

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Frauenklinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)**

Staginguntersuchungen bei der Primärdiagnose

Mammakarzinom:

Medizinische und ökonomische Aspekte

Ergebnisse einer Umfrage aus dem Jahr 2007

an deutschen Universitätsfrauenkliniken und Brustzentren sowie

Daten aus dem Tumorregister München

Alexander König

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. M. Kolben

2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 24.11.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

Meinem Bruder Benjamin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Fragestellung der Arbeit	7
3	Methoden	8
3.1	Fragebogen	8
3.2	Statistische Erhebungen	9
3.3	Literaturrecherche	9
4	Ergebnisse der Fragebogenauswertung	10
4.1	Akzeptanz der Fragebogenaktion	10
4.2	Beantwortung der Fragebögen	10
4.2.1	Beantwortung der Fragebögen: Universitätsklinik	10
4.2.2	Beantwortung der Fragebögen: Nicht universitäre Brustzentren	11
4.3	Auswertung nach Zeitpunkt des Stagings	12
4.3.1	Anmerkungen zur Tabelle 1	16
4.3.2	Zusammenfassung der Auswertung des Stagingzeitpunkts	18
4.4	Auswertung nach Art der Untersuchung	19
4.4.1	Auswertung nach Art der Untersuchung: Röntgen-Thorax-Untersuchung	19
4.4.2	Auswertung nach Art der Untersuchung: Oberbauchsonographie	22
4.4.3	Auswertung nach Art der Untersuchung: Knochenszintigraphie	24
4.4.4	Auswertung nach Art der Untersuchung: Untersuchung der Tumormarker	26
4.4.4.1	Anmerkungen zur Tabelle 6	27
4.4.5	Auswertung nach Art der Untersuchung: Computertomographie	28
4.4.6	Auswertung nach Art der Untersuchung: Magnetresonanztomographie	31
4.4.7	Auswertung nach Art der Untersuchung: Zusatzuntersuchungen	33
4.4.8	Auswertung: Besonderes Verhalten bei neoadjuvanter Therapie	34
5	Ergebnisse der Literaturrecherche	35
5.1	Häufigkeit von Fernmetastasen bei Mammakarzinom- Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose	35
5.2	Häufigkeit von Fernmetastasen bei nodal negativen Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose	35
5.2.1	Daten des Tumorregisters München	35
5.2.2	Daten aus der Literatur	37

5.3	Kosten der Staginguntersuchungen und weiterführender Untersuchungen bei Mammakarzinom-Patientinnen	40
5.3.1	Kosten nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ)	40
5.3.2	Beispielrechnung eines Routinestagings nach GOÄ	41
5.3.3	Kosten nach EBM-Ziffern	42
5.3.4	Beispielrechnung eines Routinestagings nach EBM-Ziffern	43
5.3.5	Kosten für unnötige Staginguntersuchungen: Hochrechnung für Deutschland	44
5.4	Häufigkeit von Folgeuntersuchungen bei falsch positiven oder verdächtigen Befunden	45
5.4.1	Daten aus eigenem Fragebogen	45
5.4.2	Daten aus der Literatur	46
5.5	Konsequenzen eines „Upgrades“ von N0 M0 auf N0 M1	49
5.5.1	Änderung des Therapieregimes bei bestimmten Patientenkollektiven	50
5.6	In Deutschland empfohlenes Vorgehen bezüglich der Stagingmaßnahmen	51
5.6.1	Stagingmaßnahmen bei der Primärdiagnose Mammakarzinom	51
5.6.2	Stagingmaßnahmen in der Nachsorge	52
5.7	In Europa und in den USA empfohlenes Vorgehen bezüglich der Stagingmaßnahmen	54
5.7.1	Empfohlenes Vorgehen bei Stagingmaßnahmen in Europa	54
5.7.2	Empfohlenes Vorgehen bei Stagingmaßnahmen in den USA	57
6	Diskussion	59
6.1	Einleitung	59
6.2	Akzeptanz der Fragebogenaktion	59
6.3	Zeitpunkt der Staginguntersuchungen	60
6.4	Ergebnisse der Literaturrecherche	61
6.5	Kosten der Staginguntersuchungen	62
6.6	Pro und Contra zur Durchführung frühzeitiger Staginguntersuchungen	63
7	Zusammenfassung	64
8	Anhang	65
8.1	TNM-Klassifikation	65
8.2	Stadieneinteilung nach UICC	66
9	Index	67
9.1	Anschreiben zur Fragebogenaktion	67
9.2	Fragebogen	68
9.3	Tabellenverzeichnis	69
9.4	Literaturverzeichnis	71
9.5	Danksagung	82

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist das häufigste Malignom der Frau und in der Altersgruppe der 35- bis 55-jährigen Frauen die häufigste Todesursache [48].

In Deutschland erkrankt etwa jede zehnte Frau im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom [9]. Zwar konnte man in den letzten Jahrzehnten eine stetige Zunahme der Inzidenz beobachten, aber dennoch keinen Anstieg der Mortalitätsraten, was einer verbesserten Diagnostik und vielfältigeren Therapieoptionen zuzuschreiben ist [9].

Was die Prognose der Erkrankung angeht, so muss man grundsätzlich zwei Situationen unterscheiden, nämlich zum einen ein lokal begrenztes Tumorwachstum, welches mit einer guten Prognose einhergeht [51], zum anderen ein fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen mit Fernmetastasierung. In diesem Fall muss prinzipiell von einer palliativen Behandlungsoption ausgegangen werden, wobei dann das Behandlungsziel eine möglichst hohe Lebensqualität und Symptombefreiheit sein sollte [26]. Die 5-Jahres-Überlebensraten sind im metastasierten Stadium naturgemäß deutlich schlechter, als im nicht metastasierten Stadium [12, 51].

Die Wege der Metastasierung sind entweder lymphogen oder hämatogen.

Bei der lymphogenen Metastasierung sind vor allem die axillären Lymphknotenstationen entlang der Vena axillaris und ihrer Äste betroffen [4]. Bei einer hämatogenen Metastasierung sind am häufigsten das Skelettsystem, die Lunge und die Leber betroffen [4, 53].

Zwischen der Tumorgröße, den befallenen Lymphknoten und dem Auftreten von Fernmetastasen besteht ein direkter Zusammenhang. Je ausgeprägter das Tumorwachstum und je mehr axilläre Lymphknoten befallen sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass Fernmetastasen vorliegen [52, 55]. Als wichtigster Prognosefaktor gilt derzeit der axilläre Lymphknotenstatus [49, 8, 10], der in den meisten Fällen bei operativer Entfernung des Mammakarzinoms mittels der Sentinel-Lymphknoten-Technik erhoben wird [11, 45]. Mittels dieser Methode kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob eine axilläre Lymphknotenmetastasierung vorliegt oder nicht [11].

Statistisch gesehen liegen in höhergradigen Tumorstadien (z.B. pT1c, pT2 etc.) weitaus häufiger Fernmetastasen vor als in den Stadien pT1a oder pT1b [43, 50].

Aufgrund dieser statistischen Erhebungen wird immer wieder diskutiert, ob zum Zeitpunkt der Primärdiagnose wirklich alle Patientinnen in jedem Tumorstadium auf Fernmetastasen hin untersucht werden sollten.

Es gab in der Vergangenheit viele Arbeiten, die gezeigt haben, dass nur in seltenen Fällen Fernmetastasen in frühen Tumorstadien und noch dazu bei asymptomatischen Frauen entdeckt werden [3].

Besonders der Zeitraum, in dem Staginguntersuchungen durchgeführt werden, ist für die Patientinnen sehr belastend, insbesondere dann, wenn noch zusätzliche Folgeuntersuchungen bei primär unklaren Untersuchungsergebnissen notwendig werden [12]. Die psychische Belastung wird somit verstärkt. Zudem bringt eine frühe Metastasenentdeckung keinen Überlebensvorteil [1].

2. Fragestellung

Die Häufigkeit von Fernmetastasen bei Patientinnen mit nodal negativem Mammakarzinom ist zum Zeitpunkt der Primärdiagnose so selten, dass ein Metastasenausschluss mittels Oberbauchsonographie, Röntgen-Thorax-Untersuchung und Skelettszintigraphie nicht gerechtfertigt erscheint.

Mit dieser Arbeit soll die oben genannte Hypothese mit der Fragestellung „Wie häufig sind Fernmetastasen bei nodal negativen Patientinnen mit Mammakarzinom zum Zeitpunkt der Primärdiagnose?“ überprüft werden, außerdem berichtet sie über die Ergebnisse einer Umfrage an deutschen Brustzentren und Universitätsfrauenklinika über das aktuelle Vorgehen bezüglich der durchgeführten Stagingmaßnahmen beim Mammakarzinom.

Weiterhin sollen folgende Fragen erörtert werden:

- Wie ist das in Deutschland empfohlene Vorgehen bezüglich der Stagingmaßnahmen?
- Welche Kosten entstehen bei der Durchführung der Stagingmaßnahmen (Oberbauchsonographie, Röntgen-Thorax-Aufnahme, Skelettszintigraphie)?
- Wie häufig sind Folgeuntersuchungen bei falsch positiven oder verdächtigen Befunden?
- Welche Konsequenzen hat ein „Upgrade“ vom Krankheitsstadium N0 M0 auf N0 M1
- Wie ist das in Europa und in den USA empfohlene Vorgehen bezüglich der Stagingmaßnahmen?

3. Methoden:

3.1 Fragebogen:

Im September 2007 wurden 205 Fragebögen an Universitätsfrauenklinika und nicht universitäre Brustzentren in Deutschland verschickt; der Fragebogen und das Anschreiben sind auf den Seiten 67 und 68 abgedruckt.

Unter den Adressaten waren 35 Universitätsklinika, wobei an diese insgesamt 38 Fragebögen verschickt wurden, da bei zwei Universitäten unterschiedliche Standorte berücksichtigt wurden: Berlin mit drei Klinikstandorten der Humboldt-Universität und München mit zwei Klinikstandorten der Ludwig-Maximilians-Universität.

Die Rücksendung erfolgte in voradressierten, dem Fragebogen beigefügten Briefumschlägen. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte anonym, es wurde lediglich eine Unterscheidung zwischen den Universitätsfrauenklinika und den nicht universitären Brustzentren getroffen, so dass diese beiden Gruppen bezüglich der Vorgehensweise beim Stagingverfahren miteinander verglichen werden konnten.

Der Fragebogen enthielt die Fragestellung, zu welchem Zeitpunkt ein Staging durchgeführt wird und welche Untersuchungen man vornimmt. Dieser Teil des Fragebogens war tabellarisch mit Antwort-Auswahlmöglichkeiten gestaltet (Multiple-Choice-System).

Außerdem war jeweils ein freies Schriftfeld für eigene Bemerkungen und Anregungen vorhanden.

Ein Anschreiben war jedem Fragebogen mit der Bitte um Beantwortung beigefügt (Abdruck des Anschreibens und des Fragebogens auf den Seiten 67 und 68).

3.2 Statistische Erhebungen:

Die Datenbank des Tumorregisters München diente der Erfassung von Zahlen bezüglich der Häufigkeit von Metastasen beim Mammakarzinom und weiterer epidemiologischer Gesichtspunkte (z.B. Survivaltabellen Mammakarzinom: Vergleich der Überlebenszeiten bei unterschiedlichen Krankheitsstadien).

Die Datenerfassung und Auswertung der zurückgeschickten Fragebögen erfolgte mit Hilfe von Excel-Tabellen (Microsoft Windows).

3.3 Literaturrecherche:

Die Literaturrecherche erfolgte hauptsächlich über im Internet verfügbare Datenbanken (PubMed), Online-Zeitschriften und Behandlungsleitlinien.

Bei einem kleinen Teil der Recherche wurden katalogisierte medizinische Fachzeitschriften in Bibliotheken herangezogen (hier hauptsächlich: Medizinische Bibliothek der Ludwig-Maximilians-Universität München und Universitätsbibliothek der Technischen Universität München).

4. Ergebnisse

4.1 Akzeptanz der Fragebogenaktion:

Von den insgesamt 205 im September 2007 versandten Fragebögen wurden bis zum Februar 2008 156 beantwortete zurückgeschickt, die alle ausgewertet werden konnten.

Die Rücksendequote lag bei **76,1%**.

Dabei wurden von den 38 an Universitätsklinikum versandten Fragebögen 28 beantwortet zurückgeschickt, was eine Quote von **73,7%** ergibt.

Von den 167 an nicht universitäre Brustzentren verschickten Bögen wurden 128 beantwortet, was einer Quote von **76,7%** entspricht.

Die Einteilung in Universitätsfrauenklinikum und nicht universitäre Brustzentren dient statistischen Zwecken.

Die Universitätsklinikum werden im folgenden als Gruppe **U**, die nicht universitären Brustzentren als Gruppe **A** bezeichnet.

4.2 Beantwortung der Fragebögen

4.2.1 Universitätsklinikum

11 Antwortbögen wurden ohne persönliche Anmerkungen, nur durch einfaches Ankreuzen beantwortet;

bei **17** Antwortbögen wurden eigene Bemerkungen angefügt und teilweise ein individuelles Vorgehen bei Staginguntersuchungen beschrieben.

4.2.2 Nicht universitäre Brustzentren

32 Antwortbögen wurden ohne persönliche Anmerkungen, nur durch einfaches Ankreuzen beantwortet.

Bei **96** Antwortbögen wurden eigene Bemerkungen angefügt und zum Teil ein individuelles Vorgehen bei Staginguntersuchungen beschrieben.

Es wurde beispielsweise auch der Wortlaut der Antwortmöglichkeiten in einigen Fällen geändert (etwa: „**generell** präoperatives Staging“ wurde geändert in: „**meist** präoperatives Staging“, o.ä.). Bei Änderungen solcher Art wurde individuell entschieden, welcher Gruppe diese Klinik bei der Auswertung zugeordnet wurde. Wenn geänderte bzw. generelle Aussagen nicht genau zuzuordnen waren, wurden diese Fälle der Gruppe „Sondergruppe“ (Gruppe A6 bzw. U6) zugeteilt.

In einem Fall gab es ein persönliches Begleitschreiben, in dem sehr detailliert die hausinternen Prozeduren bezüglich der Stagingmaßnahmen erläutert wurden.

4.3 Auswertung nach Zeitpunkt des Stagings

In dieser Auswertung erfolgte eine genaue Analyse, wann Staginguntersuchungen durchgeführt werden. Dabei wurden die Kliniken in sechs Untergruppen, die den Zeitpunkt der Stagingmaßnahmen aufzeigen, eingeteilt.

Diese Untergruppen sind in den Gruppen A und U identisch.

Die Einteilung der Kliniken in diese Untergruppen erfolgte jeweils anhand der Antwort bzw. der Antwortkombination bei der Frage nach dem Zeitpunkt der Stagingmaßnahmen.

Es wurden hier keine Mehrfachantworten gezählt, jede Klinik wurde genau einer Gruppe zugeordnet.

Die Untergruppen im Einzelnen:

Gruppe: **Erläuterung:**

A1 bzw. U1 „Staginguntersuchungen **generell präoperativ**“:

Zu dieser Gruppe gehören alle Kliniken, die eindeutig nur das Feld „generell präoperative Stagingmaßnahmen“ angekreuzt hatten.

Hierunter fallen auch die Kliniken, die eine einzelne Untersuchung - zum Beispiel die Knochenszintigraphie - zwar postoperativ durchführen, die aber die Mehrzahl der genannten Untersuchungen auf jeden Fall präoperativ stattfinden lassen.

Ebenso wurden jene Institutionen zu dieser Gruppe gezählt, die angaben, sie führten Stagingmaßnahmen generell präoperativ durch, nur wenn es aus zeitlichen oder organisatorischen Gründen erforderlich ist, postoperativ. Da jedoch in diesen Fällen normalerweise präoperativ untersucht wird (und nur im Ausnahmefall nicht), wurden diese Kliniken der Gruppe A1 bzw. U1 zugeordnet.

A2 bzw. U2 „Staginguntersuchungen **präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall**“

Hierunter fallen alle Kliniken, die eindeutig nur dieses Antwortfeld angekreuzt hatten. Diese Fälle waren alle eindeutig, es gab keinen Sonderfall.

A3 bzw. U3 „Staginguntersuchungen generell postoperativ“

In einem Fall der Gruppe U3 gab es die Bemerkung, man führe die Untersuchungen zwar generell postoperativ durch, nur dann nicht, wenn eine primäre systemische Therapie erfolgt, bzw. bei klinischem Verdacht auf Fernmetastasen.

Bei der Gruppe A3 gab es einige Kliniken, die zwar eindeutig den Zeitpunkt der Staginguntersuchungen mit „generell postoperativ“ beantwortet haben, obwohl sie für manche Situationen Ausnahmen nennen, in denen sie eine andere zeitliche Abfolge der Untersuchungen wählen. In einem der Fälle wurde kommentiert, man führe Staginguntersuchungen bei ausgeprägtem Befund präoperativ durch, sonst postoperativ; in einem anderen Fall wurde die Angabe „generell postoperativ“ durch „meist postoperativ“ ersetzt und schließlich wurde einmal die zusätzliche Bemerkung „teils auch präoperativ“ dem „generell postoperativ“ hinzugefügt.

Da jedoch in allen diesen Fällen eindeutig das Feld „Generell postoperativ“ markiert wurde, wurden diese Fälle in die Gruppe A3 eingeteilt.

A4 bzw. U4 „Staginguntersuchungen postoperativ nur bei gesichertem Nodalbefall“

In dieser Gruppe gibt es insgesamt drei eindeutige Fälle.

A5 bzw. U5 „Staginguntersuchungen präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall, sonst generell postoperativ“

Viele Kliniken haben sich für diese Antwortkombination entschieden. Darunter sind auch einige, die zusätzlich bemerkt haben, sie untersuchen präoperativ bei primärer systemischer Therapie, sonst generell postoperativ.

A6 bzw. U6 „Zeitpunkt nicht klar festgelegt (Sonderfälle)“

In diese Gruppe wurden die Fälle eingeteilt, die keine eindeutigen bzw. widersprüchliche Aussagen zum Zeitpunkt der Staginguntersuchungen gemacht haben.

Manche gaben an, sowohl generell präoperativ als auch generell postoperativ zu untersuchen. Da jedoch zum Teil nicht darauf eingegangen wurde, welche Untersuchung etwa präoperativ und welche postoperativ durchgeführt wird, bzw. keine Angabe erfolgte, in welchen Situationen man den einen oder den anderen Zeitpunkt wählt, wurden diese Fälle in einer Gruppe mit „Sonderfällen“ zusammengefaßt.

Zwar konnten diese Fälle in dieser Fragestellung nicht eindeutig zugeordnet werden, da sie aber trotzdem Stagingmaßnahmen durchführen und auch in der weiteren Auswertung berücksichtigt werden, wurden sie dieser Sondergruppe A6 bzw. U6 zugeteilt.

Tabelle 1: Exakte Auswertung des Stagingzeitpunkts

	Kliniken der Gruppe A (nicht universitäre Brustzentren)		Kliniken der Gruppe U (Universitätsklinika)	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Generell präoperativ (Gruppe A1 bzw. U1)	48	37,5	9	32,1
Präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall (Gruppe A2 bzw. U2)	9	7,0	3	10,7
Generell postoperativ (Gruppe A3 bzw. U3)	30 <small>(25 ganz eindeutige, 5 mit z.T. kleiner Einschränkung)</small>	23,4	3	10,7
Postoperativ nur bei gesichertem Nodalbefall (Gruppe A4 bzw. U4)	1	0,8	2 <small>(beide nur dann, wenn bestimmte Kriterien erfüllt sind)</small>	7,1
Präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall, sonst generell postoperativ (Gruppe A5 bzw. U5)	22 <small>(16 eindeutig, 6 mit Zusatz: Prae-OP bei neoadjuvanter Therapie)</small>	17,2	8 <small>(7 eindeutig, 1 mit Einschränkung)</small>	28,6
Zeitpunkt nicht klar festgelegt: Sonderfälle (Gruppe A6 bzw. U6)	18 <small>siehe Anmerkung a) auf Seite 16</small>	14,1	3 <small>siehe Anmerkung b) auf Seite 16</small>	10,7
Verwertbare Antwortbögen	128	100	28	100

4.3.1 Anmerkungen zur Tabelle 1:

a) Die Gruppe A6 enthält Sonderfälle

Es gab vier Antwortbögen mit der Antwortkombination, man führe sowohl **generell präoperative**, als auch **generell postoperative Staginguntersuchungen** durch, mit der Zusatzbemerkung: Generell präoperativ wird dann untersucht, wenn eine neoadjuvante Therapie erfolgen soll.

Des Weiteren befanden sich folgende Bemerkungen auf den Antwortbögen, die der Gruppe A6 angehören:

- zweimal die Antwortkombination „präoperativ bei Verdacht auf Nodalbefall **und** postoperativ bei gesichertem Nodalbefall“
- viermal die Antwortkombination „generell präoperativ **und** generell postoperativ“ (zusätzlich zu den oben genannten, die diese Kombination in Zusammenhang mit der neoadjuvanten Therapie nannten)
- einmal die Kombination „generell präoperativ“ **und** „postoperativ bei gesichertem Nodalbefall“ (wobei bei diesem Antwortbogen auch die einzelnen Untersuchungen jeweils einem genauen Zeitpunkt zugeteilt wurden)
- sieben weitere Bögen mit unterschiedlichen Kommentaren

b) Die Gruppe U6 enthält Sonderfälle – analog zu Gruppe A6

Einmal gab es die Antwortkombination „generell prä- und generell postoperativ“, einmal gab es die Kombination „präoperativ bei Verdacht auf Nodalbefall **und** postoperativ nur bei histologisch gesichertem Nodalbefall“.

Des Weiteren folgte in einem Fall eine sehr ausführliche Beschreibung, unter welchen Bedingungen man Staginguntersuchungen durchführt: „Bei Patientinnen ab dem 40. Lebensjahr **und/oder** bei Patientinnen, die HER2/neu-positiv sind **und/oder** bei einem Tumorgrading G3 **und/oder** wenn die Patientinnen Östrogen- bzw. Progesteronrezeptor negativ sind **und/oder** der Tumor größer als 2 cm ist.“

Tabelle 2: Exakte Auswertung des Stagingzeitpunkts (Gruppen A und U)

	Gesamtgruppe (Gruppen A und U)	
Zeitpunkt der Untersuchung	Anzahl	Anteil in %
Generell präoperativ (Gruppe A1 und U1)	57	36,5
Präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall (Gruppe A2 und U2)	12	7,7
Generell postoperativ (Gruppe A3 und U3)	33	21,2
Postoperativ nur bei gesichertem Nodalbefall (Gruppe A4 und U4)	3	1,9
Präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall, sonst generell postoperativ (Gruppe A5 und U5)	30	19,2
Zeitpunkt nicht klar festgelegt: Sonderfälle (Gruppe A6 und U6)	21	13,5
Verwertbare Antwortbögen	156	100

4.3.2 Zusammenfassung der Auswertung des Stagingzeitpunkts

In beiden Gruppen, also bei den Universitätsfrauenklinika und bei den nicht universitären Brustzentren, ist der Anteil derer, die generell präoperativ Staginguntersuchungen durchführen am größten. Bei den Universitätsklinika ist dieser Anteil mit 32,1% etwas geringer als bei den nicht universitären Brustzentren mit 37,5%. Insgesamt führen 36,5% aller befragten Kliniken Staginguntersuchungen generell präoperativ durch.

Mit 7,1% bei den Universitätsklinika und mit 0,8% bei den nicht universitären Kliniken sind dies die kleinsten Gruppen, die nur postoperativ bei gesichertem Nodalbefall Staginguntersuchungen durchführen. Für beide Klinikarten beträgt der Anteil 1,9%.

4.4 Auswertung nach Art der Untersuchung

4.4.1 Röntgen-Thorax-Untersuchung

Tabelle 3: Wieviele Kliniken führen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung als Stagingmaßnahme bei der Diagnose Mammakarzinom durch - unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung?

	Kliniken der Gruppe A		Kliniken der Gruppe U	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Durchführung Röntgen-Thorax-Untersuchung	126	98,4	27	96,4
Keine generelle Durchführung einer Röntgen-Thorax-Untersuchung	2 <small>(eine Klinik führt sie bei klinischer Symptomatik durch, die andere anstatt Röntgen-Thorax eine CT-Thorax-Untersuchung)</small>	1,6	1	3,6
Gesamt	128	100	28	100

Fast alle befragten nicht universitären Brustzentren und ebenso fast alle befragten Universitätsfrauenklinika führen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durch. Nur in einer Klinik aus der Gruppe der nicht universitären Kliniken macht man diese Untersuchung nur bei klinischer Symptomatik und in einem Fall fertigt man anstelle der Röntgen-Thorax-Untersuchung eine Computertomographie-Aufnahme des Thorax an.

Detaillierte Darstellung der Durchführung einer Röntgen-Thorax-Untersuchung bei den einzelnen Kliniken, aufgeteilt in Gruppe A und Gruppe U

Gruppe U

27 von 28 Kliniken führen im Falle eines Stagings eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durch; eine Klinik jedoch nur im Falle des Tumorstadiums T3 oder N2 und dann auch nur postoperativ bei histologisch gesichertem Nodalbefall. Diese Klinik gehört der Gruppe U4 an.

Eine weitere Klinik der Gruppe U4 gab an, die Röntgen-Thorax-Untersuchung präoperativ durchzuführen, also abweichend vom Zeitpunkt der Stagingmaßnahmen, die sonst postoperativ erfolgen.

Gruppe A

126 von 128 Kliniken führen im Rahmen von Staginguntersuchungen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durch. Eine der verbleibenden zwei Kliniken erstellt anstelle einer Röntgenaufnahme eine CT-Thorax-Aufnahme und zwar generell postoperativ; diese Klinik fertigt ebenso eine CT-Abdomen-Untersuchung und dafür keine Oberbauchsonographie an.

Eine weitere Klinik hält eine Röntgen-Thorax-Aufnahme nur bei klinischer Symptomatik für notwendig.

Detaillierte Auflistung nach Gruppen A1 bis A6

Gruppe A1 Alle 48 Kliniken dieser Gruppe gaben an, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durchzuführen; drei jedoch nur in folgenden Ausnahmefällen:

- 1.) erst ab dem Tumorstadium cT1c oder bei positiven Lymphknoten;
- 2.) nicht im Falle des Tumorstadiums cT1 N0;
- 3.) nicht bei Patientinnen, die älter als 80 Jahre sind, nicht bei kleinen Tumoren (< 1 cm), nicht im Status N0, nicht im Status G1;

Gruppe A2 Alle Kliniken dieser Gruppe führen eine Röntgen-Thorax-Untersuchung durch.

Gruppe A3 29 Kliniken gaben die Röntgen-Thorax-Untersuchung als Staginguntersuchung an. Eine Klinik führt statt der Röntgenuntersuchung eine CT-Thorax-Untersuchung durch.

Zwei Kliniken machten folgende Bemerkungen bzw. Einschränkungen:

- 1.) in Altersabhängigkeit oder bei Lymphknotenbefall;
- 2.) die Untersuchung wird, entgegen der sonstigen Stagingmaßnahmen, präoperativ durchgeführt;

Gruppe A4 Eine Klinik gehört dieser Gruppe an. Die Untersuchung wird postoperativ nur bei gesichertem Nodalbefall durchgeführt.

Gruppe A5 Die 22 Kliniken dieser Gruppe gaben an, die Röntgen-Thorax-Untersuchung durchzuführen. Zweimal gab es die Bemerkung, die Untersuchung erfolge auf jeden Fall präoperativ.

Gruppe A6 Alle 18 Kliniken gaben die Röntgen-Thorax-Untersuchung als Staginguntersuchung an; es fanden sich folgende Bemerkungen:

- 1.) Vier Kliniken führen, entgegen dem Zeitpunkt der anderen Stagingmaßnahmen, die Röntgen-Thorax-Untersuchung präoperativ durch.
- 2.) Eine Klinik macht diese Untersuchung bei über 60-jährigen Frauen präoperativ, sonst jedoch postoperativ.
- 3.) Eine Klinik führt diese Untersuchung nur bei klinischer Symptomatik durch.

4.4.2 Oberbauchsonographie

Tabelle 4: Wieviele Kliniken führen eine Oberbauchsonographie als Stagingmaßnahme bei der Diagnose Mammakarzinom durch - unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung?

	Kliniken der Gruppe A		Kliniken der Gruppe U	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Durchführung der Oberbauchsonographie	126	98,4	26	92,9
Keine generelle Durchführung der Oberbauchsonographie	2	1,6	2	7,1
Gesamt	128	100	28	100

Detaillierte Darstellung der Durchführung einer Oberbauchsonographie bei den einzelnen Kliniken, aufgeteilt in Gruppe A und Gruppe U

Gruppe U

26 der 28 Universitätsklinika führen im Falle von Staginguntersuchungen (unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung) eine Oberbauchsonographie durch.

Zwei Kliniken machen diese Untersuchung nur bei bestimmten klinischen Voraussetzungen:

Die eine Klinik im Falle des Tumorstadiums T3 oder N2 (Gruppe U4),
die andere Klinik im Falle des Stadiums T2 oder N1 (Gruppe U4).

Gruppe A

126 der 128 Kliniken führen eine Oberbauchsonographie durch.

Eine Klinik verzichtet darauf, dafür erfolgt jedoch eine CT-Abdomen-Untersuchung.

Eine andere Klinik führt die Sonographie nur bei klinischer Symptomatik durch.

Detaillierte Auflistung nach Gruppen A1 – A6:

Gruppe A1 Alle 48 Kliniken dieser Gruppe führen eine Oberbauchsonographie durch.

Drei jedoch machen sie nur in folgenden Ausnahmefällen:

- 1.) ab einem Tumorstadium cT1c oder bei positiven Lymphknoten;
- 2.) nicht im Falle des Tumorstadiums cT1 N0;
- 3.) nicht bei Patientinnen, die älter als 80 Jahre sind, nicht bei kleinen Tumoren (< 1 cm), nicht im Status N0, nicht im Status G1;
- 4.) bei Adipositas erfolgt statt der Sonographie eine CT-Aufnahme des Abdomens;
- 5.) halbjährliche Durchführung von Oberbauchsonographien in einer Klinik;

Gruppe A2 Alle 9 Kliniken gaben diese Untersuchung als Stagingmaßnahme an.

Gruppe A3 Dieser Gruppe gehören 30 Kliniken an. 29 Kliniken führen eine Oberbauchsonographie durch; eine Klinik jedoch fertigt stattdessen eine CT-Aufnahme des Abdomens an.

Gruppe A4 Dieser Gruppe gehört eine Klinik an; die Untersuchung wird durchgeführt.

Gruppe A5 Alle 22 Kliniken führen eine Oberbauchsonographie durch.

Gruppe A6 Alle 18 Kliniken gaben an, eine Oberbauchsonographie durchzuführen, zwei ergänzten folgende Hinweise:

In dem einen Fall erfolgt die Durchführung dieser Untersuchung nur bei klinischer Symptomatik, in dem anderen Fall macht man die Untersuchung sowohl präoperativ als auch postoperativ.

4.4.3 Knochenszintigraphie

Tabelle 5: Wieviele Kliniken führen eine Knochenszintigraphie als Stagingmaßnahme bei der Diagnose Mammakarzinom durch - unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung?

	Kliniken der Gruppe A		Kliniken der Gruppe U	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
generelle Durchführung Knochenszintigraphie	117	91,4	25	89,3
Durchführung Knochenszintigraphie nur in bestimmten Fällen	11	8,6	2	7,1
Keine Durchführung Knochenszintigraphie	0	0	1	3,6
Gesamt	128	100	28	100

Detaillierte Darstellung der Durchführung einer Knochenszintigraphie bei den einzelnen Kliniken, aufgeteilt in Gruppe A und Gruppe U

Gruppe U

Unabhängig vom Zeitpunkt der Stagingmaßnahmen führen **25 Kliniken** eine Knochenszintigraphie durch; zwei weitere Kliniken führen sie nur unter den folgenden Bedingungen durch:

In dem einen Fall erfolgt die Durchführung der Knochenszintigraphie im Tumorstadium T3 oder N2 in dem anderen Fall ab dem Stadium T2 oder N1 (beide Kliniken gehören der Gruppe U4 an).

Nur eine der Universitätsklinika hat die Frage weder mit „ja“ noch mit „nein“ beantwortet. Da jedoch Röntgen-Thorax-Untersuchung und Oberbauchsonographie mit „ja“ beantwortet wurden, die Skelettszintigraphie nicht, wurde sie als nicht durchführend gewertet (Gruppe U1).

Gruppe A

Unabhängig vom Zeitpunkt der Stagingmaßnahmen haben insgesamt 128 Kliniken die Knochenszintigraphie als Stagingmaßnahme genannt.

11 von diesen 128 (8,6%) führen sie nur unter bestimmten Bedingungen durch:

- siebenmal wurde die Bedingung „nur bei Nodalpositivität“ genannt;
- dreimal wurde die Bedingung „nur bei Chemotherapie“ genannt;
- einmal „nur unter Studienbedingungen oder bei klinischem Verdacht, grundsätzlich aber postoperativ, nicht bei allen Patientinnen“;
- einmal „nur bei klinischen Symptomen“;
- einmal „bei jungen Frauen“

(zweimal sind Mehrfachnennungen in der o.g. Auflistung enthalten, weil in zwei Fällen jeweils auch zwei Bedingungen genannt wurden).

Keine der befragten Kliniken hat die Frage nach einer Knochenszintigraphie verneint.

Wenn man sich die Verteilung dieser elf Kliniken anschaut, die nur unter bestimmten Voraussetzungen eine Knochenszintigraphie durchführen, ergibt sich folgendes Bild:

Drei Kliniken stammen aus der Gruppe A1,

fünf Kliniken stammen aus der Gruppe A3. Alle diese fünf Kliniken, die generell postoperativ untersuchen, führen eine Szintigraphie nur bei Nodalbefall bzw. bei Verdacht auf diesen durch.

Eine Klinik stammt aus der Gruppe A5 und zwei Kliniken aus der Gruppe A6.

Sechs der 128 Kliniken betonten ausdrücklich, dass eine Szintigraphie nur postoperativ gemacht wird. Fünf dieser sechs gehören der Gruppe A1 („generell praeoperatives Staging“) an, eine Klinik gehört der Sondergruppe A6 an.

Man kann den Daten entnehmen, dass 41 Kliniken aus der Gruppe A1 generell präoperativ einschließlich der Knochenszintigraphie untersuchen. Bezogen auf alle befragten nicht universitären Brustzentren sind dies 32% und somit rund ein Drittel. Größenmäßig fällt des Weiteren innerhalb der Gruppe A noch die Gruppe A3 auf, hier nämlich führen 25 Kliniken die Knochenszintigraphie generell postoperativ durch. Das ist, bezogen auf alle nicht universitären Kliniken, ein Prozentanteil von 19,5.

4.4.4 Tumormarker

In der folgenden Übersicht wird dargestellt, wieviele Kliniken eine Untersuchung der Tumormarker CA 15-3 bzw. CEA bei der Diagnose Mammakarzinom durchführen - unabhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung.

Tabelle 6
Untersuchung der Tumormarker

	Kliniken der Gruppe A		Kliniken der Gruppe U	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
CA 15-3	10	7,8	2	7,1
CA 15-3 und CEA	43	33,6	3	10,7
CA 15-3/CEA siehe Anmerkung a) auf Seite 27	39	30,5	11 siehe Anmerkung b) auf Seite 27	39,3
Gesamtzahl dieser Gruppe, die Tumormarker bestimmen	92	71,9	16	57,1
Keine Tumormarker-Bestimmung	36	28,1	12	42,9
Gesamt	128	100	28	100

4.4.4.1 Anmerkungen zur Tabelle 6:

- a) Bei den Antwortbögen, aus denen diese Zahlen stammen, war zwar klar ersichtlich, dass eine Tumormarkerbestimmung erfolgt, es war jedoch nicht genau gekennzeichnet, ob nur ein oder beide Tumormarker bestimmt werden. Daher erfolgte hier diese zusätzliche Einordnung.
- b) Eine Klinik, die in diese Einordnung fällt, bestimmt die Tumormarker nur in der Nachsorge.

Circa 70% der nicht universitären Brustzentren und circa 60% der Universitätsklinika führen eine Bestimmung der Tumormarker CA 15-3 bzw. CEA durch. Der Zeitpunkt, zu dem diese Bestimmung erfolgt, bleibt hier unberücksichtigt, er war jedoch auch in den meisten Fällen nicht angegeben.

Auswertung Staginguntersuchungen

4.4.5 Computertomographie

Tabelle 7

	Kliniken der Gruppe A		Kliniken der Gruppe U	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Generelle Durchführung Computertomographie	3	2,3	0	0
Durchführung Computertomographie nur in bestimmten Fällen	33	25,8	10	35,7
Keine Durchführung Computertomographie	92	71,9	18	64,3
Gesamt	128	100	28	100

Detaillierte Darstellung der Durchführung einer Computertomographie bei den einzelnen Kliniken, aufgeteilt in Gruppe A und Gruppe U

Gruppe U

Insgesamt wurde die Computertomographie (CT) in der Gruppe der Universitätsklinik zehnmal (**35,7%**) als mögliche Staginguntersuchung angegeben, jedoch in allen Fällen nur unter bestimmten Bedingungen; keine Klinik gab die Computertomographie als Routinestaginguntersuchung an.

Diese zehn CT-Untersuchungen inklusive Nennung der Gründe für die Durchführung einer CT-Untersuchung gliedern sich wie folgt:

Achtmal Computertomographie, davon:

- fünfmal CT (ohne Angabe einer Körperregion), Durchführung bei unklaren Befunden im Routinestaging bzw. bei erhöhten Tumormarkern und gleichzeitig fehlenden Nachweisen von Metastasen im Routinestaging;
- einmal CT-Thorax und CT-Abdomen (bei auffälligen Befunden im Stagingprogramm);
- einmal CT-Abdomen, wenn die Oberbauchsonographie nicht aussagekräftig war;
- einmal Ganzkörper-CT: nur bei Verdacht auf Metastasierung;
- zweimal PET-CT.

Auswertung Staginguntersuchungen

Computertomographie

Gruppe A

Insgesamt wurde eine Computertomographie (CT) in der Gruppe der nicht universitären Brustzentren 36 mal (**28,1%**) als mögliche Staginguntersuchung aufgeführt. Drei dieser Kliniken machen die CT-Untersuchung in jedem Fall, wenn denn ein Staging durchgeführt wird; die anderen 33 Kliniken machen sie nur unter bestimmten Voraussetzungen.

92 Kliniken (71,9%) verneinten eine CT-Untersuchung.

Die genaue Aufteilung:

14 mal Computertomographie ohne Angabe der Körperregion

12 mal CT-Thorax und CT-Abdomen (hierbei eine Mehrfachnennung, weil in dieser und in der Gruppe der kraniellen CT's gezählt)

7 mal CT-Thorax

3 mal CCT (hierbei eine Mehrfachnennung, weil diese Klinik in dieser und in der Gruppe der „CT-Thorax und-Abdomen“ gezählt wurde)

1 mal CT-Abdomen

In der Summe ergeben sich nun 37 genannte „mögliche CT-Untersuchungen“, weil eine Klinik sowohl bei der Gruppe der „CCT's“ als auch bei der Gruppe der „Thorax-und Abdomen-CT“ gezählt wurde.

Gründe für die Durchführung einer Computertomographie

Der häufigste Grund zur Durchführung einer CT-Untersuchung waren unklare Befunde im Routinestaging (14 mal).

Die drei Kliniken, die generell eine CT-Untersuchung beim Staging durchführen, gaben folgende Begründungen an:

Klinik 1: Durchführung einer CT-Untersuchung zur genauen Stadieneinteilung.

Originalzitat aus dem Fragebogen:

„CT-Thorax: Für die genaue Stadieneinteilung brauchen wir den Befall der A. mammaria-Lymphknoten. Auch wenn es nicht zur Routine gehört, ohne Thorax-CT keine exakte Stadieneinteilung“.

Stagingzeitpunkt dieser Klinik: „in Einzelfällen präoperativ, sonst generell postoperativ.“

Klinik 2: Anstelle einer Röntgen-Thorax-Untersuchung macht man eine CT-Thorax-Untersuchung und anstelle einer Oberbauchsonographie eine CT-Abdomen-Untersuchung.

Stagingzeitpunkt dieser Klinik: „generell postoperativ“.

Klinik 3: Stagingzeitpunkt „präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall“, wenn dieser Fall vorliegt wird eine CT-Untersuchung durchgeführt; keine Angabe der Körperregion.

Im Folgenden einige weitere Gründe für mögliche CT-Untersuchungen

(Zitate aus den Fragebögen):

- bei Risikopatientinnen
- bei Adipositas (CT-Abdomen-Untersuchung)
- kranielle CT-Untersuchung bei neurologischen Symptomen
- bei fortgeschrittenem Karzinom
- bei Nodalbefall (diesen Grund nannten fünf Kliniken)
- bei einer Tumorgröße ab 2 cm
- sonstige Antworten: „ggf.“, „wenn nötig“, „fakultativ“, „bei entsprechender Fragestellung“

Auswertung Staginguntersuchungen

4.4.6 Magnetresonanztomographie (MRT)

Tabelle 8

	Kliniken der Gruppe A		Kliniken der Gruppe U	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Generelle Durchführung MRT	0	0	0	0
Durchführung MRT nur in bestimmten Fällen	24	18,8	10	35,7
Keine Durchführung MRT	104	81,3	18	64,3
Gesamt	128	100	28	100

Detaillierte Darstellung der Durchführung einer Magnetresonanztomographie bei den einzelnen Kliniken, aufgeteilt in Gruppe A und Gruppe U

Gruppe U

Insgesamt wurde die MRT zehnmal als mögliche Staginguntersuchung in der Gruppe U genannt.

In allen Fällen nur bei bestimmten Voraussetzungen; keine Klinik führt die MRT als Routinestaginguntersuchung durch.

Es ergibt sich folgende Verteilung inklusive der Gründe zur Durchführung einer MRT-Untersuchung:

- sechsmal MRT ohne Angabe der Körperregion: bei unklaren Befunden des Routinestagings, bei erhöhten Tumormarkern und gleichzeitig fehlendem Nachweis von Metastasen im Routinestaging, bei Verdacht auf Metastasierung
- dreimal MRT der Mamma: bei Multizentrität bzw. „bei besonderen Fällen“ und „evtl.“
- einmal Ganzkörper-MRT: „ggf.“ (ohne weitere Begründung)

Auswertung Staginguntersuchungen Magnetresonanztomographie (MRT)

Gruppe A

Insgesamt wurde die MRT 24 mal als mögliche Staginguntersuchung in der Gruppe A genannt.

In allen Fällen nur bei bestimmten Voraussetzungen; keine Klinik führt die MRT als Routinestaginguntersuchung durch.

Es ergibt sich folgende Verteilung:

- 16 mal MRT ohne genaue Angabe der Körperregion
- 6 mal Mamma-MRT (hierbei zwei Mehrfachnennungen)
- 2 mal MRT der Wirbelsäule (Mehrfachnennung)
- 1 mal MRT des Gehirns
- 1 mal MRT des Achsenskeletts

Gründe für die Durchführung einer MRT-Untersuchung:

Zitate aus den Fragebögen

- bei (Verdacht auf) Multizentrität
- bei unklaren Befunden im Routinestaging
- vor brusterhaltender Therapie
- wenn sich in der Stanzbiopsie ein lobuläres Karzinom zeigt
- bei neoadjuvanter Therapie (dann Mamma-MRT)
- zum Vergleich der Knochenszintigraphie mit der MRT (eine hausinterne Studie)
- bei vielen positiven Lymphknoten
- im Status G3
- zum Ausschluss falsch negativer Szintigraphien
- bei invasivem Karzinom
- bei ductalem Carcinoma in situ
- bei Verdachtsdiagnosen in der Knochenszintigraphie

Auswertung Staginguntersuchungen

4.4.7 Zusätzliche Untersuchungen, die im Fragebogen gesondert genannt wurden:

Gruppe U

- Anamnese
- klinische Untersuchung
- PET (Positronen-Emissions-Tomographie)
- Herzecho und EKG bei neoadjuvanter Therapie
- TPA-Tumormarker (Tissue Polypeptid Antigen)
- Röntgen-Zielaufnahme bei suspekten Befunden

Auswertung Staginguntersuchungen

Zusätzliche Untersuchungen, die im Fragebogen gesondert genannt wurden:

Gruppe A

- Mammasonographie
- Echokardiogramm
- Knochenröntgen, wenn andere Screeningverfahren eine weitere Abklärung verlangen
- vaginale Sonographie
- Röntgen der Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule, Osteodensitometriemessung (wenn Aromatase-therapie geplant)
- Sonographie der Axilla vor Sentinelnode-Biopsie

4.4.8 Auswertung nach

Bemerkungen zu: „Besonderes Verhalten bei neoadjuvanter Therapie“

Einige beantwortete Fragebögen enthielten zusätzliche Bemerkungen zu dem Thema „Verhalten bei geplanter neoadjuvanter Therapie“. Diese Bemerkungen werden im folgenden dargestellt:

Gruppe U

Vier Kliniken haben sich explizit zu besonderem Verhalten bei neoadjuvanter Therapie geäußert:

Zwei dieser Kliniken erwähnten, dass bei neoadjuvanter Therapie ein präoperatives Staging durchgeführt wird; eine dieser Kliniken gehört bei der exakten Einteilung nach dem Zeitpunkt des Stagings zur Gruppe „präoperativ, sonst postoperativ“, die andere zur Gruppe „generell postoperativ“.

Gruppe A

Hier gibt es zwölf Fälle, bei denen folgendes gilt: Ein präoperatives Staging wird durchgeführt, wenn eine neoadjuvante Therapie erfolgen soll.

Zehn von diesen Kliniken machen sonst ein postoperatives Staging.

5. Ergebnisse der Literaturrecherche

5.1 Wie häufig sind Fernmetastasen bei Mammakarzinom-Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden zum einen die Zahlen des Tumorregisters München, zum anderen Daten aus der Literatur herangezogen.

Generell kann man beim primären Mammakarzinom (nodal negativ und nodal positiv) von einer Metastasierungsrate von etwa 3,7% ausgehen [9]. Das bedeutet, dass bei etwa 3,7% der Fälle eines neu diagnostizierten Mammakarzinoms bereits auch Metastasen vorhanden sind.

Ähnliche Zahlen findet man auch in der Literatur: 3,8% [36], 3,9% [43].

5.2 Wie häufig sind Fernmetastasen bei nodal negativen Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose Mammakarzinom?

5.2.1 Daten des Tumorregisters München

Die Kontingenztafel zum Nodalstatus (pN) und zur Metastasen-Kategorie in der allgemeinen Auswertung zum Mammakarzinom des Tumorregisters München zeigt folgendes:

Insgesamt werden dort 64243 Fälle berücksichtigt (Zeitraum der Datenerhebung: 1978 – 2011, Stand der Datenbank 15.06.2011), von denen 34890 nodal negativ waren.

Von diesen 34890 Patientinnen hatten 286 Frauen Metastasen, das sind **0,8%**. 34604 Frauen hatten bei negativen Lymphknoten keine Metastasen (= 99,2%).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der 64243 Fälle sind es 0,4%, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Krankheitsstadium N0 M1 befanden [54].

Tabelle 9 [54]:

Metastasenstatus:	M0		M1	
	Anzahl	Anteil in%	Anzahl	Anteil in %
<u>Nodalstatus:</u>				
N0 (nodal negativ)				
34890 Fälle	34604	99,2	286	0,8

Auch den Kontingenztafeln, die Angaben zur Axillabelandlung und zur Metastasen-kategorie beinhalten, entnimmt man ähnliche Zahlen:

In einer Übersicht werden dort im Zeitraum von 2002 bis 2003 eine Anzahl von 5505 Patientinnen mit Ersttumor genannt. Von diesen 5505 Patientinnen wurden hier nur die Daten verwendet, die eindeutig negative Sentinel-Lymphknoten hatten. Alle anderen Situationen, die in dieser Übersicht dargestellt werden, wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt, da sie hierfür nicht relevant sind.

Tabelle 10 [56]:

Metastasenstatus:	M0		M1	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Sentinel-Lymphknoten negativ: 605 Fälle	600	99,2	5	0,8

In diesem Kollektiv, das nur Erstdiagnosen Mammakarzinom beinhaltet, wiesen **0,8%** der Patientinnen mit **negativem Sentinel-Lymphknoten** eine Metastasierung auf [56].

Für den Zeitraum ab 2004 ergeben sich folgende Untersuchungsergebnisse:

Von den dort aufgeführten 21161 Patientinnen (Erstdiagnose) hatten 9800 Frauen eindeutig negative Sentinel-Lymphknoten. In 43 der 9800 Fälle wurde eine Metastasierung nachgewiesen.

Das heißt **0,4%** der Patientinnen, die einen negativen Sentinel-Lymphknoten aufwiesen, hatten Metastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose [57].

Tabelle 11 [57]:

Metastasenstatus:	M0		M1	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Sentinel-Lymphknoten negativ: 9800 Fälle	9757	99,6	43	0,4

Insgesamt zeigen die Daten aus dem Tumorregister München, dass die Fälle, in denen Patientinnen bei der Primärdiagnose nodal negativ sind und dennoch Metastasen haben, sehr selten sind, nämlich jeweils unter 1%.

5.2.2 Daten aus der Literatur:

Eine Arbeit aus dem Jahr 2002 liefert folgende Daten zur selben Fragestellung:

Am Universitätsklinikum Zürich wurden von 1996 bis 2001 497 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom untersucht:

Von diesen 497 wurden 484 detailliert in einer Tabelle bezüglich Tumorstatus und Fernmetastasen aufgelistet.

Von diesen 484 Patientinnen waren 268 nodal negativ. Von diesen 268 nodal negativen Frauen befanden sich zwei im metastasierten Stadium. Das bedeutet, **0,75%** der nodal negativen Patientinnen zeigten eine Metastasierung [43].

In einem italienischen Kollektiv wurden in der Zeit zwischen 1989 und 2000 1218 Patientinnen untersucht [36].

Die folgenden Zahlen wurden einer Tabelle entnommen, in der alle in dieser Beobachtung befindlichen Patientinnen ihrem exakten Stadium zugeteilt wurden.

Insgesamt sind dort 1199 der 1218 Patientinnen dargestellt:

738 Patientinnen waren nodal negativ.

Das Interesse dieser Arbeit, herauszufinden wie sensitiv ein Verfahren zur Entdeckung von Metastasen ist, wird hier an dieser Stelle außer Acht gelassen. Die dortigen Zahlen werden hier zur Erfassung nodal negativer Fälle mit gleichzeitiger Metastasierung verwendet.

Da die Fälle dort je nach Untersuchungsmethode (Knochenszintigraphie, Röntgen-Thorax-Untersuchung und Oberbauchsonographie) aufbereitet sind und nicht herauszulesen ist, ob Mehrfachnennungen dabei sind, kann die Darstellung „Nodal negative Fälle“ und „Vorliegen einer Metastase“ nur jeweils auf eine Untersuchungsmethode bezogen dargestellt werden:

Die in der ursprünglichen Tabelle als „richtig positive Fälle“ und „falsch negative Fälle“ wurden als Metastase gerechnet.

Die nachfolgend angegebenen Prozentzahlen geben jeweils an, wieviel Prozent der Fälle innerhalb der nodal negativen Gruppe eine Metastase in der jeweiligen Untersuchungsmethode aufwiesen.

Knochenszintigraphie:

Neun detektierte Metastasen bei 738 nodal negativen Fällen: **1,2%**

Röntgen-Thorax-Untersuchung:

Eine detektierte Metastase bei 738 nodal negativen Fällen: **0,1%**

Oberbauchsonographie:

Drei detektierte Metastasen bei 738 nodal negativen Fällen: **0,4%** [36]

Anhand dieser Zahlen wird zum einen deutlich, wie selten Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Status N0 gefunden werden, zum anderen spiegeln sie die Häufigkeit des lokalen Auftretens wider. Am häufigsten wurden Knochenmetastasen gefunden.

In einer weiteren Schweizer Arbeit aus dem Inselspital Bern wurden 266 Patientinnen, die zwischen 1992 und 1996 wegen eines neu diagnostizierten Mammakarzinoms initialen Staginguntersuchungen unterzogen wurden, retrospektiv analysiert. In diesem Kollektiv hatten 23 Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen, allerdings wurden die Metastasen allein durch die initialen Staginguntersuchungen nur bei drei Frauen detektiert, die anderen Patientinnen zeigten bereits klinische Symptome [3]. Bemerkenswert für die Fragestellung, wie häufig Metastasen im Status N0 vorkommen, ist bei dieser retrospektiven Analyse, dass alle metastasierten Patientinnen auch befallene Lymphknoten hatten. Es gab somit unter diesen 23 Frauen keine, die im Status N0 M1 war, was die Seltenheit dieses Krankheitsstadiums unterstreicht.

Im Zeitraum Januar 1988 bis Dezember 1998 wurden in Japan 5538 Patientinnen mit Mammakarzinom auf Knochenmetastasen hin untersucht. 3178 Patientinnen befanden sich jeweils zum Untersuchungszeitpunkt im Stadium pN0, elf Patientinnen hatten in diesem Stadium Knochenmetastasen.

Das bedeutet: **0,35%** der im Status N0 befindlichen Frauen hatten Knochenmetastasen [24]. Zwar wird hier nur eine einzelne Metastasenlokalisierung zur Aussage der Häufigkeit N0 M1 herangezogen, da das Skelettsystem jedoch mitunter die häufigste Metastasenlokalisierung ist [2], wird auch diese Prozentzahl, die

nur Knochenmetastasen beinhaltet, als repräsentativ zur Beantwortung unserer Fragestellung gesehen.

Zusammenfassend kann man anhand dieser Datenlage sehen, wie selten eine Metastasierung im Nodalstatus N0 tatsächlich ist.

5.3 Kosten der Staginguntersuchungen und weiterführender Untersuchungen bei Mammakarzinom-Patientinnen

5.3.1 Kosten nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), Stand April 2011 [34]

Tabelle 12

Untersuchung	Kosten 2,3-facher Satz in Euro
Röntgen-Thorax-Untersuchung Brustorgane Übersicht in mehreren Ebenen GOÄ-Ziffer 5137	60,33
Oberbauchsonographie Ultraschalluntersuchung eines Organs GOÄ-Ziffer 410	26,82
Skelettszintigraphie Ganzkörperskelettszintigraphie: Stamm und/oder Extremitäten) GOÄ-Ziffer 5431	301,65
Tumormarkerbestimmung CA 15-3 GOÄ-Ziffer 3901.H3	Kosten 1,15- facher Satz 30,16
Tumormarkerbestimmung Carcinoembryonales Antigen (CEA) GOÄ-Ziffer 3905.H3	Kosten 1,15- facher Satz 16,76
Computertomographie CT-Thorax GOÄ-Ziffer 5371	309,58
Computertomographie CT-Abdomen GOÄ-Ziffer 5372	348,57
Computertomographie CT-Skelett (Wirbelsäule, Extremitäten oder Gelenke bzw. Gelenkpaare) GOÄ-Ziffer 5373	254,73
Magnetresonanztomographie MRT-Kopf GOÄ-Ziffer 5700	589,86
Magnetresonanztomographie MRT-Wirbelsäule GOÄ-Ziffer 5705	563,06

5.3.2 Beispielrechnung eines Routinestagings nach der Gebührenordnung für Ärzte (online-GOÄ, April 2011)

Als Berechnungsgrundlage werden in die Beispielrechnung folgende Staging-Untersuchungen aufgenommen:

Röntgen-Thorax-Untersuchung, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie:

Tabelle 13

Untersuchung	Kosten in Euro 2,3-facher Satz
Röntgen-Thorax-Untersuchung	60,33
Oberbauchsonographie	26,82
Skelettszintigraphie	301,65
Gesamtbetrag	388,80

Bei Patientinnen, die bei einer privaten Krankenversicherung versichert sind, ergeben sich nach der Gebührenordnung für privatärztliche Leistungen Kosten in Höhe von 388,80 Euro für die Durchführung von Stagingmaßnahmen, unter der Annahme, es wird nach dem 2,3-fachen Satz abgerechnet.

5.3.3 Kosten nach EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)

Angewendeter Punktwert vom April 2011: 0,035 Euro [22]

Tabelle 14

Untersuchung	Kosten in Euro
Röntgen-Thorax-Untersuchung Brustorgane Übersicht, in mind. zwei Ebenen EBM-Ziffer 34241	15,05
Oberbauchsonographie EBM-Ziffer 33042	15,57
Skelettszintigraphie EBM-Ziffer 17311	65,10
Tumormarker CA 15-3 EBM-Ziffer 32391	8,70
Tumormarker Carcinoembryonales Antigen (CEA) EBM-Ziffer 32324	3,80
Computertomographie CT-Thorax EBM-Ziffer 34330	65,27
Computertomographie CT-Abdomen EBM-Ziffer 34341	81,02
Computertomographie CT-Skelett EBM-Ziffer 34350	56,35
Magnetresonanztomographie MRT-Kopf EBM-Ziffer 34410	120,05
Magnetresonanztomographie MRT-Wirbelsäule (je Wirbelsäulenabschnitt) EBM-Ziffer 34411	120,05
Magnetresonanztomographie MRT-Thorax EBM-Ziffer 34430	120,05
Magnetresonanztomographie MRT-Abdomen und/oder Becken EBM-Ziffern 34440-34442	120,05

5.3.4 Beispielrechnung eines Routinestagings nach EBM-Ziffern: Abrechnung für vertragsärztlich erbrachte, ambulante Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung

Als Berechnungsgrundlage werden in die Beispielrechnung folgende Staging-Untersuchungen aufgenommen:

Röntgen-Thorax-Untersuchung, Oberbauchsonographie und Skelettszintigraphie:

Tabelle 15

Untersuchung	Kosten in Euro
Röntgen-Thorax-Untersuchung	15,05
Oberbauchsonographie	15,57
Skelettszintigraphie	65,10
Gesamtbetrag	95,72

Bei Patientinnen, die bei einer gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, ergeben sich nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) Kosten in Höhe von 95,72 Euro für die Durchführung von Stagingmaßnahmen beim Mammakarzinom.

5.3.5 Kosten für unnötige Staginguntersuchungen: Hochrechnung für Deutschland:

Welche Kosten entstehen dem Gesundheitswesen durch Staginguntersuchungen beim Mammakarzinom in Deutschland pro Jahr bei Patientinnen, die bei der Primärdiagnose Mammakarzinom nodal negativ sind und bei denen - statistisch gesehen - solche Untersuchungen nicht sinnvoll sind?

Unter der Annahme, es erkranken circa 57970 Frauen pro Jahr in Deutschland an einem Mammakarzinom [37], ergibt sich folgende Schätzung von Kosten, die für unnötige Untersuchungen ausgegeben werden:

Geht man davon aus, dass circa 65% der neuerkrankten Frauen bei der Diagnosestellung nodal negativ sind [11, 15], so würden circa 37680 Frauen unnötiger Weise auf Metastasen hin untersucht werden.

Die folgende Kostenschätzung wurde unter der Berücksichtigung zweier Kassensysteme durchgeführt: circa 11% Privatpatientinnen und circa 89% gesetzlich-versicherte Patientinnen [60]:

Bei 11% von 37680 Patientinnen, sind es etwa 4145 Frauen, bei denen circa 389 Euro für Staginguntersuchungen berechnet werden. Insgesamt ergeben sich somit 1,6 Mio. Euro.

Für die gesetzlich versicherten Patientinnen zeigt sich folgendes: Bei 89% von 37680 Patientinnen sind es circa 33535 Frauen, bei denen für die gesamten Staginguntersuchungen circa 3,2 Mio. Euro anfallen, wenn man pro Patientin circa 96 Euro für die Untersuchungen berechnet.

Insgesamt werden somit in Deutschland pro Jahr etwa 4,8 Mio. Euro für Staginguntersuchungen bei Patientinnen ausgegeben, die nach den Leitlinien und nach statistischen Daten nicht gerechtfertigt erscheinen.

Berechnet man die Kosten der Basis-Staginguntersuchungen bei allen an Mammakarzinom neuerkrankten Frauen pro Jahr in Deutschland, so ergibt sich eine Summe von circa 7,3 Mio. Euro, unter der Berücksichtigung von circa 11% privat-versicherten und 89% gesetzlich-versicherten Patientinnen.

Für Italien gab es in der Arbeit von Ravaioli et al. aus dem Jahr 2002 eine Kostenschätzung für Staginguntersuchungen in Höhe von circa 6,4 Mio. Euro, die anfallen, wenn diese bei allen Frauen mit neudiagnostiziertem Mammakarzinom

durchgeführt werden. In der weiteren Analyse kam heraus, dass nur etwa 1,6 Mio. Euro für Untersuchungen notwendig wären, nämlich für eine Risikogruppe der Patientinnen, die nach Meinung der Arbeitsgruppe tatsächlich von Staginguntersuchungen profitierten (Krankheitsstadium pT4, pN1 und pN2) [36].

In der Realität werden die Kosten, die für Routinestaginguntersuchungen anfallen, sicherlich höher sein, da in diese Kostenschätzung weder die Folgeuntersuchungen bei suspekten Befunden im Routinestaging noch die Bestimmung von Tumormarkern einberechnet sind.

5.4 Wie häufig sind Folgeuntersuchungen bei falsch positiven oder verdächtigen Befunden?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden die Auswertung des eigenen Fragebogens sowie Daten aus der Literatur herangezogen.

5.4.1 Daten aus eigenem Fragebogen

a) Gruppe der Universitätsklinik:

Insgesamt gaben sieben der 28 Universitätsklinik (25%) an, bei unklaren Befunden im primären Staging weiterführende Untersuchungen durchzuführen.

Im einzelnen waren dies:

- einmal CT-Thorax-Aufnahme und CT-Abdomen-Aufnahme bei auffälligen Staginguntersuchungen,
- einmal Computertomographie oder MRT-Untersuchungen bei erhöhten Tumormarkern und fehlendem Nachweis in der konventionellen Diagnostik,
- einmal CT-Aufnahme des Abdomens, falls die Oberbauchsonographie nicht aussagekräftig war,
- viermal Computertomographie oder MRT-Untersuchungen und evtl. Röntgenaufnahmen, falls suspekten oder unklare Befunde im Routinestaging gefunden wurden;

b) Gruppe der nicht universitären Brustzentren:

24 der 128 nicht universitären Brustzentren (**18,8%**) nannten explizit unter „Bemerkungen“ weiterführende Untersuchungen, die sie durchführen, wenn Unklarheiten in den Basis-Stagingmaßnahmen auftraten bzw. bei Verdachtsdiagnosen von Metastasen in den Basis-Staginguntersuchungen.

Für den größten Teil der weiterführenden Diagnostik wurde eine Computertomographie bzw. eine Magnetresonanztomographie angewendet.

In der Realität ist sicher mit höheren Zahlen der Durchführung von weiterführenden Untersuchungen zu rechnen, da sich nicht alle befragten Kliniken zu diesem Punkt geäußert haben.

5.4 Wie häufig sind Folgeuntersuchungen bei falsch positiven oder verdächtigen Befunden?

5.4.2 Daten aus der Literatur

In der Arbeit von Gerber et al. kann man lesen, dass bei 130 Patientinnen (12,1% von 1076 Patientinnen) suspekta Befunde im primären Staging gefunden wurden, welche durch weitere Untersuchungen abgeklärt wurden (ohne genaue Angabe welche Befunde in welcher Untersuchung suspekt oder unklar waren).

In sieben Fällen (5,4% der 130 Fälle) wurden bei diesen 130 Patientinnen Fernmetastasen gefunden, bei 123 Patientinnen (94,6%) konnten Metastasen ausgeschlossen werden.

Somit waren in rund 5% der Fälle (bezogen auf die 130 Patientinnen mit den suspekten Befunden) Folgeuntersuchungen nötig, bei 95% der Frauen waren sie jedoch nicht notwendig [12].

Bei einer Schweizer Untersuchung wurden in 19 Fällen (7,1% von 268 nodal negativen Patientinnen) nach den primären Staginguntersuchungen 21 weitere Untersuchungen notwendig, da verdächtige Befunde erhoben worden waren. Bei allen 19 Frauen, die zuerst verdächtige Befunde hatten, konnten Metastasen ausgeschlossen werden. In einer zweiten Patientinnengruppe mit 216 Frauen innerhalb desselben Kollektivs, jedoch mit Lymphknotenbefall, war in 22 Fällen

(10,2%) eine weiterführende Diagnostik erforderlich. Bei lediglich acht Frauen konnten bei diesen Folgeuntersuchungen Metastasen entdeckt werden [43].

Man hat in dieser Arbeit gezeigt, dass die Rate an falsch positiven Befunden bei den routinemäßig durchgeführten bildgebenden Untersuchungsverfahren hoch war und dass man durch die notwendig gewordenen Folgeuntersuchungen in den meisten Fällen den Verdacht auf Metastasen widerlegen konnte.

Abgesehen von häufigen Folgeuntersuchungen, die oft durch verdächtige Befunde erforderlich sind, weisen die eigentlichen Untersuchungsmethoden des primären Stagings, nämlich die Skelettszintigraphie, die Röntgen-Thorax-Untersuchung und die Leber-sonographie, nur niedrige Entdeckungsraten für Metastasen auf:

Dass die Entdeckungsrate für Skelettmetastasen mittels **Skelettszintigraphie** beim primären Tumorstadium nur gering ist, zeigen die Zahlen aus dem Tumormanual Mammakarzinom des Tumorzentrums München: Da die Sensitivität zur Entdeckung einer anamnestisch und klinisch stummen Skelettmetastasierung nur 0,1% bis 0,7% beträgt, wird die Skelettszintigraphie nicht empfohlen. Außerdem werden Skelettmetastasen in der Regel frühzeitig symptomatisch, so dass erst dann eine gezielte Skelettszintigraphie gerechtfertigt erscheint [1].

Darüberhinaus können degenerative Veränderungen des Skelettsystems zu falsch positiven Ergebnissen eines Knochenscans führen, so dass dann sogar eine kostenintensivere Kernspintomographie zur korrekten Diagnostik erforderlich wird [18].

Bei der **Röntgen-Thorax-Untersuchung** ist die Screening-Sensitivität zur Frühentdeckung von Lungenmetastasen gering, daher wird eine routinemäßige Durchführung abgelehnt [1]. Die Number-needed-to-screen wird für die Durchführung von Röntgen-Thorax-Untersuchungen in der Literatur mit 500 [36] angegeben, die zur Suche nach Metastasen nötig wäre, um eine Patientin mit Lungenmetastasen zu finden.

Die Entdeckungsrate für Lungenmetastasen durch Röntgen-Untersuchungen wird in frühen Tumorstadien mit 0,1% [28] bis 0,3% [6] angegeben, erst in höheren Stadien, mit zunehmender Tumorgröße, steigen auch die Entdeckungsraten mit 0,2% im Stadium II und mit 1,7% im Stadium III [28] (zur Erläuterung der Stadieneinteilung: siehe Tabelle 19 auf Seite 66). Ähnliches sieht man bei der Frage der Wertigkeit präoperativer Staginguntersuchungen mittels **Computertomographie** zur Entdeckung von Leber- oder Lungenmetastasen bei der Primärdiagnose

Mammakarzinom. Insgesamt wird die Computertomographie in frühen Tumorstadien als nicht nützlich zur Entdeckung asymptomatischer Leber- oder Lungenmetastasen angesehen. Darüberhinaus werden bei dieser Untersuchung (in frühen Stadien) viele falsch positive Befunde erhoben. Erst in höheren Tumorstadien (z. B. Stadium III) scheint die Computertomographie nützlich und gerechtfertigt zu sein, da es in diesen Fällen eine höhere Entdeckungsrate gibt [23].

Auch die **Lebersonographie** schneidet mit einer Entdeckungsrate von 0% im Stadium I, 0,4% im Stadium II und mit 2,0% im Stadium III schlecht ab [28]. In einem Patientenkollektiv, bestehend aus 6649 Patientinnen, wurde eine Entdeckungsrate von Lebermetastasen mit 0,51% angegeben [6], mit der Feststellung, dass Lebermetastasen generell ein seltenes Ereignis bei Krankheitsbeginn seien und die Lebersonographie als routinemäßige Untersuchungsmethode zur Metastasensuche nicht sinnvoll ist.

Zusammenfassend wird deutlich, dass Untersuchungsmethoden zur Metastasensuche bei der Erstdiagnose Mammakarzinom - insbesondere in frühen Tumorstadien - niedrige Entdeckungsraten aufweisen, außerdem oft falsch positive Befunde mit sich bringen, die dann wiederum kostenintensivere Folgeuntersuchungen verlangen, bei denen meist keine pathologischen Befunde erhoben werden.

5.5 Welche Konsequenzen hat ein „Upgrade“ von N0 M0 auf N0 M1?

„Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Kenntnisstand eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen.“[26] Mit diesem Satz beginnt das Kapitel „Fernmetastasen“ in der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Dies zeigt schon deutlich, welcher gravierender Unterschied zwischen nicht metastasiertem und metastasiertem Krankheitsverlauf besteht.

Anhand der Zahlen des Tumorregisters München kann man bei den 5-Jahres-Überlebensraten sehen, wie sehr sich die beiden genannten Situationen tatsächlich unterscheiden:

In der nicht metastasierten Situation (z.B. T1 N0 M0) beträgt das relative Überleben nach 5 Jahren 99,3%, in der metastasierten Situation (pT_ N_ M1) jedoch nur noch 24,9% (pT_ N_ M1 bedeutet: jedes T und jedes N) [51], bzw. 22,2 % [12].

Die Überlebenswahrscheinlichkeit hängt somit entscheidend vom Stadium der Erkrankung bei der Diagnosestellung ab [13].

Auch bei der Betrachtung der Krankheitsprogression wird deutlich, dass beim Auftreten von Metastasen das beobachtete Überleben nach fünf Jahren deutlich geringer ist als etwa bei dem Auftreten eines Lokalrezidivs.

Sichtbar wird dies, wenn man ein aus dem Tumorregister München stammendes Patientenkollektiv mit 12371 Patientinnen betrachtet, bei dem das beobachtete Überleben nach fünf Jahren bezüglich Auftreten einer Metastase und eines Lokalrezidivs verglichen wird. In der Gruppe der Patientinnen mit Lokalrezidiv zeigte sich ein Überleben von circa 48%, in der Gruppe der metastasierten Patientinnen hingegen ein Überleben nach fünf Jahren von nur circa 20% [58].

Für den Verlauf der Erkrankung bedeutet ein „Upgrade“ der N0 M0-Situation auf N0 M1 also eine gravierende Veränderung hinsichtlich der Lebenserwartung, die in der metastasierten Situation deutlich geringer ist als im nicht metastasierten Stadium oder etwa beim Auftreten eines Lokalrezidivs [59].

Den Leitlinien zufolge müsste sich bei Auftreten einer Metastase, bei zuvor erfolgter Behandlung in kurativer Absicht, das Therapieregime ändern, da für das metastasierte Stadium eine palliative Therapie eingesetzt wird. Für den Fall des nicht metastasierten Mammakarzinoms schließt sich, im Regelfall, bei der lokoregionär begrenzten Primärerkrankung nach der operativen Entfernung des Tumors eine

adjuvante Therapie in Form von Bestrahlung, Chemotherapie bzw. endokriner Therapie an, wobei eine Monotherapie der genannten Formen bzw. Kombinationen möglich sind. Für den Fall des metastasierten Stadiums gilt als Ziel der Behandlung die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und Symptombefreiheit. Für die Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom sollte eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden [26]. Hier steht an erster Stelle, bei positivem Hormonrezeptorstatus, eine endokrine Therapie. Bei Nichtansprechen bzw. nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen kann auch auf eine zytostatische Therapie umgestellt werden. Die Durchführung einer antihormonellen Therapie (bei positiven Hormonrezeptoren) sollte jedoch einer Chemotherapie vorgezogen werden [62, 26].

Des Weiteren gilt, dass bei lokal begrenzter Metastasierung oder bei generalisierter Metastasierung mit vor allem lokaler Symptomatik die lokale Therapie (Operation und/oder Strahlentherapie) einen wichtigen Stellenwert hat [47].

Aufgrund der großen Vielfalt der Krankheitsverläufe beim metastasierten Mammakarzinom sollte die Behandlung möglichst individualisiert durchgeführt werden. Obwohl vereinzelt Daten vorliegen, die ein Langzeitüberleben nach kompletter Remission auch in der metastasierten Krankheitssituation anzeigen, muss dennoch das metastasierte Mammakarzinom weiterhin als nicht heilbare Erkrankung angesehen werden [17].

5.5.1 Änderung des Therapieregimes bei bestimmten Patientenkollektiven

Es wird immer wieder diskutiert, ob wirklich alle Therapieformen in jeder Situation gerechtfertigt erscheinen. Insbesondere sollte der Einsatz einer Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom individuell entschieden werden, da nur ein kleiner Benefit erzielt wird, jedoch belastende Nebenwirkungen auftreten [16].

Circa 80 bis 90 Prozent aller Brustkrebspatientinnen mit einem nodal negativen Brusttumor erhalten eine Chemotherapie, obwohl diese nur bei etwa 30 Prozent der Patientinnen dieser Gruppe notwendig wäre [46, 14]

30% der nodal negativen Patientinnen benötigen eine Chemotherapie aufgrund ihres Rezidivrisikos. Da es jedoch zur Zeit noch keine geeigneten Untersuchungsmethoden gibt, diese Risikogruppe zu identifizieren, erhält der Großteil dieser Patientinnen eine Chemotherapie [15].

5.6 Wie ist das in Deutschland empfohlene Vorgehen bezüglich der Stagingmaßnahmen?

5.6.1 Stagingmaßnahmen bei der Primärdiagnose Mammakarzinom

Hauptquelle zur Beantwortung dieser Fragestellung ist die **Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (1. Aktualisierung 2008)**.

In dieser Leitlinie heißt es, man sollte alle Patientinnen hinsichtlich der Tumorausbreitung vollständig klinisch untersuchen und auch klinisch nach dem TNM-System der UICC (Union internationale contre le cancer) klassifizieren.

Eine Mammographie der Gegenseite ist obligat. Insbesondere bei Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Tumor müssen die Zeichen des lokalen Tumorwachstums exakt beschrieben werden (entzündliche Komponente, Ulzerationen, Satellitenmetastasen, Brustwandbefall). Bei Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom wird ein Staging vor Beginn der systemischen Primärtherapie zur Abklärung einer Metastasierung empfohlen [25].

Für das Staging geeignete Untersuchungen sind:

- Blutbilduntersuchung
- Röntgen-Thorax-Untersuchung
- Leberultraschall
- Skelettszintigraphie

Die genannten Untersuchungen sollen jedoch nicht in allen Fällen durchgeführt werden. Es erfolgt eine entscheidende Einschränkung, nämlich mit der Aussage, dass diese apparativen Untersuchungen grundsätzlich bei Patientinnen mit gesichertem invasivem Karzinom zur Festlegung der Ausgangssituation hilfreich sein können, aber **bei Patientinnen mit pT1 pN0 - Tumoren in der Regel nicht indiziert sind [25]**.

Eine weitere Quelle zur Beantwortung der Frage, wie das empfohlene Vorgehen bei Stagingmaßnahmen in Deutschland ist, ist das Manual Mammakarzinom des Tumorzentrum München:

Im Kapitel „**Adjuvante Systemtherapie**“ findet man folgende Hinweise:

Die adjuvante Systemtherapie wird in kurativer Absicht durchgeführt. Das bedeutet, dass ggf. bei nicht metastasierten Frauen mit hohem Rezidivrisiko durch eine fortgeschrittene Tumorerkrankung eine aggressive adjuvante Therapiestrategie gewählt wird, während bei bereits vorliegenden Makrometastasen und der damit im Regelfall verbundenen nicht kurativen Situation eine weniger belastende Therapie unter palliativen Gesichtspunkten verwendet wird.

Das Risiko für bereits bei der Primärdiagnose nachweisbare Fernmetastasen ist stadienabhängig. Daher sollten bei entsprechendem Risiko zum Ausschluss einer Makrometastasierung, insbesondere wenn sich dadurch Änderungen des Therapiekonzeptes ergeben würden, adäquate Staginguntersuchungen mit Röntgen-Thorax-Aufnahmen in zwei Ebenen, Oberbauchsonographie (ggf. CT-Abdomen) und Knochenszintigraphie durchgeführt werden. Andere Untersuchungsmethoden (u.a. Kernspintomographie, Positronenemissionstomographie) können im Einzelfall zur Klärung unklarer Befunde beitragen [21].

Eine detailliertere Darstellung, ob dies in allen Stadien notwendig ist, findet man in diesem Manual nicht. Alle weiteren Bemerkungen zum Staging beziehen sich in diesem Manual nur auf Situationen, in denen etwa ein Rezidiv vorliegt.

5.6.2 Stagingmaßnahmen in der Nachsorge:

Die S-3-Leitlinie Mammakarzinom empfiehlt keine routinemäßigen apparativen Untersuchungen (Röntgendiagnostik der Lunge, Knochenszintigraphie, Oberbauchsonographie, Bestimmung von Tumormarkern oder eine CT-Diagnostik) in der Nachsorge von Mammakarzinom-Patientinnen, da derzeit vorliegende prospektive randomisierte Studien gezeigt haben, dass eine intensivierete Nachsorge mit den genannten Untersuchungsmethoden bei symptomlosen Patientinnen keinen Überlebensvorteil bringt [27].

Ebenso kann man im Manual Mammakarzinom (Tumorzentrum München) lesen, dass bei symptomfreien Betroffenen (abgesehen von der Mammographie und Mamma-Sonographie) keine routinemäßigen apparativen Untersuchungen und keine Laboruntersuchungen und Tumormarkermessungen durchgeführt werden sollen, da hierfür kein Nutzen belegt ist. Zur Nachsorge bei symptomfreien Frauen werden als primäre ärztliche Leistungen die ausführliche Anamnese und eine intensive körperliche Untersuchung, die Beratung sowie die Feststellung und ggf. Behandlung von therapieassoziierten Nebenwirkungen empfohlen [1].

Bezugnehmend auf die Fragestellung dieser Arbeit kann man anhand der in Deutschland gültigen Leitlinien zur Durchführung von Stagingmaßnahmen bei der Primärdiagnose Mammakarzinom sehen, dass nicht in jedem Fall alle, oft routinemäßig durchgeführten Untersuchungsmethoden (Röntgen-Thorax-Aufnahme, Skelettszintigraphie, Oberbauchsonographie, Bestimmung von Tumormarkern), notwendig sind, insbesondere nicht in einem frühen Tumorstadium. Ebenso sind in der Nachsorge keine apparativen Untersuchungen gefordert, solange kein klinischer Verdacht auf Metastasen besteht.

Somit kann man sich folgende Frage stellen: „Wenn im Verlauf der Erkrankung nicht routinemäßig nach Metastasen gesucht wird, warum sollte man es zu Beginn der Erkrankung tun?“ [Zitat von Herrn Professor Hölzel, Tumorregister München, 2008]. Insbesondere mit dem Wissen, dass Fernmetastasen selten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose entdeckt werden, sie sich aber Jahre später, trotz primärer lokaler Kontrolle manifestieren können [3], scheint diese Frage und auch die Fragestellung der vorliegenden Arbeit mehr als gerechtfertigt.

5.7 Wie ist das in Europa und in den USA empfohlene Vorgehen bezüglich der Stagingmaßnahmen?

5.7.1 Empfohlenes Vorgehen in Europa

1.) European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA)

In von der EUSOMA organisierten interdisziplinären Workshops gibt es eine Reihe von Leitlinien („Guidelines“) zur Diagnostik und Behandlung von Brustkrebs:

Eine dieser Leitlinien mit dem Titel „Qualitätskontrolle bei der Behandlung des locoregionären Mammakarzinoms“ [39] beinhaltet die Aussage, dass es keinen Beweis dafür gibt, dass irgendeine (apparative) Untersuchungsmethode präzise Fernmetastasen beim primär operablen Mammakarzinom ausschließen kann [40].

Es werden einige Untersuchungen bei Auftreten von Symptomen und bei lokal ausgedehntem Befund durchgeführt.

Für Patientinnen mit einem primär operablen Tumor, ohne klinischen Beweis einer Ausbreitung, werden hier präoperativ eine Röntgen-Thorax-Untersuchung, eine Blutbilduntersuchung und ein Leberfunktionstest empfohlen.

Nur bei Patientinnen mit klinisch positiven Lymphknoten oder bei vorgesehener adjuvanter Therapie, abhängig von der Größe und Ausbreitung des Primärtumors, sind eine Bildgebung der Leber (Computertomographie oder Sonographie) und eine Skelettszintigraphie indiziert. Die Bestimmung von Tumormarkern ist fakultativ.

In einer weiteren Leitlinie mit dem Titel „Interdisziplinäre Aspekte bei der Qualitätssicherung in der Diagnostik von Mammakarzinom“ [35] wird im Absatz „Staging und Follow up“ darauf hingewiesen, eine Knochenszintigraphie, Leberultraschall und die Anfertigung eines Röntgen-Thorax-Bildes seien zwar übliche Staging-Untersuchungen bei der Neudiagnose eines Mammakarzinoms, sie seien bei symptomlosen Patientinnen jedoch nicht kosteneffektiv bzw. gerechtfertigt. Viele Studien haben gezeigt, dass man mit den genannten Untersuchungen frühzeitig asymptotische Metastasen entdecken kann, ohne dass diese frühe Entdeckung die Lebensqualität oder das Überleben beeinflussen würde.

Die meisten Rezidive werden bei den Patientinnen beobachtet, die bereits bei der Primärdiagnose einen ausgeprägten Befund hatten.

Dieses Wissen zeigt, dass eine komplette Diagnostik, um Metastasen zu detektieren, in den meisten Fällen neu diagnostizierter Mammakarzinome unnötig ist, wobei sie bei Patientinnen mit ausgeprägtem Befund (Stadium III-IV) indiziert ist.

In einem weiteren Absatz wird dazu geraten, bei etwaigen Symptomen die entsprechenden Untersuchungen durchzuführen (z.B.: Bildgebung bei Frauen, deren Symptome auf Fernmetastasen hinweisen).

In der aktuellsten Stellungnahme auf den Seiten der EUSOMA („Position Paper“) zum Thema Staginguntersuchungen vom Juni 2010 („Quality indicators of breast cancer care“ [38]) findet man im Kapitel „Qualitätsmarker für Staginguntersuchungen, Patientinnenberatung, Follow-up und Rehabilitation“ folgende Aussage: „Wie durch klinische Studien gezeigt wurde und so, wie es bei verschiedenen Fachgesellschaften zu lesen ist, ist der Prozentanteil der Patientinnen mit asymptomatischen Metastasen, die durch Staginguntersuchungen (Lebersonographie, Röntgen-Thorax-Untersuchung, Skelettszintigraphie) entdeckt wurden, für das Behandlungsregime des Mammakarzinoms im Stadium I nicht relevant.“ [zur Erläuterung Stadium I: Der Tumor hat eine Größe von 2 cm oder kleiner und es gibt keine Fernmetastasen (Stadium IA); oder: Kein Tumor ist in der Brust nachweisbar, aber es gibt nachweisbare Tumorzellen in den Lymphknoten bzw. es ist ein Brusttumor mit einer Größe von max. 2 cm oder kleiner nachweisbar, sowie Tumorzellen in den Lymphknoten (Stadium IB)] [29].

2.) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) und National Institute for Health and Clinical Excellence (England and Wales)

In der schottischen nationalen klinischen Leitlinie „Management of breast cancer in women“ (2005) äußert man sich zum Staging bei primär operablem Mammakarzinom (T 1-2, N 0-1) folgendermaßen:

„Bei symptomlosen Patientinnen gibt es aktuell keinen sicheren Beweis, ein Routinescreening auf Fernmetastasen zu veranlassen.

Patientinnen, bei denen man durch klinische Symptome auf Metastasen schließen kann, müssen entsprechend untersucht werden. Die Inzidenz asymptomatischer Metastasen steigt mit dem T- und N-Stadium des lokoregionären Karzinoms; je

größer der Tumor ist und je mehr Lymphknoten betroffen sind, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen von Fernmetastasen.

Bei Patientinnen mit einem ausgeprägten, jedoch operablem Karzinom (T3, N 1-2), bei denen eine adäquate Behandlung angestrebt wird, sollten Staginguntersuchungen erfolgen, um Fernmetastasen auszuschließen“ [44].

Auf diesen Passus der schottischen Leitlinie bezieht sich auch die Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence (England and Wales) in ihrem Algorithmus beim Vorgehen der Stagingmaßnahmen beim Mammakarzinom [33].

Staginguntersuchungen werden lediglich beim fortgeschrittenen Mammakarzinom empfohlen [32].

3.) Institut National du Cancer (INC), Haute Autorité de Santé und Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Frankreich

In der zusammen von der Haute Autorité de Santé und dem französischen nationalen Krebsforschungsinstitut herausgegebenen Leitlinie über das Mammakarzinom wird gesagt, dass keine systematische Suche nach Fernmetastasen indiziert sei. Die Suche nach Metastasen sei Patientinnen mit klinischen Beschwerden vorbehalten. Interessant ist der in diesem Abschnitt folgende Hinweis, die Durchführung von Staginguntersuchungen dürfe nicht die Behandlung der Erkrankung in einem spezialisierten Zentrum verzögern [19].

Darüberhinaus kann man in einer Leitlinie der französischen Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) und dem nationalen Krebsforschungsinstitut (INC) zum Thema der Überwachung eines behandelten Carcinoma in situ lesen, dass Staginguntersuchungen sowie die Bestimmung von Tumormarkern auch in diesem Fall als Kontraindikation gesehen werden [20].

5.7.2 Empfohlenes Vorgehen in den USA

National Guideline Clearinghouse:

Leitlinien-Titel: „ACR Appropriateness Criteria ® stage 1 breast cancer“ (ACR: American College of Radiology)

Diese aus den USA stammende Leitlinie bezieht sich auf das Stadium I vom Mammakarzinom (T1, N0, M0):

Es wurde eine Bewertung vollzogen, in der jede Staging-Untersuchungsmethode auf einer Skala von 1 bis 9 gestaffelt wurde - 1 bedeutet am wenigsten indiziert, 9 bedeutet ausdrücklich indiziert. Alle Untersuchungen, um Fernmetastasen zu entdecken (Knochenszintigraphie, Röntgen-Thorax-Untersuchung, Sonographie der Leber), wurden mit 2 von 9 Punkten bewertet. Mit 2 Punkten sind also alle genannten Untersuchungen am unteren Skalenlevel angesiedelt und somit nicht indiziert.

Des Weiteren werden noch im einzelnen die Untersuchungsmethoden nach Skelett-, Lungen- und Lebermetastasen erörtert:

Knochenszintigraphie:

Man sagt, dass zwar eine Knochenszintigraphie eine bessere Methode sei, Knochenmetastasen zu finden, als eine konventionelle Röntgenuntersuchung, jedoch sei sie wegen des geringen Nutzens mangels eines bewiesenen Effekts bei der Behandlung bzw. fehlender Beweise bezüglich eines längeren Überlebens im Stadium I der Erkrankung nicht sinnvoll.

Lungenmetastasen:

Als sinnvollste und kostengünstigste Methode, Lungenmetastasen zu entdecken, wird die konventionelle Röntgenuntersuchung des Thorax genannt.

Allerdings wird auch diese Untersuchung für dieses Stadium in Frage gestellt, weil nur bei weniger als 0,5% der Patientinnen tatsächlich ein Ereignis vorliegt. Außerdem wird das Problem von kostenintensiven Folgeuntersuchungen genannt, die bei falsch positiven Röntgenbefunden durchgeführt werden.

Lebermetastasen:

Auch zur Suche von Lebermetastasen, die zwar im Vergleich mit Knochen- und Lungenmetastasen am seltensten vorkommen, dann aber die schlechteste Prognose aufweisen, wird gesagt, dass der Nutzen zur Entdeckung asymptomatischer Lebermetastasen gering ist (eine Lebermetastase kann erst ab einer Größe von 2 cm oder größer entdeckt werden) [30].

Zusammenfassend werden grundsätzlich im Stadium T1, N0, M0 keine Staginguntersuchungen für asymptomatische Patientinnen empfohlen.

In einer anderen Leitlinie mit dem Titel „Management of early breast cancer“ [31], die man auf den Seiten der National Clearinghouse findet, heißt es, routinemäßige Staginguntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen mit operablem Mammakarzinom (T 1 – 2, N 0 – 1) seien nicht erforderlich. Für Frauen im Stadium I der Erkrankung sei eine präoperative Röntgen-Thorax-Untersuchung zur Metastasensuche nicht indiziert. Eine Skelettszintigraphie, Bildgebung der Leber und des Thorax sollten für Patientinnen in fortgeschrittenem, aber operablem Erkrankungsstadium (T3, N 1 – 2) vorbehalten sein, wenn das Untersuchungsergebnis eine Auswirkung auf die Behandlung habe. Eine präoperative Untersuchung von Tumormarkern wird nur in speziellen Fällen empfohlen, wie z.B. in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Erst wenn die histopathologischen Untersuchungsergebnisse des Tumors zur Verfügung stehen, sollte man die Suche nach Metastasen neu überdenken.

Zusammenfassung:

Für das Vorgehen bezüglich Stagingmaßnahmen wurden exemplarisch einige europäische und amerikanische Leitlinien und Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie gesichtet.

Übereinstimmend kann man in diesen Leitlinien lesen, dass es nicht sinnvoll ist, routinemäßige Staginguntersuchungen, zumindest in frühen Tumorstadien und bei asymptomatischen Patientinnen, durchzuführen.

6. Diskussion

6.1 Einleitung

Das Mammakarzinom kann, wenn es im Frühstadium, das heißt ohne Metastasierung diagnostiziert wird, in den meisten Fällen kurativ behandelt werden [41]. Je früher die Diagnose gestellt wird und je kleiner der Tumor ist, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Metastasen [50]. Ein wichtiger prognostischer Faktor ist der axilläre Nodalstatus [49, 8, 10]. Je weniger axilläre Lymphknoten von Tumorzellen befallen sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Fernmetastasen [55]. Sind die axillären Lymphknoten tumorfrei (pN0), so ist es extrem selten, dass zum Zeitpunkt der Primärdiagnose Fernmetastasen vorhanden sind. Nach den Zahlen des Tumorregisters München tritt dies in weniger als einem Prozent der Fälle auf [54]. Sobald der Primärtumor gestreut hat, stellt das Mammakarzinom in der Regel nach wie vor eine unheilbare Krankheit dar [17]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, wie an deutschen Universitätsfrauenklinika und Brustzentren die Praxis bei der Durchführung von Staging-Untersuchungen bei Mammakarzinom-Patientinnen aussieht. Des Weiteren erfolgte über Literaturrecherche die Klärung der Frage, wie häufig tatsächlich bei nodal negativen Mammakarzinom-Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose Metastasen auftreten.

6.2 Akzeptanz der Fragebogenaktion:

Von den 205 versendeten Fragebögen wurden 156 beantwortet zurückgeschickt, die alle ausgewertet werden konnten. Somit lag die Rücksendequote der Antwortbögen bei 76,1%. Dies zeigt das große Interesse der Fragestellung. Die Quote der Rücksendungen war mit 73,7% bei den Universitätsfrauenklinika und mit 76,7% bei den nicht universitären Brustzentren in etwa gleich hoch. Der kurz gefasste, einseitige Fragebogen (siehe Anhang) sollte eine schnelle und unbürokratische Beantwortung ermöglichen.

Es wurden alle deutschen Universitätsfrauenklinika (n=35 mit 38 Adressaten, da in zwei Städten mehrere Standorte der Universitätsfrauenklinika getrennt voneinander befragt wurden) und darüber hinaus zertifizierte Brustzentren (n=167) angeschrieben. Bei dieser Auswahl der Adressaten gingen wir von einer

repräsentativen Darstellung der in Deutschland geübten Praxis bei Staginguntersuchungen von Mammakarzinom-Patientinnen aus. Viele zusätzliche Kommentare auf den Antwortbögen bekräftigen uns in der Aussage, dass zu viele Untersuchungen zum falschen Zeitpunkt durchgeführt werden. Da nur 0,8% der Patientinnen bei der Primärdiagnose Mammakarzinom im Stadium pN0 Metastasen haben (Zahlen aus dem Tumorregister München) [54], sind somit Staginguntersuchungen in über 99% der Fälle nicht notwendig. Ebenso kann man sich die Frage stellen, warum man zu Beginn der Erkrankung nach Metastasen sucht, wo statistisch gesehen zu diesem Zeitpunkt eine Metastasierung selten ist und man noch dazu im Krankheitsverlauf, also bei Nachsorgeuntersuchungen, keine routinemäßigen Untersuchungen wie Röntgen-Thorax-Aufnahmen, Oberbauchsonographie, Skelettszintigraphie etc. durchführt.

6.3 Zeitpunkt der Staginguntersuchungen

In der S3-Leitlinie wird empfohlen, bei der Diagnose Mammakarzinom im Stadium pT1 pN0 keine weitere apparative Diagnostik zur Suche von Metastasen einzusetzen (Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms) [25].

Der größte Teil unserer befragten Kliniken, nämlich 37,5% der nicht universitären Brustzentren und 32,1% der Universitätsfrauenklinika, führt die Untersuchungen generell präoperativ durch, ohne Kenntnis über das genaue Krankheitsstadium. Lediglich 0,8% der nicht universitären Brustzentren und 7,1% der Universitätsfrauenklinika führen die Staginguntersuchungen nur postoperativ und zwar bei gesichertem Nodalbefall, so wie die Leitlinien es vorsehen, durch.

Die S3-Leitlinien-Empfehlung für Nachsorgeuntersuchungen beschränkt sich auf eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Mammographie und Mamma-Sonographie. Die Empfehlung sieht jedoch bei asymptomatischen Patientinnen keine weitere Suche nach Metastasen vor [27].

Vergleicht man nun den in praxi zumeist angewandten Ablauf der Staginguntersuchungen mit den Empfehlungen der Leitlinien, stellt man eine deutliche Diskrepanz fest.

Diese Kluft zwischen den Empfehlungen in den Leitlinien und der in Deutschland vorherrschenden Praxis, die sich in unserer vorliegenden Arbeit bestätigt, veranschaulicht die Bedeutung und Aktualität unserer Umfrage.

6.4 Ergebnisse der Literaturrecherche

Aus den Daten des Tumorregisters München wird ersichtlich, dass das Vorhandensein von Metastasen im Stadium N0 bei der Primärdiagnose mit 0,8% der Fälle eine Seltenheit darstellt (alle Patientinnen stammen aus einem Kollektiv aus den Jahren 1978 – 2011) [54]. Der Großteil aller Patientinnen hat zu diesem Zeitpunkt keine Fernmetastasen. Somit erscheinen weitere apparative Untersuchungen nicht gerechtfertigt.

Die Anzahl der notwendigen Untersuchungen, um eine Metastase zu entdecken, wird in der Literatur mit 333 für die Skelettszintigraphie, mit 500 für die Röntgen-Thorax-Untersuchung und mit 200 für die Leberultraschalluntersuchung angegeben [36].

Andere Arbeiten erbrachten ähnliche Ergebnisse zum Auftreten von Metastasen bei nodal negativen Frauen mit 0,75% in einem Schweizer Kollektiv (Beobachtungszeitraum: Januar 1996 – Juni 2001, 268 der 497 beobachteten Frauen waren N0 und 2 dieser Frauen wiederum waren im Stadium N0 M1) [43] und 0,35% in einem japanischen Kollektiv (Beobachtungszeitraum Januar 1988 bis Dezember 1998, 3178 Patientinnen im Stadium N0 mit Knochenmetastasen) [24]; im letztgenannten bezieht sich der Prozentwert auf Knochenmetastasen, andere Metastasenlokalisationen wurden dort nicht berücksichtigt.

Zum Vergleich: Patientinnen mit befallenen Lymphknoten (nodal positiv) weisen deutlich häufiger eine Fernmetastasierung auf als nodal negative Patientinnen. In einem Kollektiv von 64243 Patientinnen waren 23848 nodal positiv. 7,3% dieser nodal positiven Patientinnen hatten Metastasen (Tumorregister München, Stand 15.06.2011) [54].

Die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Metastasen wird mit rund 19% der Fälle in der Leber angegeben, mit rund 25% in der Lunge und mit 43 bis 52% im Skelettsystem [53].

6.5 Kosten der Staginguntersuchungen

Bei etwa 57970 Neuerkrankungen an Mammakarzinom in Deutschland pro Jahr [37] entstehen unter der Annahme, dass ein Routinestaging mit einer Röntgen-Thorax-Aufnahme, einer Oberbauchsonographie und einer Skelettszintigraphie circa 96 Euro (gerechnet nach EBM 2000 plus) kostet [22], allein für die Durchführung von Staginguntersuchungen Kosten in Höhe von etwa 5,5 Millionen Euro im Jahr. Berücksichtigt man zudem die beiden unterschiedlichen Kassensysteme mit rund 11% Privatpatientinnen und 89% Kassenpatientinnen [60], so ergeben sich Kosten in Höhe von gerundet 7,3 Millionen Euro.

Nach unseren Schätzungen jedoch sind bei etwa 65% der Patientinnen, die bei Erstdiagnose nodal negativ sind, diese Untersuchungen nicht notwendig und somit könnten Kosten in Höhe von circa 4,8 Millionen Euro pro Jahr in Deutschland eingespart werden.

In Anbetracht des geringen Anteils der Metastasierungsrate im Stadium N0 und der Empfehlungen der Leitlinien zeigt sich somit, dass sowohl die Patientinnen als auch das Gesundheitssystem unnötig belastet werden.

In einer weiteren Arbeit, in der 1076 Patientinnen mit Mammakarzinom ohne klinische Symptome zum Zeitpunkt der Primärdiagnose auf Metastasen hin untersucht wurden, ergaben sich Kosten in Höhe von circa 260000 Euro für alle perioperativen Screeningmaßnahmen dieser Patientinnen [12]. In dieser Arbeit wurde auch gezeigt, welche Kosten bei falsch positiven Stagingergebnissen durch weiterführende Untersuchungen entstehen. Bei 130 Patientinnen mit falsch positiven Stagingergebnissen fielen dort zusätzlich Kosten in Höhe von 56000 Euro an.

In erster Linie werden mit den Routine-Staginguntersuchungen unauffällige Befunde erhoben beziehungsweise - durch unklare Resultate - Anlass zu weiterer apparativer Diagnostik gegeben, die in den meisten Fällen wiederum zu unauffälligen oder unsicheren Ergebnissen führt.

6.6 Pro und Contra zur Durchführung frühzeitiger Staginguntersuchungen

Am ehesten zu rechtfertigen erscheint die präoperative Röntgenuntersuchung des Thorax, da in den meisten Kliniken im Vorfeld einer Operation seitens der Anästhesieologie ab einem Alter von 60 Jahren eine solche Untersuchung standardmäßig verlangt wird. Dies träfe aber auch nur für die Patientinnen der entsprechenden Altersgruppe zu. Bei der Röntgen-Thorax-Untersuchung ist die Screening-Sensitivität zur Frühentdeckung von Lungenmetastasen gering [1]. Um bei pulmonal unauffälligen Patientinnen einen auffälligen Befund zu erhalten, bedarf es circa 500 Röntgen-Thorax-Untersuchungen [36].

Alle anderen Untersuchungen und auch die Thorax-Röntgenaufnahme bei jüngeren Frauen erscheinen nicht gerechtfertigt.

Im größten Teil der befragten Kliniken wird dennoch zu einem Zeitpunkt untersucht, zu dem noch keinerlei Aussage darüber gemacht werden kann, in welchem Stadium der Erkrankung sich die Patientin befindet und wie hoch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ist. Der Nutzen dieser Untersuchungen ist somit nicht gegeben. Trotz eindeutiger Empfehlungen der aktuellen Leitlinien hält sich nur ein verschwindend geringer Prozentsatz der deutschen Brustkrebsexperten an die Vorgaben. Nach den Daten aus der durchgeführten Fragebogenaktion halten sich nur circa 2% der befragten Kliniken an die Vorgaben der Leitlinien.

Weiterhin spricht die psychische Belastung der Patientinnen gegen eine verfrühte Suche nach Metastasen. Den Betroffenen werden Untersuchungen zugemutet, die wiederum mit Risiken verbunden sind (Strahlenbelastung, allergische Reaktion auf die bei der Skelettszintigraphie verabreichten ^{99m}Tc-markierten Polyphosphonate bzw. auf im Rahmen von Folgeuntersuchungen ggf. verabreichte Kontrastmittel), ganz zu schweigen von der psychischen Belastung beim Warten auf Ergebnisse, die häufig uneindeutig sind. Nicht selten führen suspekte Befunde zu der Notwendigkeit einer intensiven und invasiven weiterführenden Diagnostik zu einem Zeitpunkt, zu dem über 99% der Patientinnen frei von Metastasen sind - zumindest bei Patientinnen im Stadium N0.

Die Tatsache, dass weniger als ein Prozent der nodal negativen Patientinnen zum Zeitpunkt der Primärdiagnose eines Mammakarzinoms Fernmetastasen aufweist, stellt das Hauptargument gegen Routine-Staginguntersuchungen dar.

Die Frage bleibt offen, warum so viele Brustkrebsexperten wider besseres Wissen präoperativ Routine-Staginguntersuchungen zum Ausschluss von Fernmetastasen durchführen. In einer Zeit der knappen Ressourcen in unserem Staat und insbesondere im Gesundheitswesen sollte darauf geachtet werden, dass unnötige und kostspielige Untersuchungen vermieden werden.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe eines Fragebogens die aktuelle Vorgehensweise bezüglich Staginguntersuchungen bei der Primärdiagnose Mammakarzinom an deutschen Universitätsfrauenklinika und Brustzentren untersucht. Die Ergebnisse wurden mit den Empfehlungen aus den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms verglichen. Dabei wurde festgestellt, dass die Praxis der Durchführung der Staginguntersuchungen von den Empfehlungen der Leitlinien häufig abweichen und zu viele Untersuchungen zum falschen Zeitpunkt durchgeführt werden.

Zahlen aus dem Tumorregister München und Daten aus der Literatur belegen, dass bei der Primärdiagnose im Stadium N0 eine Metastasierung sehr selten ist (unter 1%). Die meisten der befragten Kliniken (36,5%) untersuchen jedoch zu einem Zeitpunkt, zu dem - statistisch gesehen - in nur sehr wenigen Fällen Frauen an Metastasen erkrankt sind, nämlich präoperativ und somit ohne Kenntnis des Nodalstatus'.

Zum einen entstehen dem Gesundheitssystem in Deutschland durch diese Untersuchungen unnötige Kosten, zum anderen werden die Patientinnen psychischen und körperlichen Strapazen ausgesetzt.

Mit einer Kostenschätzung wurde gezeigt, dass in Deutschland große Summen pro Jahr für unnötige Untersuchungen zum falschen Zeitpunkt ausgegeben werden. Der Großteil der Untersuchungen kann bei den Patientinnen im Stadium N0 nach der Datenlage noch gar keine pathologischen Befunde ergeben, und oft werden zusätzlich weitere Untersuchungen bei suspekten Befunden durchgeführt, die abermals unnötige Kosten verursachen.

8. Anhang

8.1 TNM-Klassifikation [61]

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe des Tumors (T), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N) und eine eventuelle Fernmetastasierung (M). Die tabellierte Kurzfassung der TNM-Klassifikation für Mammakarzinom:

Tabelle 16
Tumorgröße (T)

T0	kein Tumor nachweisbar
Tis	Carcinoma in situ, nicht invasiv
T1 mic	Microinvasion bis 0,1 cm
T1	bis 2 cm
T1a	< 0,5 cm
T1b	> 0,5 cm bis 1 cm
T1c	> 1 cm bis 2 cm
T2	> 2 cm bis 5 cm
T3	> als 5 cm
T4	jede Größe mit Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut

Tabelle 17
Lymphknotenstatus (N)

N0	keine befallenen Lymphknoten
N1	1 – 3 befallene Lymphknoten in der Axilla
N2	4 – 9 befallene Lymphknoten in der Axilla
N3	10 oder mehr befallene Lymphknoten in der Axilla oder unter/über dem Schlüsselbein

Tabelle 18
Fernmetastasen (M)

M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar

8.2 Stadieneinteilung nach UICC (Union internationale contre le cancer) [61]

Tabelle 19

Stadieneinteilung nach UICC (Union internationale contre le cancer) [61]

Stadium	Tumorgröße	Lymphknotenstatus	Metastasenstatus
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stadium IIIC	jedes T	N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

9. Index

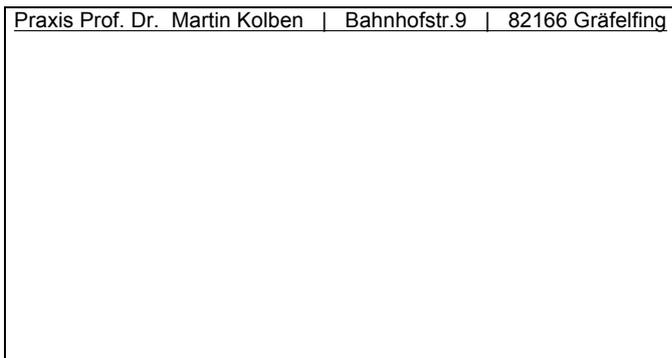
9.1 Anschreiben zur Fragebogenaktion

Prof. Dr. med. Martin Kolben
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe

Praxis für Frauengesundheit
Bahnhofstr. 9
82166 Gräfelfing
Telefon: 089 - 89 86 73 71
info@frauenarzt-graefelfing.de

Alexander König
Cand. med. (Technische Universität München)

Praxis Prof. Dr. Martin Kolben	Bahnhofstr.9	82166 Gräfelfing
--------------------------------	--------------	------------------



Gräfelfing, den 17.09.2007

Umfrage zum Thema: Staging-Untersuchungen bei der Primärdiagnose eines Mammakarzinoms

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen einer Dissertation beschäftigen wir uns mit der o.g. Fragestellung. Da in der klinischen Praxis sehr unterschiedlich vorgegangen wird, versuchen wir, in Erfahrung zu bringen, wie in Deutschland die Frage des Stagings gehandhabt wird.

Beiliegend senden wir Ihnen einen Fragebogen zu, mit dem wir uns über die in Ihrem Zentrum aktuell angewandte Vorgehensweise informieren möchten.

Für die Beantwortung und Rücksendung des Fragebogens wären wir Ihnen sehr dankbar.

Für Ihre Mitarbeit bedanken wir uns im Voraus sehr herzlich und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Alexander König

Prof. Dr. med. Martin Kolben

Anlagen: -Fragebogen
 -Rücksendeumschlag

9.2 Fragebogen

Dissertation Alexander König
 Betreuer: Prof. Dr. med. Martin Kolben
 Bahnhofstrasse 9, 82166 Gräfelfing, info@frauenarzt-graefelfing.de

September 2007

Staging-Untersuchungen bei der Primärdiagnose eines Mammakarzinoms

1.) Zu welchem Zeitpunkt führen Sie bei Patientinnen mit der Primärdiagnose „Mammakarzinom“ Staginguntersuchungen zur Feststellung von Fernmetastasen durch?

- generell präoperativ
- präoperativ nur bei Verdacht auf Nodalbefall

- generell postoperativ
- postoperativ nur bei histologisch gesichertem Nodalbefall

2.) Welche Staginguntersuchungen führen Sie durch?

Art der Untersuchung	Ja	Nein	Nur, wenn:
Röntgen-Thorax			
Oberbauchsonographie			
Knochenszintigraphie			
Tumormarker CA 15-3 CEA andere			
Andere Untersuchungen Wenn ja, welche?			

3.) Bemerkungen, Anregungen:

.....

.....

.....

.....

.....

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Exakte Auswertung des Stagingzeitpunkts	Seite 15
Tabelle 2	Exakte Auswertung des Stagingzeitpunkts (Gruppen A und U)	Seite 17
Tabelle 3	Wieviele Kliniken führen eine Röntgen-Thorax- Untersuchung als Stagingmaßnahme bei der Diagnose Mammakarzinom durch (unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung)?	Seite 19
Tabelle 4	Wieviele Kliniken führen eine Oberbauchsonographie als Stagingmaßnahme bei der Diagnose Mammakarzinom durch (unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung)?	Seite 22
Tabelle 5	Wieviele Kliniken führen eine Knochenszintigraphie als Stagingmaßnahme bei der Diagnose Mammakarzinom durch (unabhängig vom Zeitpunkt der Durchführung)?	Seite 24
Tabelle 6	Untersuchung der Tumormarker	Seite 26
Tabelle 7	Auswertung Staginguntersuchungen Computertomographie	Seite 28
Tabelle 8	Auswertung Staginguntersuchungen Magnetresonanztomographie (MRT)	Seite 31
Tabelle 9	Tumorregister München, Kontingenztafel zum Nodalstatus und zur Metastasenkategorie	Seite 35
Tabelle 10	Tumorregister München, Kontingenztafel Axillabehandlung und Metastasenkategorie	Seite 36

Tabelle 11	Tumorregister München, Kontingenztafel Axillabehandlung und Metastaskategorie	Seite 36
Tabelle 12	Kosten nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ), Stand April 2011	Seite 40
Tabelle 13	Beispielrechnung eines Routinestagings nach der Gebührenordnung für Ärzte (online-GOÄ, April 2011)	Seite 41
Tabelle 14	Kosten nach EBM-Ziffern (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) (angewendeter Punktwert vom April 2011: 0,035 Euro)	Seite 42
Tabelle 15	Beispielrechnung eines Routinestagings nach EBM-Ziffern: Abrechnung für vertragsärztlich erbrachte, ambulante Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung	Seite 43
Tabelle 16	TNM-Klassifikation: Tumorgröße (T)	Seite 65
Tabelle 17	TNM-Klassifikation: Lymphknotenstatus (N)	Seite 65
Tabelle 18	TNM-Klassifikation: Fernmetastasen (M)	Seite 65
Tabelle 19	Stadieneinteilung nach UICC	Seite 66

9.4 Literaturverzeichnis

1. Abenhardt W, Bartens S, de Waal JC, Eiermann W, Haidinger R, Heinemann V, Lutz L, Maurer S, Schindlbeck C, Sommer H, Stemmler J. Kapitel: Nachsorge. In: Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München 12. Auflage 2009: 178 - 196
2. Abuzallouf S, Motawy M, Thotathil Z. Baseline staging of newly diagnosed breast cancer – Kuwait cancer control center experience. Med Princ Pract. 2007,16(1): 22 - 24
3. Berclaz G, Hofmann C, Aebi S, Brügger S, Fey M, Hänggi W, Dreher E. Initiales Fernmetastasen-“Staging” beim Mammakarzinom: Zu viele Untersuchungen? Geburtsh Frauenheilk 2000, 60: 418 - 422
4. Böcker W. Kapitel 41: Mamma. Metastasierung. In: Pathologie, Böcker W, Denk H, Heitz PU (Hrsg.), Elsevier Verlag, München, 3. Auflage 2004: 979 - 999
5. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C, Mourou MY, Cambon P, Granon C. Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow up. Breast Cancer Res Treat. 1996, 37(2): 115 - 121
6. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, Molino A, Capelli MC, di Constanzo F, Pucciatti MA, et al. Cancer 1988, 61(5): 1038 - 1040
7. Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G, Locatelli M, Pruneri G, Giudici S, Bellomi M, Della Vigna P, Monfardini L, Orsi F, Nolè F, Munzone E, Goldhirsch A. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? Ann Oncol. 2011, 10: 2227 – 2233

8. Engel J, Eckel R, Kerr J, Schmidt M, Fürstenberger G, Richter R, Sauer H, Senn HJ, Hölzel D. The process of metastasiation for breast cancer. Eur J Cancer. 2003, 39(12): 1794 – 806
9. Engel J, Schrodi S, Schubert-Fritschle G, Stöckl D. Kapitel: Epidemiologie. In: Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009: 1 – 11
10. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer. 1983, 52(9): 1551-7
11. Funke I, Anthuber C, Ataseven B, Bauerfeind I, Baumeister R, Dian D, Drinovac VD, Eiermann W, Gabka C, Hamann U, Heitland A, Höß C, Edler von Koch F, Kolben M, Löhrs B, Niemeyer B, Schindlbeck C, Schwoerer M, de Waal JC, Weiß E. Kapitel: Operative Therapie des primären Mammakarzinoms und Rekonstruktionsverfahren. In: Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009: 119 - 129
12. Gerber B, Seitz E, Müller H, Krause A, Reimer T, Janni W, Kundt G, Friese K. Ein perioperatives Screening auf Metastasen ist bei Patientinnen mit einem primär operablem Mammakarzinom und fehlender klinischer Symptomatik einer Metastasierung nicht indiziert. Zentralbl Gynakol. 2004; 126: 275-279
13. Gutschow K, Artmann A, Astner S, de Waal JC, Dietzfelbinger H, Eiermann W, Harbeck N, Heinemann V, Kahlert S, Keßler M, Lutz L, Mahl G, Prechtl A, Rauthe G, Schwoerer M, Sittek H, Sommer H, Stemmler HJ, Stieber P, Untch M, Wuttge-Hannig A. Kapitel: Nachsorge In: Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 10. Auflage 2005: 153 - 166

14. Harbeck N, Aigner M, Kuschel B, Kiechle M. Mammakarzinom – prognostische und prädiktive Faktoren. *Der Onkologe*. 2002; 8: 808 - 816
15. Harbeck N, Thomssen C. A new look at node-negative breast cancer. *Oncologist*. 2011; 16 Suppl 1: 51 - 60
16. Hassett MJ, Hughes ME, Niland JC, Edge SB, Theriault RL, Wong YN, Wilson J, Carter WB, Blayney DW, Weeks JC. Chemotherapy use for hormone receptor-positive, lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(34): 5553 - 60
17. Heinemann V, Abenhardt W, Ataseven B, Beinert T, Beyreuther HJ, Eiermann W, Hanusch A, Harbeck N, Lorenz T, Michl G, Pihusch R, Salat C, Sattler D, Sommer H, Walther J. Kapitel: Systemische Therapie des Mammakarzinoms. In: *Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009: 284 - 304
18. Helbich TH, Stadler A, Wolf G. Staging des Mammakarzinoms, Wertigkeit bildgebender Verfahren. *Radiologe*. 1999; 39(7): 546 -54
19. Institut National du Cancer (INC), Haute Autorité de Santé. Guide affection longue durée. Tumeur maligne. affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique, Cancer du sein, Saint-Denis La Plaine Cedex, Frankreich, Januar 2010. 3.8 Bilan d'extension:
http://www.fncgm.com/images/AFSSAPS/inca_ald_cancer%20sein.pdf
20. Institut National du Cancer (INC). Recommandations professionnelles: Cancer du sein in situ. Recommandations de prise en charge spécialisée (Recommandations argumentées). Surveillance des cancers du sein in situ traités. Boulogne-Billancourt, Frankreich, 2009:
<http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>

21. Kahlert S, Anthuber C, Ataseven B, Eiermann W, Hamann M, Harbeck N, Kolben M, Maurer S, Michl G, Petrides PE, Pihusch R, Rack B, Salat C, Sattler D, Sommer H, Stemmler J. Kapitel: Adjuvante Systemtherapie. In: Manual Mammakarzinome des Tumorzentriums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009: 153 - 177

22. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. <http://www.kbv.de/ebm2011/ebmgesamt.htm>. Stand 18.04.2011

23. Kim H, Han W, Moon HG, Min J, Ahn SK, Kim TY, Im SA, Oh DY, Han SW, Chie EK, Ha SW, Noh DY. The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. 2011; 126(3): 637 - 41

24. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. What Do Breast Cancer Patients Benefit from Staging Bone Scintigraphy? Jpn J Clin Oncol. 2001, 31(6): 263 – 269

25. Kreienberg R, Kopp I, Albert H, Bartsch H H, Beckmann MW, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kuhn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Luck H J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Nas-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz KD, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. Abschnitt B: Lokoregional begrenzte Primärerkrankung. B 2 Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei symptomatischen Patientinnen. B 2.4 Staging. In: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 1. Aktualisierung 2008, W. Zuckschwerdt Verlag München: 21 – 26

- 26.** Kreienberg R, Kopp I, Albert H, Bartsch H H, Beckmann M W, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kuhn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Luck H J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Nas-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz K D, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. Abschnitt C: Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom. C 4 Fernmetastasen. C 4.1 Allgemeine Prinzipien. In: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008, W. Zuckschwerdt Verlag München: 111 - 126
- 27.** Kreienberg R, Kopp I, Albert H, Bartsch H H, Beckmann M W, Berg D, Bick U, du Bois A, Budach W, Dunst J, Engel J, Ernst B, Geraedts M, Henschler U, Hölzel D, Jackisch C, König K, Kreipe H, Kuhn T, Lebeau A, Leinung S, Link H, Luck H J, Madjar H, Maiwald A, Maiwald G, Marschner N, Marx M, von Minckwitz G, Nas-Griegoleit I, Possinger K, Reiter A, Sauerbrei W, Schlake W, Schmutzler R, Schreer I, Schulte H, Schulz K D, Souchon R, Thomssen C, Untch M, Wagner U, Weis J, Zemmler T. Abschnitt D: Behandlung, Betreuung, Begleitung. D 5 Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung. D 5.3 Untersuchung auf Metastasen. In: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, 1. Aktualisierung 2008, W. Zuckschwerdt Verlag München: 154 – 163
- 28.** Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. CMAJ 2001, 164 (10): 1439 - 44
- 29.** National Cancer Institute at the National Institutes of Health (USA). Stage Information for Breast Cancer. Stand 14.07.2011.
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page3>

- 30.** National Guideline Clearinghouse (USA). ACR Appropriateness Criteria® stage I breast carcinoma.
Harvey JA, Bassett LW, Evans WP III, Brenner RJ, Comstock CE, D'Orsi CJ, Edge SB, Everson LI, Huynh PT, Jong RA, Lehman CD, Mahoney MC, Morris EA, Rabinovitch R, Expert Panel on Breast Imaging. ACR Appropriateness Criteria® stage I breast carcinoma. [online publication]. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2009. 5 p. [32 references]:
<http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&id=15724>
- 31.** National Guideline Clearinghouse (USA). Guideline: Staging. In: Management of early breast cancer 2009. In: New Zealand Guidelines Group. Management of early breast cancer. Wellington (NZ): New Zealand Guidelines Group (NZGG); 2009. p. 21-7.
<http://guidelines.gov/content.aspx?id=15459&search=management+early+breast+cancer>
- 32.** National Institute for Health and Clinical Excellence (England and Wales). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment.
Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff, Wales 2009: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11778/43414/43414.pdf>
- 33.** National Institute for Health and Clinical Excellence (England and Wales). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment.
Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff, Wales 2009:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43413/43413.pdf>
- 34.** Online-GOÄ. Gebührenordnung für privatärztliche Leistungen.
<http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>. Stand 18.04.2011

35. Perry NM. Multi-Disciplinary Aspects of Quality Assurance in the Diagnosis of Breast Disease (EUSOMA). A revised version of the original EUSOMA Position Paper published in 2001. *European Journal of Cancer* 2001, 37: 159 – 172. In: *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition 2006: 197 – 217*

36. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, Milandri C, Amadori D, Bravi M, Rossi D, Fattori PP, Pasquini E, Panzini I. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2002, 72: 53 - 60

37. Robert Koch Institut. 3.10 Brustdrüse der Frau. In: *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V, Berlin, 7. Ausgabe 2010: 56 – 59*

38. Rosselli Del Turco M, Ponti A, Bick U, Biganzoli L, Cserni G, Cutuli B, Decker T, Dietel M, Gentilini O, Kuehn T, Mano MP, Mantellini P, Marotti L, Poortmans P, Rank F, Roe H, Scaffidi E, van der Hage JA, Viale G, Wells C, Welnicka-Jaskiewicz M, Wengstöm Y, Cataliotti L. Quality indicators in breast cancer care. *Eur J Cancer.* 2010, 46(13): 2344 - 2356

39. Rutgers EJ. Quality Control in the locoregional treatment of breast cancer. Position Paper EUSOMA Guidelines. *Eur J Cancer* 2001, 37(4): 447 – 453

40. Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg.* 1999, 134(5): 551-553

41. Schaffer P, Ataseven B, Belka C, Höß C, Lindner H, Nikolajek K, Riepl M, Rosskopf B, Scheithauer H, Sommer H, Stadler P, Winkler C, Wolf C, Wuttge-Hannig A, Wypior HJ. Kapitel: Radioonkologische Behandlung. In: *Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009: 130 - 142*

42. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhrs U, Molls M, Hölzel D. Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung nach Metastasierung seit mehr als 20 Jahren? Dtsch Arztebl 2005, 102: A 2706 - 2714
43. Schneider C, Fehr MK, Steiner RA, Hagen D, Haller U, Fink D. Frequency and distribution pattern of distant metastases in breast cancer patients at the time of primary presentation. Arch Gynecol Obstet. 2003, 269(1): 9 – 12
44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of breast cancer in women. A national clinical guideline. Edinburgh, Schottland, 2005 <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>
45. Shiller SM, Weir R, Pippin J, Punar M, Savino D. The sensitivity and specificity of sentinel lymph node biopsy for breast cancer at Baylor University Medical Center at Dallas: a retrospective review of 488 cases. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2011; 24(2): 81 - 5
46. Siegmund-Schultze N. Brustkrebsmarker sollen Übertherapie vermeiden. Dtsch Arztebl 2010; 107(7): A-260/B 228/C 224
47. Sommer H, Gutschow K, Dian D, Lindner H, Riepl M, Rosskopf B, Schaffer P, Stadler P, Wuttge-Hannig A, Wypior H. Kapitel: Lokoregionäre Therapieoptionen im metastasierten Stadium. In: Manual Mammakarzinome des Tumorzentrums München. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Auflage 2009: 274 - 283
48. Teifke A. Kapitel 18: Mamma. In: Einführung in die Radiologie. Diagnostik und Intervention. Bücheier E, Lackner K J, Thelen Manfred (Hrsg.), Thieme Verlag Stuttgart 2006: 612 – 624
49. Terpe HJ, Broer KH, Liese A, Vogel CU. Die Anzahl axillärer Lymphknoten von Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom korreliert mit der N- und T-Klassifikation und dem Tumorgrad. Geburtsh Frauenheilk 2002; 62 (11): 1077 – 1080

- 50.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 29.09.2010, Erstellungsdatum 27.05.2011, Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild, Seite 4, Tabelle 4: Kontingenztafel pT und M-Kategorie
http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20110527_krank.pdf
- 51.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 19.04.2011, Erstellungsdatum 29.06.2011, Überleben C50 Mammakarzinom (Frauen), Seite 6, Tabelle 4b: Überleben für Mammakarzinom (Frauen) nach pTNM
http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf
- 52.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 15.06.2011, Erstellungsdatum 18.07.2011, Auswertung Mammakarzinom, Daten aller Kliniken, Seite 132, Tabelle 100: Kontingenztafel: pT und Status 1. Metastase
http://www.tumorregister-muenchen.de/stat/all/AAW/C50__/A/_____C50__01020110718e0000A__e0_00.pdf
- 53.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 15.06.2011, Erstellungsdatum 18.07.2011, Auswertung Mammakarzinom, Daten aller Kliniken: Seite 133, Tabelle 101: Metastasenlokalisierung nach pT
www.tumorregister-muenchen.de/stat/all/AAW/C50__/A/_____C50__01020110718e0000A__e0_00.pdf

- 54.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 15.06.2011, Erstellungsdatum 18.07.2011, Auswertung Mammakarzinom, Daten aller Kliniken: Seite 134, Tabelle 102: Kontingenztafel: pN und M-Kategorie
http://www.tumorregister-muenchen.de/stat/all/AAW/C50__/A/_____C50__01020110718e0000A__e0_00.pdf
- 55.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 15.06.2011, Erstellungsdatum 18.07.2011, Auswertung Mammakarzinom, Daten aller Kliniken, Seite 143, Tabelle 111: Kontingenztafel: Lymphknoten befallen und M-Kategorie
http://www.tumorregister-muenchen.de/stat/all/AAW/C50__/A/_____C50__01020110718e0000A__e0_00.pdf
- 56.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 15.06.2011, Erstellungsdatum 19.07.2011, Allgemeine Auswertungen, Alle Kliniken, Seite 195, Tabelle 157a: Kontingenztafel: Axillabehandlung und M-Kategorie (2002 – 2003)
http://www.tumorregister-muenchen.de/stat/all/AAW/C50__/A/_____C50__01020110718e0000A__e0_00.pdf
- 57.** Tumorregister München
Geschlossenes Internet, Datenbankstand 15.06.2011, Erstellungsdatum 19.07.2011, Allgemeine Auswertungen, Alle Kliniken, Seite 196, Tabelle 157b: Kontingenztafel: Axillabehandlung und M-Kategorie ab 2004
http://www.tumorregister-muenchen.de/stat/all/AAW/C50__/A/_____C50__01020110718e0000A__e0_00.pdf

- 58.** Tumorregister München
Offenes Internet: Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen)
Überleben ab Progression, Datenbankstand 29.09.2010, Erstellungsdatum
04.11.2010
[http://www.tumorregister-
muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__07_20101104_progr.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__07_20101104_progr.pdf)
- 59.** Tumorregister München
Offenes Internet: Überleben C50: Mammakarzinom (Frauen),
Datenbankstand 19.04.2011, Erstellungsdatum: 29.06.2011
http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf
- 60.** Verband der privaten Krankenversicherung (e. V.). 2. Versicherungsbestand.
2.1 Krankheitsvollversicherung. In: Zahlenbericht der privaten
Krankenversicherung 2009/2010. Korrigierte Version (Stand Januar 2011).
Verband der privaten Krankenversicherung (e.V.) Hrsg., Köln 2011: 27
- 61.** Wikipedia online: Brustkrebs, Stadiengruppierung nach UICC (Union
internationale contre le cancer), TNM 6. Auflage, 2003 und TNM-Klassifikation
<http://de.wikipedia.org/wiki/Brustkrebs>
- 62.** Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine
therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev.
2003, (2): CD002747

9.5 Danksagung

Ich danke

Herrn Professor Dr. Martin Kolben,

Frau Professor Dr. Jutta Engel,

Frau Dr. Gabriele Schubert-Fritschle,

Herrn Professor Dr. Dieter Hölzel,

Frau Manuela Pohle,

Herrn Dragan Kalcina,

Herrn Patrick Merker,

meinen Eltern Claudia und Roland König,

meiner Großmutter Ruthild Scheuermann.