, J., Becher, H., Hamann, U., Schroeder-Kurth, T. Risk assessment for familial occurrence of breast cancer. *Zentralbl Gynakol* 117, 423 (1995)

20 Cheang, M.C., Chia, S.K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M., Davies, S., Bernard, P.S., Parker, J.S., Perou, C.M., Ellis, M.J., Nielsen, T.O. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 20, 736-750 (2009)

21 Chlebowski, R., Anderson, G., Gass, M. Estrogen plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women. *JAMA* 304, 1684–1692 (2010)

22 Chlebowski, R., Hendrix, S.L., Langer, R.D., Stefanick, M.L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R.J., Gilligan, M.A., Cyr, M.G., Thomson, C.A., Khandekar, J., Petrovitch, H., McTiernan, A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 289, 3243–3253 (2003)

23 Cianfrocca, M., Goldstein, L.J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 9, 606-616 (2004)

24 Colditz, G.A., Kaphingst, K.A., Hankinson, S.E., Rosner, B. Family history and risk of breast cancer: nurses‘ health study. *Breast Cancer Res Treat* 133, 1097-1104 (2012)

25 Collins, J.A., Blake, J.M., Crosignani, P.G. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 11, 545–560 (2005)

26 Colzani, E., Liljegren, A., Johansson, A.L., Adolfsson, J., Hellborg, H., Hall, P.F., Czene, K. Prognosis of patients with breast cancer: causes of

death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 29, 4014-4021 (2011)

27 De Azambuja, E., Cardoso, F., de Castro, G., Colozza, M., Mano, M.S., Durbecq, V., Sotiriou, C., Larsimont, D., Piccart-Gebhart, M.J., Paesmans, M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 96, 1504-1513 (2007)

28 Del Turco, M.R., Mantellini, P., Ciatto, S., Bonardi, R., Martinelli, F., Lazzari, B., Houssami, N. Full-Field Digital Versus Screen-Film Mammography: Comparative Accuracy in Concurrent Screening Cohorts. *AJR* 189, 860–866 (2007)

29 Denkert, C., Blohmer, J.U., Müller, B.M., Eidtmann, H., Schmitt, W.D., Eiermann, W., Gerber, B., Tesch, H., Hilfrich, J., Huober, J., Fehm, T., Barinoff, J., Jackisch, C., Prinzler, J., Rüdiger, T., Erbstösser, E., Blohmer, J.U., Budczies, J., Mehta, K.M., von Minckwitz, G. Ki-67 levels in pretherapeutic core biopsies as predictive and prognostic parameters in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol*, 2786-2793 (2013)

30 Denley, H., Pinder, S.E., Elston, C.W., Lee, A.H.S, Ellis, I.O. Preoperative assessment of prognostic factors in breast cancer. *J Clin Pathol* 54, 20-24 (2001)

31 Diab, S.G., Elledge, R.M., Clark, G.M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Nat Canc Inst* 92, 550-556 (2000)

32 Dixon, M. ABC of breast diseases. *BMJ Books*, 43 (2005)

33 Domagala, W., Markiewski, M., Harezga, B., Dukowicz, A., Osborn, M. Prognostic significance of tumor cell proliferation rate as determined by the MIB-1 antibody in breast carcinoma: its relationship with vimentin and p53 protein. *Clin Cancer Res* 2, 147-154 (1996)

34 Ellis, I.O., Galea, M., Brouthton, N., Locker, A., Blamey, R.W., Elston, C.W. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow up. *Histopathol* 20, 479-489 (1992)

35 Elston, C.W., Ellis, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19, 403-410 (1991)

36 Enger, S.M., Greif, J.M., Polikoff, J., Press, M. Body weight correlates with mortality in early-stage breast cancer. *Arch Surg* 139, 954-960 (2004)

37 Esteva, F.J., Hortobagyi, G.N. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 6, 109-118 (2004)

38 Extermann, M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Europ J Cancer* 36, 453-471 (2000)

39 Fischer, B., Slack, N.H., Bross, I.D. Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 24, 1071-1080 (1969)

40 Fischer, E.R., Gregorio, R.M., Fischer, B., Redmond, C., Vellios, F., Sommers, S.C. Cooperating investigators: The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derives from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 36, 1-85 (1975)

41 Gerdes, J., Schwab, U., Lemke ,H., Stein, H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 31, 13–20 (1983)

42 Goldhirsch, A., Wood, W.C., Coates, A.S., Gelber, R.D., Thürlimann, B., Senn, H.J. Strategies for subtypes--dealing with thediversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 22, 1736-1747 (2011)

43 Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B., Senn, H.J. Meeting highlights: International expert consensus on the primarytherapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 16, 1569-1583 (2005)

44 Hall, P.A., Richards, M.A., Gregory, W.M., d'Ardenne, A.J., Lister, T.A., Stansfeld, A.G. The prognostic value of Ki67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma. *J Pathol* 154, 223–235 (1988)

45 Harari, D., Yarden, Y. Molecular mechanisms underlying ErbB2/HER2 action in breast cancer. *Oncogene* 19, 6102-6114 (2000)

46 Hauner, D., Janni, W., Rack, B., Hauner, H. The effect of overweight and nutrition on prognosis in breast cancer. *Dtsch Arztebl Int* 108 (47), 795–801 (2011)

47 Heusinger, K., Loehberg ,C.R., Haeberle, L., Jud, S.M., Klingsiek, P., Hein, A., Bayer, C.M., Rauh, C., Uder, M., Cavallaro, A., May, M.S., Adamietz, B., Schulz-Wendtland, R., Wittenburg, T., Wagner, F., Beckmann, M.W., Fasching, P.A. Mammographic density as risk factor for breast cancer in a German case-control-study. *Eur J Cancer Prev* 20, 1-8 (2011)

48 Holleczek, B., Arndt, V., Stegmaier, C., Brenner, H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008 – A period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiology* 35, 399-406, (2011)

49 Humphrey, LL., Helfand, M., Chan, BK., Woolf, SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 347-360 (2002)

50 Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 1778-1786 (2012)

51 Janni, W. Manual Mammakarzinome- Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Zuckschwerdt,* 85 (2007)

52 Jonat, W., Kaufmann, M., Sauerbrei, W., Blamey, R., Cuzick, J., Namer, M., Fogelman, I., De Haes, J.C., De Matteis, A., Stewart, A., Eiermann, W., Szakolczai, I., Palmer, M., Schumacher, M., Geberth, M., Lisboa, B. Goserelin versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zodalex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 20, 4628-2635 (2002)

53 Jørgensen, K.J., Gøtzsche, P.C. Overdiagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends. *BMJ* 339, b2587 (2009)

54 Katalinic, A., Rawal, R. Decline in breast cancer incidence after decrease in utilisation of hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 107, 427-430 (2008)

55 Kimmick, G., Muss, H.B. Breast Cancer In Older Women. *Clinics In Geriatric Medicine* 13, 265-282 (1997)

56 Klauschen, F., Wienert, S., Blohmer, J.U., Mueller,B.M., Eiermann W., Gerber, B., Tesch H., Hilfrich, J., Huober, J., Fehm, T., Barinoff, T., Jackisch, C., Erbstoesser, E., Loibl, S., Denkert, C., von Minckwitz, G. Automated computational Ki-67 scoring in the GeparTrio breast cancer study cohort. *Cancer* Res, 4521-4531 (2012)

57 Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Evaluationsbericht 2008/ 2009,http://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte /Evaluationsbericht_Kooperationsgemeinschaft_Mammographie_08-09. pdf (14.05.2016)

58 Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Evaluationsbericht 2011, http://fachservice.mammo-programm.de/download/Evaluationsbericht_2011 _Zusammenfassung_der_Ergebnisse.pdf (14.05.2016)

59 Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Evaluationsbericht 2012, http://fachservice.mammo-programm.de/download/evaluationsberichte/MAMMO_Eval_Jahresbericht_2012.pdf (14.05.2016)

60 Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Evaluationsbericht 2013, http://newsroom.mammo-programm.de/download/fachpublikation/MAMMO_Eval_Jahresbericht_2013_20160608_web.pdf (14.03.2018)

61 Kopans, D.B., Smith, R.A., Duffy, S.W. Mammographic screening and “overdiagnosis”. *Radiology* 260, 616–620 (2011)

62 Kotsopoulos, J., Chen, W.Y., Gates, M.A., Tworoger, S.S., Hankinson, S.E., Rosner, B.A. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res* 12, 106 (2010)

63 Kreienberg, R., Albert, U.S., Follmann, M., Kopp, I., Kühn, T., Wöckel, A., Zemmler, T. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. *Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.,* 204 (2012)

64 Kreienberg, R., Möbus, V., Jonat, W., Kühn, T. Mammakarzinom interdisziplinär. *Springer Berlin Heidelberg*, 101-107 (2010)

65 Lamy, P.J., Pujol, P., Thezenas, S., Kramar, A., Rouanet, P., Guilleux, F., Grenier, J. Progesterone receptor quantification as a strong prognostic determinant in postmenopausal breast cancer women under tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res* Treat 76, 65-71 (2002)

66 Landtag NRW, http://www.landtag.nrw.de/portal/WWW/dokumentenarchiv/Dokument/MMV16-1923.pdf (21.03.2018)

67 Latiano, T., D’Addetta, C., Murgo, R., Piano, A., Morritti, M., Valori, V., Lombardi, L., Parrella, P., Copetti, M., Maiello, E. Progesteron receptor status

as a predictor of progression-free survival and overall survival in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 28 No 15, 677 (2010)

68 Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Benbrahim-Tallaa, L., Bouvard, V., Bianchini, F., Straif, K. Breast-cancer screening-viewpoint of the IARC working group. *New England Journal of Medicine*, 2353-2358 (2015)

69 Le Doussal, V., Tubiana-Hulin, M., Friedman, S., Hacene, K., Spyratos, F., Brunet, M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 64, 1914-1921 (1989)

70 Lebeau, A., Nathrath, W., Permanetter, W: Pathomorphologie des Mammakarzinoms. *Zuckerschwerdt*, 18-33 (2001)

71 Lynch, H.T., Silva, E., Snyder, C., Lynch, J.F. Hereditary breast cancer: Part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 14, 3-13 (2008)

72 Maccio, A., Madeddu, C., Mantovani, G. Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone-dependent breast cancer: new therapeutic perspectives. *Obes Rev* 10, 660–670 (2009)

73 Manders, P., Pijpe, A., Hooning, M.J., Kluijt, I., Vasen, H.F., Hoogerbrugge, N., van Asperen, C.J., Meijers-Heijboer, H,. Ausems, M.G., van Os, T.A., Gomez-Garcia, E.B., Brohet, R.M., van Leeuwen, F.E., Rookus, M.A. Body weight and risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 193-202 (2011)

74 Marmot, M.G., Altman, D.G., Cameron, D.A., Dewar, J.A., Thompson, S.G., Wilcox, M. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 108, 2205–2240 (2013)

75 McGuire, W.L., Clark, G.M. Prognostic factors and treatment decicions in axillary-node- negative breast cancer. *N Engl J Med* 326, 1756-1761 (1992)

76 Miller, A.B., To, T., Baines, C.J., Wall, C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 92, 1490-1499 (2000)

77 Miller, A.B., To, T., Baines, C.J., Wall, C. The Canadian National Breast Screening Study: update on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 37-41 (1997)

78 Morishita, Y., Tsuda, H., Fukutomi, T., Mukai, K., Shimasato, Y., Hirohashi, S. Clinicopathological charecterisitics of primary breast cancer in older geriatric women: A Study of 39 Japanese patients over 80 years old. *Jpn J Cancer Res* 88, 693-699 (1997)

79 Nelson, H.D., Tyne, K., Naik, A., Bougatsos, C., Chan, B.K., Humphrey, L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 151, 727-737 (2009)

80 Neuhouser, M.L., Aragaki, A.K., Prentice, R.L., Manson, J.E., Chlebowski, R., Carty, C.L., Ochs-Balcom, H.M., Thomson, C.A., Caan, B.J., Tinker, L.F., Urrutia, R.P., Knudtson, J., Anderson, G.L. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncolo*, 611-621 (2015)

81 Njor, S., Nyström, L., Moss, S., Paci, E., Broeders, M., Segnan, N., Lynge, E. Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 19, 33-41 (2012)

82 Nyström, L., Rutqvist, L.E., Wall, S., Lindgren, A., Lindqvist, M., Rydén, S., Andersson, I., Bjurstam, N., Fagerberg, G., Frisell, J. Breast cancer screening with mammography: Overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 341, 973-978 (1993)

83 Otto S.J., Fracheboud, J., Verbeek, A.L., Boer, R., Reijerink-Verheij, J.C., Otten, J.D., Broeders, M.J., de Koning, H.J. Mammography screening

and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21, 66–73 (2012)

84 Pauletti, G., Godolphin, W., Press, M.F., Slamon, D.J.Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast, cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 13, 63-72 (1996)

85 Pegram, M.D., Slamon, D.J. Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Semin Oncol* 26, 89–95 (1991)

86 Preiß, J., Dornoff, W., Hagmann, F.G., Schmieder, A. Empfehlungen zur Therapie. *Onkologie*, 120-128 (1999)

87 Rakha, E.A., El-Sayed, M.E., Green, A.R., Paish, E.C., Powe, D.G., Gee, J., Nicholson, R.I., Lee, A.H., Robertson, J.F., Ellis, I.O. Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 25, 4772-4778 (2007)

88 Remmele, W., Stegner, H.E. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 8, 138 (1987)

89 Repetto, L., Costantini, M., Campora, E., Amoroso, D., Gianni, W., Catturich, A., Vecchio, C., Simoni, C., Marrigliano, V., Rosso, R., Santi, L. A retrospective comparison of detection and treatment of breast cancer in young and elderly patients. *Breast Cancer Res Treat* 43, 27-31 (1997)

90 Reuss-Borst, M., Kötter, J., Hartmann, U., Füger-Helmerking, G., Weiss, J. Wie ernähren sich Frauen mit Brustkrebs in Deutschland? – Analyse des Ernährungsmusters von 165 Patientinnen. *Dtsch Med Wochenschr* 136, 575-581 (2011)

91 Robert Koch Institut, http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf (8.3.2015)

92 Robert Koch Institut, http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf (15.5.2016)

93 Robert Koch Institut, http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (9.5.2017)

94 Roberts, D.L., Dive, C., Renehan, A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61, 301–316 (2010)

95 Roychoudhuri, R., Putcha, V., Møller, H. Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK). *Cancer Causes & Control* 17, 655–662 (2006)

96 Rubin, I., Yarden, Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol* 12, 3-8 (2001)

97 Rüschoff, J., Nagelmeier, I., Hofmann, M., Henkel, T., Stoss, O. ErbB2 diagnostics in breast cancer- an update. *Pathologe* 30, 147-155 (2009)

98 Sauerbrei, W., Bastert, G., Bojar, H., Beyerle, C., Neumann, R.L.A., Schmoor, C., Schumacher Randomized 2 x 2 trial evaluating hormonal treatment and the duration of chemotherapy in node-positive breast cancer patients: an update based on 10 years' follow-up. *J Clin Oncol* 18, 94-101 (2000)

99 Scharl, A. Brustkrebs- Patientenratgeber zu den AGO Empfehlungen 2015. *Zuckerschwerdt*, 18 (2015)

100 Schopper, D., de Wolf, C., How effective are breast cancer screening programmes by mammography? Review of the current evidence. *Eur J Cancer* 45, 1916, (2009)

101 Schulz-Wendtland, R., Becker, N., Bock, K., Anders, K., Bautz, W. Mammography screening. *Radiologe* 47, 359-369 (2007)

102 Siegmund-Schultze, N., Zylka-Menhorn, V., Leinmüller, R., Meyer, R. Hormontherapieund Brustkrebs- Ein Blick auf die aktuelle Datenlage. *DtschÄrztebl* 105, 260-266 (2008)

103 Silliman, R.A., Troyan, S.L., Guadagnoli, E., Kaplan, S.H., Greenfield, S. The impact of age, martial status, and physican-patient interactions on the care of older women with breast carcinoma. *Cancer* 80, 1326-1334 (1997)

104 Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A., McGuire, W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2 oncogene. *Science* 235, 177–182 (1987)

105 Slamon, D.J., Godolphin, W., Jones, L.A., Holt, L.A., Wong, S.G., Keith, D.E., Levin, W.J., Stuart, S.G., Udove, J., Ullrich, A., Press, M.F. Studies of the HER2 proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244, 707–712 (1989)

106 Smith, I.E., Dowsett, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348, 2431-2442 (2003)

107 Soerjomataram, I., Coebergh, J.W., Louwmanm M.W., Visser, O., van Leeuwen, F.E. Does the decrease in hormone replacement therapy also affect breast cancer risk in the Netherlands?. *J Clin Oncol* 25, 5038–5040 (2007)

108 Soerjomataram, L., Louwman, M.W., Ribot, J.G., Roukema, J.A., Coebergh, J.W. An over-view of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 107, 309-330 (2008)

109 Stauber, M., Weyerstahl, T. Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe, *Thieme*, 355 (2013)

110 Tabár, L., Fagerberg, C.J., Gad, A., Baldetorp, L., Holmberg, L.H.,. Gröntoft, O., Ljungquist, U., Lundström, B., Månson, J.C., Eklund, G., Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. *Lancet*, 829-884 (1985)

111 Tabar, L., Vitak, B., Chen, H.H., Yen, M.F., Duffy, S.W., Smith, R.A. Beyond randomized controlled trials:organized mammographic screening substantially reduces breast carcinoma mortality. *Cancer* 91, 1724–1731 (2001)

112 Tabár, L., Vitak, B., Hsiu-Hsi Chen, T., Ming-Fang Yen, A., Cohen, A., Tot, T., Yueh-Hsia Chiu, S., Li-Sheng Chen, S., Ching-Yuan Fann, J., Rosell, J., Fohlin, H., Smith, R., Duffy, S. W. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades, *Radiology* 260, 658-663, (2011)

113 Tonelli, M., Connor Gorber, S., Joffres, M., Dickinson, J., Singh, H., Lewin, G., Birtwhistle, R., Fitzpatrick-Lewis, D., Hodgson, N., Ciliska, D., Gauld, M., Liu, YY., Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *CMAJ* 183, 1991–2001 (2011)

114 Trihia, H., Murray, S., Price, K., Gelber, R.D., Golouh, R., Goldhirsch, A., Coates, A.S., Collins, J., Castiglione-Gertsch, M., Gusterson, B.A. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostics factors- a suroogate marker?. *Cancer* 97, 1321-1331 (2003)

115 Ueda, T., Aozasa, K., Tsujimoto, M., Ohsawa, M., Uchida, A., Aoki, Y., Ono, K., Matsumoto, K. Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. *Cancer* 63, 1607–1611 (1989)

116 Untch, M., Georges, B., Hepp, H. Mammakarzinomstudien. Sinn und Aktuelle Voraussetzungen in Deutschland. Ein Härtetest für die Hoffnung – eine Mutprobe für den Optimismus. *Gynäkologe* 36, 850-861 (2003)

117 Van der Hage, J.A., Putter, H., Bonnema, J., Bartelink, H., Therasse, P., van de Velde, C.J. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 39, 2192-2199 (2003)

118 Veronese, S.M., Gambacorta, M., Gottardi, O., Scanzi, F., Ferrari, M., Lampertico, P. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 71, 3926–3931 (1993)

119 Vigeland, E., Klaasen ,H., Klingen, T.A., Hovfind, S., Skaane, P. Full-field digital mammography compared to screen film mammography in the prevalent round of a population-based screening programme: the Vestfold County Study. *Eur Radiol* 18, 183–191 (2008)

120 Volm, T., Kreienberg, R. Das Mammakarzinom der älteren Frau. *Forum DKG* 5, 48-50 (2001)

121 Walsh, T., Casadei, S., Coats, K.H., Swisher, E., Stray, S.M., Higgins, J., Roach, K.C., Mandell, J., Lee, M.K., Ciernikova, S., Foretova, L., Soucek, P., King, M.C. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 295, 1379-1388 (2006)

122 Weber, B.L., Garber, J.E. Family history and breast cancer, probabilities and possibilities. *JAMA* 270, 1602-1603 (1993)

123 Weigel, S., Decker, T., Korsching, E., Hungermann, D., Böcker, W., Heindel, W. Calcifications in digital mammographic screening: improvement of early detection of invasive breast cancers?. *Radiology* 255, 738–745 (2010)

124 Weigel, S., Heindel, W., Heidinger, O., Berkemeyer, S., Hense, H.W. Digital mammography screening:association between detection rate and nuclear grade of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 271, 38–44 (2014)

125 Wittekind, C. TNM Klassifikation maligner Tumoren. *Wiley VCH Verlag*, 195-205 (2017)

126 Wooster, R., Weber, B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 348, 2339-2347 (2003)

127 World Cancer Report 2008, http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008.pdf, (18.6.2016)

128 World Health Organization, WHO Classification of Tumors of the Breast, Lyon. *International Agency for Research on Cancer*, 500 (2012)

129 Wu, Y., Zhang, D., Kang, S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 137, 869-882 (2013)

130 Yancik, R., Ries, L.G., Yates, J.W. Breast cancer in aging women: A population-based study of contrasts in stage, surgery and survival. *Cancer* 63, 976-981 (1989)

131 Zahl, P.H., Maehlen, J., Welch, H.G. The natural history of invasive breast cancers detected by screening mammography. *Arch Intern Med*, 2311–2316 (2008)

132 Zhang, J., Powell, S.N. The role of the BRCA1 tumor suppressor in DNA doublestrand break repair. *Mol Cancer Res* 3, 531-539 (2005)

133 Zuber, P., Hamou, M.F., de Tribolet, N. Identification of proliferating cells in human gliomas using the monoclonal antibody Ki-67. *Neurosurgery* 22, 364–368 (1988)

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:
Zusammenstellung der Patientinnen- und Pathologiecharakteristika, welche zur Erstellung des Datensatzes angewandt wurden..... 7

Tabelle 2:
WHO-Klassifikation der invasiven Mammakarzinome..... 9

Tabelle 3:
Kriterien des histologischen Gradings nach Elston und Ellis..... 10

Tabelle 4:
Klinische (präoperative) cTNM-Einteilung des Mammakarzinoms, vereinfacht 11

Tabelle 5:
Remmele-Score zur Bewertung des Färbeergebnisses..... 12

Tabelle 6:
Vergleich Body Mass Index (BMI) zwischen Screeningpatientinnen und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)..... 16

Tabelle 7:
Vergleich Hormonersatztherapie (HRT) zwischen Screeningpatientinnen und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)..... 17

Tabelle 8:
Vergleich TNM-Status (Tumor-, Nodus-, Metastasen Klassifikation) zwischen Screening (S) und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)17

Tabelle 9:
Ki-67: Die Tabelle zeigt die Häufigkeit des Proliferationsmarkers Ki-67 bei Screeningpatientinnen (S) und Non-Screeningpatientinnen (NS) mit Signifikanzangabe (p)..... 21

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:

Anzahl der Screening- vs. Non-Screeningpatientinnen der Brustzentren Ravensburg und Wangen im Zeitraum 2010-2013. 15

Abbildung 2:

Alter der Screening- und Non-Screeningpatientinnen bei Erstdiagnose am Brustzentrum Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. 16

Abbildung 3:

Anzahl der Tumorgrößen bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. 18

Abbildung 4:

Zusammengefasste Tumorgrößen der Sceening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013.. 19

Abbildung 5:

Anzahl des Lymphknotenbefalls bei Screening und Non-Screening-patientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. 19

Abbildung 6:

Anzahl der Tumormetastasierung bei Screening- und Non-Screening-patientinnen im Brustzentrum Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013.. 20

Abbildung 7:

Anzahl der Malignitätsgrade der invasiven Tumoren bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben (2010-2013). 22

Abbildung 8:

Anzahl der histologischen Tumortypen bei Screening- und Non-Screening-patientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. 23

Abbildung 9:

Anzahl der Tumorarten bei Screening- und Non-Screeningpatientinnen des Brustzentrums Oberschwaben im Zeitraum 2010-2013. 24

Danksagung

Danksagung als Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Lebenslauf als Gründen des Datenschutzes entfernt.